



Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

**ADRENAL ve GONADAL
HASTALIKLAR
KILAVUZU**

2019



ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2019 - ANKARA

ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2019

ISBN: 978-605-4011-36-0

12. Baskı: Mayıs 2018 (*Gözden geçirilmiş yeni baskı*)

13. Baskı: Ekim 2018 (*Tıpkı Basım*)

14. Baskı: Nisan 2019 (*Gözden geçirilmiş yeni baskı*)



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

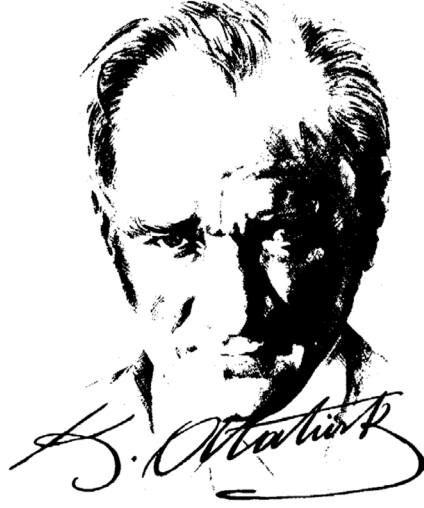
Miki Matbaacılık San. Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1516/1 Sk. No: 27

Yenimahalle / ANKARA

Tel. (0312) 395 25 80

Baskı Tarihi: Nisan 2019



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



TEMED ADRENAL GONAD HASTALIKLARI ÇALIŞMA GRUBU KILAVUZ YAZARLARI

(Alfabetik sıra ile)

Doç. Dr. Abdullah TAŞLIPINAR

Doç. Dr. Alev SELEK

Prof. Dr. Bülent Okan YILDIZ

Doç. Dr. Coşkun MERİÇ

Prof. Dr. Esen AKBAY

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR

Uzm. Dr. Fatma Ela KESKİN

Uzm.Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR

Prof Dr. Güzin Fidan YAYLALI

Prof. Dr. İlhan TARKUN

Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

Uzm. Dr. Mahmut YAZICI

Prof. Dr. Melek Eda ERTÖRER

Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ

Prof. Dr. Murat YILMAZ

Prof. Dr. M. Kemal BALCI

Prof. Dr. Nur KEBAPÇI

Prof. Dr. Nuri ÇAKIR

Doç. Dr. Özlem ÇELİK

Doç. Dr. Özlem ÜSTAY TARÇIN

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

Prof. Dr. Rifat EMRAL

Doç. Dr. Serkan YENER

Prof. Dr. Ş. Erol BOLU

Uzm. Dr. Yalçın BAŞARAN

**Değerli Meslektaşlarım,**

Adrenal ve gonad hastalıkları disiplinler arası geçişin yoğun olduğu bir grup hastalıktır. Hekimler, bu hastalara yaklaşımlarında, onlara rehberlik edecek, güncel, doğru ve Türkçe yazılmış kılavuzlara ihtiyaç duyarlar. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar bu ihtiyaca cevap vermeyi hedeflemekte ve geri bildirimlerden anlaşıldığına göre de bunu başarmaktadırlar.

Prof. Dr. Erol Bolu başkanlığında Adrenal ve Gonad Hastalıkları Çalışma Grubu 2019 yılında 'Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu'nu güncellemiştir. Grup üyelerinin özverili çalışmaları sonucu yenilenen kılavuzdaki bilgiler, literatür verileri ile zenginleştirilmiş, 'Hatırlatma' diye adlandırılan bölümleri ile pratik hale getirilmiştir. Emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar 2019'un hastalarınız ile ilgili doğru kararlar almanıza yardımcı olacağına inanıyor, çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu Adına

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Prof. Dr. Füsun Saygılı



ABBAS ALİ TAM
 ABDULLAH TAŞLIPINAR
 AHMET YILDIRIM
 ALEV EROĞLU ALTINOVA
 ALEV SELEK
 ALİ SAKLAMAZ
 ALİM UZUNALİMOĞLU
 ARİF ENDER YILMAZ
 AYDAN USMAN
 AYDOĞAN AYDOĞDU
 AYŞA HACIOĞLU
 AYŞE ESEN
 BANU ŞARER YÜREKLİ
 BERRİN DEMİRBAŞ
 BETÜL EKİZ BİLİR
 BÜLENT OGÜN HATİPOĞLU
 BÜLENT OKAN YILDIZ
 CEM HAYMANA
 COSKUN MERİÇ
 DERYA ÖZ
 DİLEK KARAKAYA ARPACI
 ELİF KILIÇ KAN
 ENGİN GÜNEY
 EREN GÜRKAN
 EROL BOLU
 ESEN AKBAY
 ESRA NUR ADEMOĞLU
 ESRA Ş. HATİPOĞLU
 ESRA TUTAL
 EVİN BOZKUR
 FARUK ALAGÖL
 FATİH KILIÇLI
 FATİH TANRIVERDİ
 FETTAH ACIBUCU
 FEVZİ BALKAN
 FUNDA ÖZTÜRK
 GONCA TAMER
 GÖKHAN ÖZİŞİK
 GÖNÜL KOÇ
 GÜLAY ŞİMŞEK BAĞIR
 GÜZİN FİDAN YAYLALI

HABİB BİLEN
 HAKAN KORKMAZ
 HALİT DİRİ
 HAMİDE PİŞKINPAŞA
 HAMİYET YILMAZ
 HASAN FAHRETTİN KELEŞTİMUR
 HATİCE SEBİLA DÖKMETAS
 HİKMET SOYLU
 HULUSİ ATMACA
 HÜLYA GÖZÜ
 HÜLYA HACIŞAHİNOĞULLARI
 HÜLYA SERİNSÖZ
 HÜSNIYE BAŞER
 IŞILAY TAŞKALDIRAN
 İLHAN TARKUN
 İLKAY KARTAL
 İLKNUR ÖZTÜRK ÜNSAL
 KADRIYE AYDIN
 KUBİLAY UKİNÇ
 KÜRŞAD ÜNLÜHIZARCI
 MAHMUT YAZICI
 MEHMET ALİ GÜNDOĞAN
 MEHMET AŞIK
 MEHMET EMİN ÖNDE
 MEHMET GÜVEN
 MEHMET MUHİTTİN YALÇIN
 MELEK EDA ERTÖRER
 METİN GÜÇLÜ
 MUAMMER KARADENİZ
 MURAT YILMAZ
 MUSTAFA DEMİRPENÇE
 MUSTAFA DİNÇ
 MUSTAFA GÜRKAN TAŞKALE
 MUSTAFA KEMAL BALCI
 MUSTAFA ÖZBEK
 MUSTAFA ÖZTÜRK
 MUSTAFA ÜNÜBOL
 MUTLU GÜNEŞ
 MÜYESSER SAYKI ARSLAN
 NARİN NASIOĞLU İMGA
 NAZLI GÜLSOY KIRNAP

NEŞE ÇINAR
 NUR KEBAPÇI
 NURİ ÇAKIR
 OĞUZHAN DEYNELİ
 ÖZEN ÖZGÜL
 ÖZKAN SANDALCI
 ÖZLEM ÇELİK
 ÖZLEM ÜSTAY TARÇIN
 ÖZLEM ZEYNEP AKYAY
 PINAR KADIOĞLU
 PINAR KARAKAYA
 RIFAT EMRAL
 SAKİN TEKİN
 SAVAŞ VOLKAN KİŞİOĞLU
 SEHER ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ
 SEHER TANRIKULU
 SEMA YARMAN
 SEMRA AYTÜRK
 SERKAN YENER
 SEVDE NUR FIRAT
 SEYİD AHMET AY
 SEZİN DOĞAN ÇAKIR
 SİNEM KIYICI
 SÜHEYLA GÖRAR
 SÜLEYMAN BALDANE
 SÜMER PEK
 ŞAFAK AKIN
 ŞEN ILGIN
 TEVFİK DEMİR
 YALÇIN BAŞARAN
 YASEMİN ŞEFİKA AKDENİZ
 YASİN ŞİMŞEK
 YAVUZ SELİM DEMİR
 ZAFER PEKKOLAY
 ZEHRA BERBEROĞLU

**Değerli meslektaşlarım,**

Adrenal ve Gonad Hastalıkları kılavuzunu güncel halde tutabilmek amacı ile tüm üyelerimiz çalışmalarımızı sürdürüyoruz. Bu dönem içinde yaptığımız toplantılarda eksiklerimizi görerek bunları düzeltmeye çalıştık. TEMD Adrenal ve Gonad Hastalıkları Çalışma Grubu olarak iyi bir diyalog ve uyum içinde tüm TEMD grubunu kapsamaya çalışarak devam ettik.

Çalışma grubumuzun özelliği nedeni ile konularımız çok farklı ve çeşitli. Güncelleştirmeler sırasında her konuda kanıta dayalı kaynak bulamadığımız durumlar olmakla beraber kılavuz güncellemesi sırasında ülkemizin olanakları ve dünyada kabul gören kılavuz ve otoriteri gözönüne alarak hazırlama gayreti içinde olduk. Bu konularda danışılacak ilk kaynak olması nedeni ile bu kılavuzun giderek daha mükemmelleştirilmesi ve ihtiyaçlara yönelik olması amacımız olmaya devam edecektir.

Bu kılavuza yetiştirememekle beraber Genel Kortikosteroid Kullanımı başlığını önümüzdeki kılavuzlara yetiştirmek dileğimdir.

Mevcut kılavuzlarımızın yurdun dört bir yanında görev yapan hekimlerimiz tarafından tercih edildiğini görmek bizi de teşvik etmektedir. Bu kaynağı sizlerden gelen öneriler ve ihtiyaçlar doğrultusunda geliştirmeye devam ediyoruz.

Bu güncellemede Adrenal Hastalıkların Tanı Takibinde Genetik Yaklaşım; Gonadal Hastalıkların Tanı Takibinde Genetik yaklaşım; Erkek Hipogonadizm Tanı ve Tedavisi; Geç Ortaya Çıkan Erkek Hipogonadizm Hasta Yönetimi; Hiperandrojenemili Olguya Yaklaşım; Hirsutizmli Hasta Yönetimi; bölümlerinde değişiklikler yapıldı

Yoğun çalışma koşullarına rağmen bu kılavuz yazılımında görev alan hocalarıma ve arkadaşlarıma hepiniz için teşekkür eder saygı ve sevgilerimi sunarım.

Prof. Dr. Ş. Erol BOLU*Adrenal ve Gonad Hastalıkları Çalışma Grubu Başkanı*



11 β -HSD	: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz	İTT	: İnsulin Tolerans Testi
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim	İV	: İntravenöz
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon	IVF	: İn vitro fertilizasyon
ADH	: Antiidiüretik Hormon	KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
AK	: Adrenal karsinom	KS	: Kortikosteroid
AMH	: Anti Mülleryen Hormon	KVH	: Kardiyovasküler hastalık
ALT	: Alanin Aminotransferaz	LAP	: Lenfadenopati (Lenfadenomegali)
APA	: Aldosteron üreten adenom	LH	: Luteinizan hormon
AR	: Androjen reseptörü	MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
ARh	: Aril hidrokarbon reseptör	MIBG	: Metaiodobenzilguanidin
AST	: Aspartat Aminotransferaz	MPA	: Medroksiprogesteron asetat
BAH	: Bilateral adrenal hiperplazi	MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
BİAH	: Bilateral idiopatik adrenal hiperplazi	MTC	: Tiroid medüller kanser
BPA	: Bisfenol A	NF-1	: Nörofibromatozis tip 1
BT	: Bilgisayarlı tomografi	OKS	: Oral Kontraseptif
β -hCG	: Beta human koryonik gonadotropin	PET-CT	: Pozitron emisyon tomografisi- Kompütarize Tomografi
CBG	: Kortizol bağlayıcı globulin	pCRH	: Plasental Corticotropin Releasing Hormon
CgA	: Kromogranin A	POY	: Prematüre over yetersizliği
CPK	: Kreatinin Fosfokinaz	PH	: Primer Hiperaldosteronizm
CRH	: Kortikotrop salgılatıcı hormon	PA	: Plazma aldosteron
CRP	: C-reaktif Protein	PBB	: Polibromine bifeniller
CT	: Bilgisayarlı tomografi	PCB	: Poliklorine bifeniller
DAX1	: Doz – duyarlı seks reversal- adrenal hipoplazi gen ürünü	PKOS	: Polikistik over sendromu
DDT	: Diklorodifeniltrikloroetan	PRA	: Plazma renin aktivitesi
DES	: Dietilstilbestrol	PRL	: Prolaktin
DOC	: Deoksikortikosteron	17-OHP	: 17 hidroksi progesteron
DHEA	: Dihidroepiandrostenodion	PSA	: Prostat spesifik antijen
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenodion sülfat	RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
DHT	: Dihidrottestosteron	RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
E1	: Östron	sPSA	: Serbest Prostat Spesifik Antijen
E2	: Östradiol	SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı globulin
EE	: Endokrin Engelleyiciler	sAİ	: Serbest Androjen indeksi
EPT	: Östrojen ve progestasyonel ajan tedavisi	SDH	: Süksinat Dehidrogenaz
ER	: Östrojen reseptörü	SF-1	: Steroidojenik faktör- 1a
ET	: Östrojen tedavisi	sK	: Serbest idrar Kortizolü
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi	ST	: Serbest Testosteron
FDG PET	: [18F]-fluorodeoksiglukoz Positron Emisyon Tomografisi	TDS	: Testiküler dişişenezi sendromu
FSH	: Follikül uyaran hormon	TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
GDH	: Glukokortikoid ile düzeltilabilir hiperalosteronizm	Tm	: Tümör
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon	TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin	TR	: Tiroid hormon reseptörü
hMG	: İnsan menopozal gonadotropin	TT	: Total Testosteron
HH	: Hipogonadotropik hipogonadizm	UAH	: Unilateral adrenal hiperplazi
HPA	: Hipotalamik pitüiter adrenal	IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
HPG	: Hipotalamik pitüiter gonadal	USG	: Ultrasonografi
HT	: Hormon Tedavisi	VHL	: Von Hippel-Lindau
HU	: Hounsfield Unit	VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ICSI	: İntrastoplazmik sperm enjeksiyon	WHI	: Women's Health Initiative
IgG	: İmmünglobülin G		
İHT	: insülin hipoglisemi testi		
IRMA	: İmmünoradyometrik assay		



Bölüm 1	HİPOTALAMUS- HİPOFİZ- GONAD AKSI DEĞERLENDİRME TESTLERİ	1
Bölüm 2	HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ	7
Bölüm 3	CUSHING SENDROMU	17
Bölüm 4	PRİMER BİLATERAL MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ ABERAN HORMON RESEPTÖRÜ TESPİTİ	37
Bölüm 5	PRİMER HİPERALDOSTERONİZM (PH).....	41
Bölüm 6	FEOKROMOSİTOMA VE PARAGANGLİOMA	47
Bölüm 7	ADRENAL ADENOMLAR ve KARSİNOMLAR.....	65
Bölüm 8	ADRENAL İNŞİDENTAL KİTLELER	77
Bölüm 9	KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	87
Bölüm 10	PRİMER ADRENAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI).....	97
Bölüm 11	ERKEK HİPOGONADİZMİ TANI ve TEDAVİSİ	105
Bölüm 12	GEÇ ORTAYA ÇIKAN ERKEK HİPOGONADİZM HASTA YÖNETİMİ	113
Bölüm 13	JİNEKOMASTİ	123
Bölüm 14	PRİMER OVERYAN YETERSİZLİK (POY); TANI ve TEDAVİSİ	135
Bölüm 15	HİPERANDROJENEMİLİ OLGUYA YAKLAŞIM; HİRSUTİZMLİ HASTA YÖNETİMİ.....	147
Bölüm 16	POLİKİSTİK OVER SENDROMU: TANI ve TEDAVİSİ	161
Bölüm 17	MENOPOZAL ve POSTMENOPOZAL HASTA YÖNETİMİ	169
Bölüm 18	ADRENAL HASTALIKLARIN TANI TAKİBİNDE GENETİK YAKLAŞIM	181
Bölüm 19	GONADAL HASTALIKLARIN TANI TAKİBİNDE GENETİK YAKLAŞIM.....	199
Bölüm 20	GEBELİK ve ADRENAL HASTALIKLAR	215
Bölüm 21	CİNSEL KİMLİK BOZUKLUKLARI ve TRANSSEKSÜALİZM	229
Bölüm 22	ENDOKRİN ENGELLEYİCİLER ve ADRENAL-GONAD ETKİLEŞİMİ	237
Bölüm 23	YOĞUN BAKIMDA ADRENAL YETMEZLİK	247
Bölüm 24	CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ KILAVUZU	253
Bölüm 25	KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI VAKALARDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİN DÖNEME GEÇİŞ KILAVUZU	271
Bölüm 26	FONKSİYONE ADRENAL ADENOM CERRAHİSİNE HAZIRLIK.....	289

HİPOTALAMUS- HİPOFİZ- GONAD AKSI DEĞERLENDİRME TESTLERİ

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksının değerlendirilmesinde hipofizer gonadotropin düzeyleri (FSH ve LH) ile birlikte erkeklerde testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin ölçülmesi çoğunlukla yeterlidir. Seks hormon düzeyleri (testosteron veya estradiol) düşük iken FSH-LH ölçümleri yüksek ise primer (hipergonadotropik hipogonadizm) gonadal yetmezlik; düşük veya normal ise sekonder/tersiyer (hipogonadotropik hipogonadizm) gonadal yetmezlikten bahsedilir.

Hatırlatma

- Testosteron ölçümünde öncelikle serum total testosteron düzeyleri tercih edilmelidir. Total testosteronun 300 ng/dL (10 nmol/L)'nin altındaki düzeyleri gonadal yetmezliği gösterir.
- Testosteronun seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlanmasında bir anormallik olabileceği düşünülüyor ise total testosteron yerine serbest testosteron ölçümü yapılabilir. Örneğin, SHBG'deki değişikliklere bağlı olarak kilo fazlalığında serum total testosteron düzeyleri azalmış, yaşlanmayla birlikte hafifçe artmış olarak ölçülebilir. Benzer şekilde hipertiroidi, karaciğer hastalığı, HIV, anti epileptik ilaç veya estojen kullanımında SHBG düzeyleri artabilir; insülin direnci, tip 2 diyabet, hipotiroidi, akromegali, nefrotik sendrom, androjen, anabolik steroid veya progestin kullanımında ise azalabilir.
- Testosteronun diüurnal dalgalanması vardır. 08:00'de en yüksek düzeye, 20:00'da en düşük düzeye (%70 azalır) ulaşır. Eğer sabah ölçülen testosteron düşük veya normalin alt sınırında saptandıysa ve bu durum klinik bulgularla uyumlu değilse hipogonadizm tanısı konmadan önce ölçüm tekrarlanmalıdır.
- Serum testosteron ve LH düzeyleri normal iken, azospermi ile birlikte FSH yüksekliği saptandıysa seminifer tübül hasarı düşünülmelidir.
- Estradiol düzeyleri erken folliküler fazda bile 50 pg/mL (180 pmol/L)'nin altına nadiren inmektedir. Oligomenore veya amenore varlığında 30 pg/mL (110 pmol/L)'nin altındaki düzeyler gonadal yetmezlik göstergesidir

Klasik GnRH (Gonadorelin) Uyarı Testi

Bu test ile hipofizer gonadotropinlerin fonksiyonel kapasitesinin ve yanıtının değerlendirilmesi amaçlanır. Hipogonadizm etiolojisinin belirlenmesinde, gecikmiş puberte ile ayırıcı tanısında ve puberte prekoksun doğrulanmasında kullanılır.

Androjen duyarlı tümör, astım, epilepsi veya migren öyküsü olanlarda önerilmez. Ödem, baş ağrısı, yorgunluk, meme dokusunda gerginlik ve hassasiyet, overyan hiperstimülasyon, çoğul gebelik gibi yan etkiler gözlenebilir.

Protokol: Hastanın gecedan aç kalması gerekmemektedir, ancak test hasta istirahat halindeyken uygulanmalıdır. LH ve FSH ölçümleri için bazal (0. dk.) kan örnekleri alınır. 100 mcg GnRH (gonadorelin) 15 sn. içerisinde İV olarak uygulandıktan sonra 30 ve 60. dk.'larda LH ve FSH ölçümleri tekrarlanır (FSH yanıtı geç gözlemlendiğinden dolayı 90. dk.'da kan örneği alınabilir).

Hipogonadotropik hipogonadizm ile gecikmiş pubertenin ayırıcı tanısı amacıyla test öncesi İV kateter aracılığıyla her 90 dk.'da bir 5 mcg GnRH infüzyonu yapılması (36 saat süreyle) önerilir. Bu şekilde testin doğruluğunun artırılması amaçlanır (GnRH 'priming')

Yorumlama: GnRH sonrası LH düzeylerinde 3-6 katlık bir artış gözlenmesi normal yanıt olarak değerlendirilir. FSH ise genellikle daha yavaş ve daha düşük oranda yanıt vermekte olup %20-50 oranında artış gösterir.

Sekonder hipogonadizmde ve uzun süreli tersiyer hipogonadizmde LH yanıtı körelmiş olarak saptanır. Kısa süreli tersiyer hipogonadizmde ise abartılı gonadotropin yanıtı gözlenir.

Primer hipogonadizmi olan bireylerde beklenenden daha yüksek FSH ve LH düzeyleri saptanır. Ancak izole seminifer tübül defekti olanlarda abartılı FSH ve normal LH yanıtı gözlenebilir.

GnRH 'priming' sonrası $\Delta\text{FSH max}/\Delta\text{LH max}$ oranının >0.55 olması hipogonadotropik hipogonadizmi, <0.55 olması gecikmiş puberteyi destekler.

Prepubertal çocukta FSH ve LH artışı saptanması puberte prekoksü düşündürür. Normalde puberte öncesi GnRH'a FSH ve LH yanıtı beklenmez.

Hatırlatma

- GnRH uyarı testi ile hipotalamik ve hipofizer lezyonların ayırıcı tanısı tam olarak yapılamayabilir, ayrıca anoreksia nevroza hastalarda bu test yanıltıcı olabilir.
- FSH ve LH yanıtları cinsiyete ve menstrüel siklus durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Bundan dolayı bu test düzenli siklusu olan kadınlarda menstrüasyonun folliküler fazında yapılmalıdır (siklusun 3-7. günlerinde). Ancak sağlıklı bireylerde bile FSH yanıtının olmayabileceği unutulmamalıdır.
- Herkes tarafından kabul edilmese de varikosektomi sonrası fertilitenin öngörücüsü olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Cerrahi girişim öncesi ve 3 ay sonra yapılan ölçümlerde FSH düzeyinin 2 katına çıkması ve/veya LH düzeyinin 5 kat artması abartılı yanıt olarak kabul edilmekte ve testiküler yetmezliği destekler.
- Akromegalik hastalarda GnRH'a artmış GH yanıtı oluşabilir.

GnRH Agonisti (Buserelin) Uyarı Testi

Endikasyonları, kontrendike olduğu durumlar ve yan etkileri klasik GnRH uyarı testi ile benzerdir.

Protokol: FSH ve LH ölçümleri için bazal (0. dk.) kan örnekleri alınır. 0.1 mg buserelin İV olarak uygulandıktan 4 saat sonra aynı ölçümler tekrarlanır.

Yorumlama: Yorumlanması klasik GnRH uyarı testi ile benzerdir. Ancak GnRH agonistlerinin plazma yarılanma süreleri nativ GnRH'a göre daha uzundur ve daha belirgin gonadotropin yanıtına neden olurlar.

Genel olarak GnRH agonisti verildikten sonra LH düzeylerinde belirgin artış olması gecikmiş puberteyi düşündürür; artış olmaması veya körelmiş yanıt alınması ise hipogonadotropik hipogonadizmi destekler.

Hatırlatma

- Aynı test buserelin yerine tirptorelin, leuprolid asetat veya nafaralin gibi GnRH agonistleri ile de yapılabilmektedir, ancak bu testlerin yorumlanması ile ilgili çelişkili görüşler mevcuttur.

HCG Uyarı Testi

Bu test Leydig hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılır. Bilateral kriptorşidizm veya hermafroditizm saptanan bireylerde testis dokusunun araştırılmasında, testiküler agenezisin doğrulanmasında, hipogonadizm ile gecikmiş pubertenin ayırıcı tanısında kullanılır.

Androjen duyarlı tümör, astım, epilepsi veya migren öyküsü olanlarda önerilmez. Ödem, baş ağrısı, yorgunluk, meme dokusunda gerginlik ve hassasiyet, overyan hiperstimülasyon, çoğul gebelik gibi yan etkiler gözlenebilir.

Protokol: Total testosteron ölçümü için bazal (0. dk.) kan örneği alınır. Postpubertal erkek hastalarda tek doz olarak 5000 IU veya çocuk hastalarda 100 IU/kg hCG İM olarak uygulanır. hCG alternatif olarak 4 gün süreyle 4000 İU İM veya 0. ve 2. günlerde 2000 İU SC olarak da yapılabilir. Tek dozluk uygulamadan 72-96 saat sonra, ardışık uygulamalarda ise son doz yapıldıktan sonra total testosteron ölçümü tekrarlanır.

Yorumlama: Total testosteron düzeylerinin bazalin iki katına çıkması normal yanıt olarak kabul edilir.

Skrotal testis dokusunun izlenmediği prepubertal erkeklerde hCG'ye pozitif yanıt alınması ektopik testis dokusunun varlığını destekler. Yanıt alınamaması ise fonksiyonel bir testiküler dokunun olmadığını düşündürür.

hCG'ye testosteron yanıtının olmaması primer hipogonadizm, abartılı yanıt alınması ise hipogonadotropik hipogonadizm veya gecikmiş puberte ile uyumludur. Genel olarak gecikmiş pubertede testosteron artışı daha belirgindir.

Hatırlatma

- Testosteron prekürsörü steroidler ölçülerek primer hipogonadizmin testosteron biyosentezindeki defekte mi yoksa androjen insensitivitesine mi bağlı olduğu ayırt edilebilir. Testosteron prekürsörü steroidlerin düşük saptanması testosteron biyosentezinde defekt olduğunu düşündürür; yüksek saptanması ise androjen insensitivitesini destekler.

Klomifen Sitrat Testi

Klomifen sitrat hipotalamo-hipofizer estrojen reseptörlerine bağlanarak estrojenin negatif feedback etkisini azaltmakta ve gonadotropin sekresyonunu uyarmaktadır. Gonadotropin eksikliğinin doğrulanmasında ve hipogonadizm ile gecikmiş pubertenin ayırıcı tanısında kullanılır.

Majör depresyonu olanlarda önerilmez. Duygu-durum bozukluğu, görme problemleri, sıcak basması, meme dokusunda gerginlik ve hassasiyet, baş ağrısı, overyan hiperstimülasyon, çoğul gebelik gibi yan etkiler gözlenebilir.

Protokol: LH ve FSH ölçümleri için bazal (0. dk.) kan örnekleri alınır. Kadınlarda 5-7 gün süreyle; erkeklerde 7-10 gün süreyle 100 mg/gün dozunda klomifen oral olarak verildikten sonra LH ve FSH ölçümleri tekrarlanır.

Yorumlama: Test sonrası LH düzeylerinde 2 kat veya üzerinde bir artış olması ve FSH düzeylerinin %20-50 oranında atması normal yanıt olarak kabul edilir.

LH ve FSH düzeylerinde artış olmaması hipogonadotropik hipogonadizmi destekler.

Prepubertal çocuklarda klomifen sitrat testine cevap alınamaması durumunda puberte gecikmesi ile izole gonadotropin eksikliği ayırımı yapılamaz, ancak pubertal gelişimi geri kalmış çocuklarda normal yanıt alınması durumunda ilerleyen dönemde puberteye girilebileceğini destekler.

Hatırlatma

- Klomifen sitrat testi ile hipotalamik lezyonların hipofizer lezyonlardan ayırımı yapılamayacağından bu testin kullanılabilirliği kısıtlıdır. Ancak GnRH'ya cevap normal iken klomifene cevap olmaması gonadotropin yetersizliğinin hipotalamik orjinli olduğunu düşündürür.
- Anoreksia nevroza ve hiperprolaktinemide klomifen sitrat testine yanıt körelir.

Progesteron Çekilme Testi

Primer amenore ile sekonder amenorenin ayırıcı tanısında kullanılır.

Nedeni bilinmeyen vajinal kanama, ciddi karaciğer yetmezliği, meme-genital kanser şüphesi, ölü embriyo abortusunda önerilmez. Halsizlik, güçsüzlük, ciddi baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, baygınlık, görme, konuşma veya denge problemleri, aritmi, vajinal kanama, göğüste sıkışma hissi gibi yan etkiler gözlenebilir.

Protokol: Hastaya 7-10 gün süreyle medroksiprogesteron asetat (MPA) 10 mg/gün oral olarak verilir. MPA sonrası 2-7 gün içerisinde kanama olup olmadığı değerlendirilir.

Yorumlama: İlacın kesilmesini takip eden 2-7. günlerde kanama olması normal yanıt olarak kabul edilir. Bu durum hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonel olduğunu, endometriyumu

uyaracak düzeyde yeterli endojen estrogen bulunduğunu ve endometriyum ile dış ortam arasındaki akış yolunun intact olduğunu destekler.

Progesteron sonrası kanamanın gözlenmemesi genital organlarda anatomik bir bozukluğun olduğunu ya da yeterli endojen estrogen düzeyinin olmadığını düşündürür. Bu iki durumun ayrımı için estrogen-progesteron çekilme testi yapılır.

Hatırlatma

- Aynı test noretindron (7-10 gün süreyle 5 mg/gün oral olarak), progesteron (tek doz 200 mg parenteral olarak), mikronize progesteron (7-10 gün süreyle 400 mg/gün oral olarak) veya %4-8'lik mikronize progesteron jel (günaşırı 6 uygulama intravajinal olarak) ile de yapılabilir.
- Kanamanın olabilmesi için endometriyumun önceden estrogen ile uyarılmış olması gerekir

Estrogen-Progesteron Çekilme Testi

Genital organlardaki anatomik yapının ve endojen estrogen üretiminin değerlendirilmesi amaçlanır.

Nedeni bilinmeyen vajinal kanama, ciddi karaciğer yetmezliği, meme-genital kanser şüphesi, ölü embriyo abortusu, tromboflebit veya venöz tromboemboli, porfiride önerilmez. Halsizlik, güçsüzlük, ciddi baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, baygınlık, görme, konuşma veya denge problemleri, aritmi, vajinal akıntı, kanama veya rahatsızlık, göğüste sıkışma hissi, bilek ve ayaklarda şişlik, meme dokusunda ağrı, ödem veya hassasiyet gibi yan etkiler gözlenebilir.

Protokol: Hastaya 1-21. günlerde 1.25 mg/gün konjüge ekuin estrogen ve 16-21. günler MPA 10 mg/gün oral olarak verilir. MPA sonrası kanama olup olmadığı değerlendirilir.

Yorumlama: Hastada kanama gözlenmezse genital organlarda anatomik bir bozukluk (transvers vajinal septum, imperfore hymen, ascherman sendromu, müllerien agenezi veya testiküler feminizasyon) düşünülür.

Kanama gözlenmesi ise endojen estrogen üretim bozukluğunu destekler.

Hatırlatma

- Aynı test estradiol ile de (21 gün süreyle 2 mg/gün oral olarak) yapılabilir.
- Endojen estrogen üretim bozukluğunun ayırıcı tanısı için serum FSH düzeylerine bakılmalıdır. FSH düzeyinin <5 mIU/mL olması sekonder/tersiyer amenoreyi, >40 mIU/mL olması primer amenoreyi destekler. Sekonder/tersiyer amenore ayırımında MR kullanılabilir.

HASTAYA NOTLAR

- Hipogonadizm erkekte testis dokusundan testosteron salınımında (ve/veya sperm yapımında), kadında ise yumurtalıklardan estojen salınımında azalma ile karakterizedir.
- Seksüel gelişimde azalma (yüz, koltuk altı veya genital bölgelerde kıllanmada azalma, penis/testis küçüklüğü, sertleşme-boşalma bozukluğu), karşı cinse duyulan ilgide azalma, erkeklerde kadın tipi meme dokusu gelişmesi, fiziksel performansta azalma (kas gücü ve kitlesinde azalma), sıcak basması, motivasyon ve özgüven kaybı, konsantrasyon güçlüğü gibi şikayetlere neden olabilir.
- Hipogonadizm tanısında bazal gonadotropin (FSH ve LH) ve gonadal steroid düzeylerinin (total testosteron ve estradiol) ölçümleri oldukça güvenilir olduğundan günümüzde uyarı/baskılama testlerine sadece bazı özel durumlarda ihtiyaç duyulmaktadır.
- Yaşlanmaya birlikte ve birçok kronik hastalıkta gonadal fonksiyonların etkilendiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Peter J Snyder. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. UpToDate (Accessed on January 09, 2016).
2. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2011.
3. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. Pituitary. 2008;11(2):171-80.
4. Master-Hunter T, Heiman DL. Amenorrhea: evaluation and treatment. Am Fam Physician. 2006 Apr 15; 73(8):1374-82.
5. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. Endocr Pract. 2002 Nov-Dec;8(6):440-56.

HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın değerlendirilmesi, hem hormonal fazlalık hem de hormonal eksiklik durumlarında önemlidir. ACTH ve kortizol salınımının diüurnal ritminin varlığı, kortizol bağlayan globulin (CBG) veya albümin düzeylerindeki dalgalanmalar (siroz, nefrotik sendrom, östrojen) ACTH'nın kısa yarılanma ömrü, epizodik pulsatil salınımı ve ölçüm metodu ile ilgili sıkıntıların olması ölçümlerin yorumlanmasını zorlaştırmakta ve bazal hormon düzeyleri ile HHA aksın yeterliliğini değerlendirmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle genellikle dinamik testlere gereksinim olmaktadır.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendiren dinamik testlerin her birinin bazı avantajları ve dezavantajları vardır. Klinik uygulanabilirlik, yan etkiler, testi etkileyen komorbid klinik durumlar veya ilaç kullanımı gibi faktörler göz önüne alınarak yapılacak test belirlenmeli ve ona göre yorumlanmalıdır. Her ne kadar HHA aks uyarı testlerinde uyarılmış kortizol düzeyi için önerilen eşik değerler olsa da örtüşen değerler olabileceği unutulmamalı, özellikle tedavi kararı verilirken hastanın klinik bulguları dikkatle değerlendirilmelidir.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendiren testler eğer adrenal yetmezlik açısından değerlendirilecekse insülin hipoglisemi testi (İHT), ACTH stimülasyon testleri (1 ve 250 µg), glukagon, metirapon ve CRH uyarı testleridir. Eğer hipofiz-adrenal aksının hiperfonksiyonu değerlendirilecekse plazma ACTH düzeyi, deksametazon supresyon testlerine gereksinim vardır. Bir test ile elde edilen sonuçlar şüpheli ise ikinci bir doğrulayıcı test gerekebilir.

Hipokortizolizm

Bazal Serum Kortizolü

Özellikle adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda glukokortikoid replasman kararının belirleyicisi olduğundan HHA aksının değerlendirilmesi son derece önemlidir. Sabah erken saatlerde (08:00-09:00) alınan bazal serum kortizol düzeyleri kişinin stres dışı durumlardaki endojen kortizol rezervini yansıtabilmektedir. Bazal kortizol düzeylerinin <3 µg/dl olması adrenal yetmezliği gösterirken ≥18 µg/dl olması kortizol fazlalığına veya HHA aksın yeterli fonksiyona sahip olduğuna, eksilik olmadığına işaret eder. Ancak bazal kortizol 3-18 µg/dl arasında kalan ve klinik olarak adrenal yetmezlik şüphesinin olduğu hastalarda dinamik uyarı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

İnsülin Hipoglisemi Testi (İHT)

İnsülin tolerans testi olarak da adlandırılır ve HHA aksını değerlendirmede altın standart test olarak kabul edilmektedir. Hastaya dışarıdan insülin verilerek oluşturulan hipogliseminin CRH, ACTH ve kortizol salınımını uyarması prensibine dayanır. HHA aksı bir bütün olarak değerlendirmesi nedeni ile önemlidir. Aynı zamanda büyüme hormonu (GH) aksını da değerlendirmeye olanak sağlar. Ancak hipoglisemi hastalar için rahatsız edici bir deneyim olmasının yanı sıra ciddi riskler

de barındırmaktadır. Test uygulanırken bir sağlık personelinin gözetimi şart olup acil durumlar için gerekli medikal ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır. Yaşlı hastalar, Serebrovasküler hastalık veya iskemik kalp hastalığı, disritmi, epilepsi hastalarında ve gebelerde uygulanmamalıdır. ACTH uyarı testine subnormal kortizol yanıtı gözlenmesi durumunda bu teste ihtiyaç yoktur. Bu yüzden yetersiz adrenal rezervi olduğu düşünülen hastalarda öncelikle ACTH uyarı testi yapılması ciddi hipoglisemiden koruyacaktır. Ayrıca ACTH hiposekresyonunda (hipofizer cerrahi sonrası erken dönemde subnormal kortizol yanıtı) öncelikle ACTH uyarı testinin tercih edilmesi önerilir.

Testin hazırlığı ve uygulanması: Gece yarısından sonra hastanın aç kalması gerekir, hasta su içebilir. Sabah damar yolu açılır, 0.1-0.15 U/kg kristalize insülin intravenöz (İV) yolla uygulanır. Akromegali gibi insülin direnci ile seyreden hastalıklarda insülin dozu 0.3U/kg'a kadar çıkılabileceği gibi hipopituitarizm düşünülen durumlarda 0,05 Ü/kg dozunda da başlanabilir. Hastanın başında İV dekstroz solüsyonu hazır bulundurulmalıdır. İnsülinin İV olarak uygulanmasını takiben hasta hipogliseminin belirtileri açısından gözlenir ve 15 dakikada bir kapiller kandan glikoz ölçülür. Böylelikle kan şekerinin düşüş eğilimi belirlenir. Hastada hipoglisemi belirtilerinin belirginleştiği sırada venöz kandan glikoz ve kortizol için kan örnekleri alınır. Bu arada laboratuara gönderilen venöz kandan biyokimyasal hipogliseminin (glikoz <40 mg/dl) olduğu doğrulanır. Hipoglisemi anı testin 0. dakikası kabul edilerek 30-60-90-120. dakikalarda kortizol (ve gerekirse GH ölçümü) için kan alınır (Tablo1). İlk insülin enjeksiyonundan 45 dakika sonra hipoglisemi oluşmamışsa başlangıçta verilen doz kadar insülin tekrar verilir. Test süresince bu konuda deneyimli bir sağlık personelinin hastayı gözlem altında tutması gerekir, hastada ciddi hipoglisemi bulguları çıkarsa oral veya parenteral glikoz verilebilir, glikoz vermek testin güvenilirliğini etkilemez, çünkü hipoglisemi ile HHA aksı uyarılmış durumdadır. Test bittikten sonra hasta birkaç saat gözlemlenmelidir.

Tablo 1. İnsülin Hipoglisemi Testi:

Zaman (dk)	-15 (bazal)	0 (hipoglisemi)	30	60	90*
Kortizol					
GH*					
*isteğe bağlı					

Yorum: Hipoglisemik değer elde edilmiş hastada hipoglisemi anı 0. dakika olarak alınmalıdır ve bu süreçte HHA aks uyarılmış durumdadır. Test sırasında 20 µg/dl (550 nmol/L) üzerinde kortizol seviyesi aksın yeterli olduğunu göstergesi kabul edilir. Bazı yayınlar ise 18 µg/ dl (500 nmol/L)'yi normal cevap olarak kabul ederler. İHT yukarıda da belirtildiği gibi genel olarak HHA aksın değerlendirilmesinde altın standart olarak değerlendirilmektedir. Ancak İHT ideal bir test değildir; hipoglisemiye maruz kalmanın tehlikeleri, kontrendike olduğu durumların mevcudiyeti ve ayrıca testin tekrarlanabilirliğindeki problemler testin zayıf taraflarıdır.

ACTH Stimülasyon Testleri

Adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan testtir. Kullanılan sentetik ACTH analogu, insan ACTH 1-39 molekülünün 1-24 aminoasit dizilimine sahiptir ve ACTH 1-39 mo-

lekülünün tüm biyolojik aktivitesini oluşturur. Uzun yıllardır dünyada kullanılan, İHT’inde görülen yan etkilerin olmaması ve daha kolay uygulanabilir olması nedeni ile sık kullanılan bir test olmuştur. Test klasik olarak 250 µg ACTH ile yapılmaktadır. Ancak özellikle son 10 yılda 250 µg ACTH’nın farmakolojik dozda bir uyaran olduğu, 1 µg ACTH’nın ise daha fizyolojik serum ACTH düzeylerini sağladığı gösterilmiştir ve günümüzde her iki doz ile de testler yapılmaktadır.

Standard (250 mg) ACTH stimülasyon testi: Test öncesi açlık şart olmamakla birlikte yaygın olarak açlık ve sabah saatleri tercih edilir. 250 µg ACTH İV yolla uygulanmadan önce ve enjeksiyondan 30-60-90 dakika sonra kortizol ölçümü yapılır. Bazı araştırmacılar 30 veya 60 dakikalık testin yeterli olduğunu düşünürler ama son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki 60. dakikada testin sonlandırılması %11 vakada yanlış olarak adrenal yetmezlikle uyumlu sonuçlar verebilmektedir(Tablo2).

Düşük (1 µg) doz ACTH testi: Son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. 1 µg ACTH’nın adrenal bezi yeteri kadar uyuracak kapasitede olduğu gösterilmiştir. Testin yapılma şekli standart doz ACTH testi ile aynıdır. En önemli endikasyonu (hipofiz cerrahisi sonrası erken dönem gibi) yeni ortaya çıkan sekonder adrenal yetmezliklerdir. Önemli bir problem hazır 1 µg ACTH’nın bulunmaması nedeniyle 250 µg ACTH’dan dilüsyonla elde edilmesidir. Ancak hazırlanan İV Synacthen ampulün eklendiği serum fizyolojik solüsyon buzdolabında 4 ay kadar muhafaza edilebilmektedir.

Tablo 2. ACTH Stimülasyon Testi

Zaman (dk)	0	30	60	90	120
Kortizol					

Yorum: Hem düşük doz hem de standart doz ACTH stimülasyon testi ile adrenal yetmezlik tanısı konabilir, ancak olayın primer mi yoksa sekonder mi olduğu plazma ACTH düzeyi ile belirlenir. Ancak teknik problemler nedeniyle ideal bir ACTH ölçüm metodu yoktur ve hafif yetmezliklerde ACTH ölçülmesi yararlı olmayabilir. ACTH stimülasyon testlerinde herhangi bir anda kortizol düzeyinin 18-20 µg/dl’den büyük olması yeterli cevap olarak kabul edilir. Bazı çalışmalarda en azından uyarı ile 7 µg/dl artışın olması veya 2 katı düzeyinde artışın beklenmesine dair veriler vardır. Düşük doz ACTH testi için yeterli kortizol eşik değerinin 12.5 µg/dl olduğunu gösteren ülkemizde yapılmış çalışmalar da vardır. Standart doz veya düşük doz ACTH testine yeterli cevap veren bir kişi çeşitli stres olayları karşısında glukokortikoid ihtiyacı göstermez, ancak ACTH eksikliği yeni başlamışsa (erken dönem hipofiz cerrahisi gibi), adrenal bezlerin atrofiye uğraması için yeterli zaman geçmemiş olacağından standart doz ACTH testi yanlış olarak normal cevap ortaya çıkarılabilir. Böyle durumlarda düşük doz test veya (kontrendikasyon yok ise) İHT daha uygundur. Sekonder/tersiyer adrenal yetmezlik olgularında gecikmiş yanıtın olabileceği de hatırlanmalıdır. En ideal olanı her laboratuvarın kendi normal değerlerini tespit etmesidir.

Glukagon Stimülasyon Testi

Subkutan veya intramusküler kullanımı ile HHA aksı değerlendirmede kullanılan bir testtir. Bir gecelik açlığı takiben intramusküler olarak 1 mg glukagon uygulanır ve uygulama öncesi

ile enjeksiyondan sonraki 90-120-180-210-240. dakikalarda kortizol için kan alınır. Eş zamanlı olarak GH aksını da değerlendirmeye olanak sağlar(Tablo3). En sık görülen yan etki bulantı olup güvenle uygulanabilen bir testtir. Testin dezavantajları uzun olması ve özellikle HHA aks için rölatif olarak zayıf bir uyarı oluşturmamasıdır. Bu sorun uygun eşik değerler kullanılarak aşılabılır.

Tablo 3. Glukagon Stimülasyon Testi

Zaman (dk)	0	90	120	150	180	210	240
Kortizol							
GH							

Yorum: Testte kortizol değerinin $>16-18\mu\text{g/dl}$ olması normal kabul edilmektedir, ancak sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda glukagon testi ile en düşük kortizol değerinin $9.1\mu\text{g/dl}$ 'ye kadar düşebildiği gösterilmiştir. Uzun yıllardır kullanılan ve son zamanlarda giderek önem kazanan bir testtir.

Metirapon Testi

Metirapon, hipofiz ve adrenal rezervi birlikte değerlendirebilen, bu nedenle primer ve sekonder adrenal yetmezlik tanısında kullanılabilen bir testtir. Metirapon 11 beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek kortizol biyosentezini azaltır, buna bağlı olarak ACTH uyarımı olur ve inhibe olan 11 beta hidroksilaz enziminin proksimalindeki hormon (11 deoksikortizol) artar. Primer adrenal yetmezlik şüphesi kuvvetli olan hastalarda metirapon testi yapılmamalı, ACTH testi tercih edilmelidir. Metirapon testinin en çok tercih edildiği yer sekonder adrenal yetmezlik düşünülen ama ACTH testine normale yakın cevap veren hastalardır. Metirapon bulunmasında karşılaşılan zorluklar testin yaygın kullanımını engellemektedir. Testin yapılışı: Gece tek doz 30 mg/kg metirapon az bir gıda ile alınır, sabah saat 08:00'da 11 deoksikortizol ve kortizol için kan alınır. Normal hipofiz adrenal aksı olanlarda sabah plazma 11 deoksikortizol düzeyi $>7\mu\text{g/dl}$ olur. Sabah kortizolünün $<10\mu\text{g/dl}$ olması yeterli inhibisyon olduğunu gösterir.

CRH Stimülasyon Testi

İnsan veya ovine CRH kullanılır, ovine CRH yarı ömrünün uzun olması nedeni ile tercih edilir. Doğrudan hipofizi uyarak ACTH ve kortizol ölçümü prensibine dayanır. Genel olarak adrenal yetmezlik tanısında uygun bir test değildir, bu konuda bazal kortizol, ACTH ölçümü ve ACTH testleri daha faydalıdır. Daha ziyade Cushing sendromu'nun farklı etiyolojilerin araştırılmasında kullanılır (Detaylar için bakınız Cushing sendromu).

Hiperkortizolizm

Endojen hiperkortizoleminin laboratuvar değerlendirilmesi deksametazon süpresyon testi (DST) ile başlamalıdır. Endojen hiperkorizolizm laboratuvar testlerine geçmeden bu konuda yüksek klinik şüphenin varlığının olması da unutulmamalıdır.

Deksametazon Supresyon Testleri

Deksametazon uzun etkili güçlü bir sentetik kortikosteroiddir. Testin biçimi (1 mg, 2 gün 2 mg, veya yüksek doz 8 mg) ile ilgili literatürde görüş birliği net olarak oluşmasa da çoğunlukla önerilen yaklaşım gecelik düşük doz 1 mg DST'nin HPA aks değerlendirilmesinde ilk test olarak kullanılması yönündedir. Uygulamasının kolay olması hastaneye yatışın genellikle gerekmemesi ve duyarlılığının yüksek olması tercih nedenidir. Hasta uyumu sorunu, deksametazon metabolizmasındaki bireysel farklılıklar, deksametazon metabolizmasıyla etkileşen ilaçlar (fenitoin, rifampisin vb.), kortizol sekresyonunu etkileyen medikal durumlar (akut hastalık, depresif bozukluk, alkolizm) testin doğruluğunu etkilemektedir. Fenitoin, fenobarbital, karbamezapin, rifampisin dexametazon metabolizmasını artırır yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Karaciğer veya renal yetmezlikte dexametazon metabolizması yavaşlayabileceğinden yanlış negatif sonuç alınabilir

Düşük doz DST

Gecelik 1 mg DST

Genellike kastedilen tek gecelik 1 mg DST'dir ve tarama testi olarak kullanılmaktadır. Amaç ACTH ve kortizol düzeylerini baskılayarak hiperkortizolizm olup olmadığını test etmektir. Herhangi bir kontrendikasyonu yoktur. Glisemik disregülasyon ve dispeptik yakınmalar yapabilir. Gece 23-24:00'da 1 mg deksametazon oral olarak alınır ve hemen ertesi gün sabah 08:00'de (09:00 öncesi) serum kortizol düzeyi ölçümü yapılır. Serum kortizol <1.8 µg/dl ise normal yanıt vardır. Kortizol düzeylerinin daha yüksek çıkması suprese olmaması ise hiperkortizolizm varlığını gösterir.

Test sonrası bakılan kortizol değerinin ne olması gerektiği de diğer bir görüş farklılıkları vardır. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü kortizol seviyesinin yeterli baskılanma düzeyi için 5 µg/dl eşik değerini göstermiştir. Eşik değerin 1,8 µg / dl olmasının duyarlılığının artmasına bir başka deyişle tarama testi özelliğini artırmış olmakla birlikte yanlış pozitif tanı olasılığını da artırmıştır. Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin ortak önerilerinde ise subklinik Cushing Sendromu için eşik değer 5 µg /dl olarak bildirilmiştir.

DST ile kortizol düzeyi 1,8 µg /dl'nin altında saptananlar için ACTH bağımsız otonom glukokortikoid salgısının ekarte edildiği net olarak ifade edilebilir. DST'de, kortizol değerinin 5 µg / dl ve üzerinde saptanan hastalar ise Cushing Sendromu olarak değerlendirilmelidir. Ara değerler hasta bazlı ele alınmalı ve Cushing Sendromu tanısı için sözü edilen diğer testlerden yararlanılmalıdır.

2 gün süreyle 2 mg DST

48 saat süreyle her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon oral olarak (ilk doz birinci gün 09:00'da son doz ikinci gün 03:00'de) alınır ve hemen o sabah yani ikinci gün 08:00-09:00 arası serum kortizol ölçümü yapılır ve serum kortizol <1.8 µg /dl ise normal yanıt suprese olmaması hiperkortizolizm tanısı koydurur. 2 gün 2 mg DST'nin spesifitesinin daha yüksek olduğunu belirten bu nedenle daha tanısal olduğuna dair bulgular mevcuttur.

Fizyolojik hiperkortizolizm durumları; Gebelik, Morbid obezite, Kötü kontrollü diyabet, Depresyon, Alkol bağımlılığı, Glukokortikoid rezistansı, Anoreksia nervosa, Yoğun kronik egzersiz durumları, Cerrahi, şiddetli ağrı durumları, Hipotalamik amenore pseudocushing durumu nedenidir. Pseudocushing tabloları varlığında 2 mg 2 gün DST tercih etmek daha doğru olabilmektedir.

Yüksek doz DST

Yüksek doz deksametazon supresyon testi Cushing Sendromu ayırıcı tanısında kullanılır. Hipofizer Cushing ektopik ACTH sendromu ayırıcı tanısı içindir. Bugün bu ayırım için artık daha çok inferior petrozal sinüs örneklemesi tercih edilmektedir.

Test yüksek doz deksametazon (2 gün süreyle 8 mg (4x2)) baskılama testidir. Plazma kortizolu ve idrar kortizolu %50 oranında baskılanma ile yanıt alınır. Baskılanma olmaması Ektopik ACTH sendromu tanısı koydurur. Bu testi tek gecelik 8 mg olarak uygulayanlarda vardır. Cushing hastalığı olanlarda, tek gecelik 8 mg DST sonrası ertesi sabah saat 08:00'de serum kortizol düzeyi 5 µg /dL (140 nmol/L) altındadır.

Hiperkortizolizm için diğer testler

Deksametazon süpresyon test(ler)i dışında HPA aks ile ilgili diğer göstergeler; 24 saatlik idrar serbest kortizolü, bazal plazma ACTH düzeyi, bazal serum DHEAS düzeyi ve gece serum kortizol düzeyi ve gece tükrük kortizolüdür.

Gece tükrük kortizol düzeylerinin subklinik Cushing Sendromu tanısında ülkemizde güvenle kullanılabileceğine dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bazal ACTH ve DHEAS düzeylerinin, örneklerin çalışılması ile ilgili teknik sorunlar, özellikle DHEAS için geçerli olan yaşlanma ile doğal baskılanma süreci nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır. Ancak, baskılı ACTH düzeyleri (< 10 pg/ml) veya yaş ile uyumsuzluk gösterecek kadar baskılı DHEAS düzeyleri subklinik Cushing Sendromu tanısının doğrulanmasında önem taşımaktadır.

24 saatlik idrar serbest kortizolü

Serbest kortizolün idrarla atılan kısmını ölçülmesi temel amaçtır. İdrar serbest kortizol düzeyi >220-330 nmol/gün (80-120 mg/gün) ise hiperkortizolizm düşünülür.

İdrarın toplanması 24 saatlik idrarın tamamı gerekir. İdrar kreatinin atılımı ile doğrulanması gereklidir. Aşırı su içmemeleri gerekir. Glukokortikoid içeren cilt-hemoroid kremleri de dahil alınmaması gerekir. Hafif hiperkortizolizm bu testle saptanamaz. Yalancı Cushing durumlarında yüksek saptanır ve yanıltır. Kromotografik ayırıştırma yapılamayan yöntemlerde hatalı sonuç olasılığı yüksektir. Renal yetmezlikte güvenilir değildir. Uzun süre saklanamaz. İdrarın buzdolabında saklanması gerekir.

İdrar serbest kortizol düzeyi Cushing Sendromlularda %8-15'inde normal (yalancı-negatiflik), ciddi depresyonu ve polikistik over sendromlu olguların yaklaşık %40'ında idrar kortizolu yüksek çıkabilmektedir.

Gece yarısı serum kortizolü

Gece yarısı oluşan serum kortizol dipinin gösterilmesi amaçtır. Uyanık iken veya uykuda iken daha önce yerleştirilmiş kateter aracılığı ile serum örneği alınır. Kabul gören kriter uyanık iken 7.5 ug/dl (207 nmol/L) üzerinde olması, uyurken 1.8 ug/dl (50 nmol/L) üzerinde olmasıdır. Testin uygulanması için hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirir (en az 48 saat). Stres yaratmadan örnek alınması gerekir. Uyku düzensizlikleri yanlış sonuç alınmasına neden olur. Yaygın olarak önerilmemektedir. Gece yarısı serum kortizolünün >7,5 µg /dL (207 nmol/L) olması, Cushing tanısında kullanılabilir. Diürenal ritmin bozulduğunu gösterir.

Gece tükürük kortizolü

Tükürük kortizolü, serum serbest kortizolü ile paraleldir. Günlük kortizol ritminin dip yaptığı zaman olarak 23:00-24:00 arasında bir zamanda alınmalıdır. Doğrudan veya ağız içinde çiğnenecek pamuk tamponlar (salivette) ile toplanan tükürükte ölçüm yapılır. 4 nmol/L (145 ng/ml) altında olması beklenir. Uyku düzeni çok değişken olan, vardiyalı çalışan işçilerde gece yarısı dip değeri görülmeyebilir. Tütün veya meyan kökü çiğneyenlerde yanlış pozitif saptanabilir. Sigara içenlerde de yüksek bulunmuştur. Ağız içine kanama olumsuz etkileyebilir

Tükürük kortizolu sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir testtir, Türkiye 'de yaygın olarak çalışılmaması bir dezavantajdır. Son zamanlardaki yayınlarda, yüksek spesifitesi ve sensitivitesi ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile gece yarısı tükürük kortizolu ölçümü önerilmektedir.

Gebelikte Cushing sendromu tanısı güçlük oluşturur, Tanıda idrar serbest kortizolü ile birlikte tükürük kortizolünün ölçülmesi önerilmektedir. İdrar kortizolünün 4 kat, tükürük kortizolünün 2 veya 3 kat yüksek olmasında, Cushing sendromu tanısı düşünülmelidir.

Deksametazon-CRH testi

Hipofizer ACTH ve kortizol rezervlerini değerlendirmek ve gerçek Cushing sendromlu olguların, psödoCushing'li olgulardan ayırıcı tanısı için yapılır.

48 saat süreyle her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon oral olarak alınır (ilk doz birinci gün 12:00'da, son doz ikinci gün 06:00'da) ve ikinci gün 08:00'da CRH (100 mg veya 1 mg/kg) İV bolus olarak uygulandıktan 15 dk. sonra kortizol ölçümü ile düzeyinin 38 nmol/L (1,4 µg /dL) altında olması normaldir ve PseudoCushing sendromunu düşündürür. Kortizol >1.4 µg /dL ise Cushing sendromu düşünülür. Kortizol düzeyi >4 µg /dL ise Cushing Hastalığı için sensitivite ve spesifite %100'dür.

Özel Durumlarda Test Tercihi

Gebelikte; DST yerine 24 saatlik idrar serbest kortizolü

Epilepsi hastalarında; DST yerine idrar veya tükürük kortizol ölçümleri

Renal yetmezlikte; İdrar testleri yerine 1 mg DST

Sıklık Cushing Sendromu; DST yerine idrar veya tükürük kortizol ölçümleri

Adrenal insidenteloma; İdrar yerine tükürük kortizolü veya DST'leri tercih etmek önerilir.

Plazma ACTH düzeyi

Plazma ACTH yarılanma ömrünün kısa, epizodik salgılanma paterni nedeni ile ölçümü ve stres faktörleri ile değişkenliği nedeni ile değerlendirilmesi her zaman güç olan bir testtir. Bu nedenle serum kortizol düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Tablo). Adrenal yetmezlikte ACTH düzeyi tanıya, primer veya sekonder ayrımına yardımcı olurken hiperkortizolizm durumlarında plazma ACTH düzeyi ACTH bağımlı ya da bağımsız Cushing ayrımına yardımcıdır. Gebelikte plasental CRH nedeni ile plazma ACTH düzeyleri daha yüksek saptanmaktadır. Plazma ACTH ölçümünde, metodolojik tercihte radyoimmünassaye oranla, immünoradyometrik yöntemler, daha duyarlıdır.

Tablo 4. Hastalık ile hipofiz-adrenal eksenindeki hormonal değişiklikler

Hastalık	Serum Kortizol Düzeyi	Plazma ACTH düzeyi
Cushing Sendromu Adrenal nodüler hiperplazi, Adrenal adenoma veya karsinoma	Yüksek	Azalmış
Cushing Sendromu Hipofizer Cushing hastalığı Ektopik ACTH Sendromu	Yüksek	Yüksek
İatrojenik Cushing Sendromu	Azalmış - Normal	Azalmış
Primer Adrenal Yetmezlik	Azalmış	Yüksek
Hipopituitarizm	Azalmış	Azalmış

Bir hiperkortizolizm olgusunda plazma ACTH düzeyinin çeşitli ölçümlerde 15pg/mL üzerinde olması, ACTH bağımlı Cushing sendromunu düşündürür. Sabah plazma ACTH düzeyi Cushing hastalığında daha az, ektopik Cushing sendromunda daha çok artmıştır. Cushing hastalığı olan olguların %50'sinde, sabah plazma ACTH düzeyi normal sınırlar (9–52 pg/mL) içindedir geri kalan olgularda da hafif düzeyde yükselmiştir. Hipofizer olanlarda, plazma ACTH düzeyi ile hipofizer adenomun boyutu arasında ilişki vardır. Gece plazma ACTH düzeyinin 22 pg/mL üzerinde olması, ACTH 'ya bağımlı Cushing sendromunu düşündürür. Eğer değişik zamanlardaki ölçümlerde (en az iki) ACTH düzeyi <5pg/mL (1,1 pmol/L) olarak bulunmuş ise ACTH bağımsız Cushing sendromu söz konusudur. Buna karşın ACTH düzeyi tekrarlanan ölçümlerde >15 pg/mL ise, ACTH bağımlı Cushing sendromu düşünülmelidir.

Primer Adrenal Yetmezlik'te ACTH ölçümleri çok yüksek olarak genellikle >100 pg/mL üzerinde saptanır. Ek olarak adrenal yetmezlik tedavisinde steroid replasmanı sırasında doz yeterliliği veya miktarı için ACTH düzeyi ölçümü kullanılmaz. ACTH ölçümleri adrenal yetmezlikte düşükse sekonder yani hipofizer kaynaklı adrenal yetmezlik düşünülmeli ve bu açıdan değerlendirilmelidir.

HASTAYA NOTLAR

- Adrenal bez (böbreküstü bezi) yaşamsal hormonları üreten bir bezdir. Bunlardan kortizon vb hormon üretimi hipofiz bezinden üretilen ACTH ile uyarılmakta ACTH üretimi de hipotalamustan salgılan CRH ile düzenlenmektedir. Bu CRH-ACTH-Kortizol hormon üretimi hipotalamo-hipofizer-adrenal aks olarak tanımlanır ki bu aksın etkileri hemen daima kortizol düzeyi ve etkisi ile ortaya çıkmaktadır.
- Kortizol hayati bir hormondur. Vücut kortizol üretimini çeşitli durumlarda artırabilmekte veya baskılayabilmektedir. Böylelikle hayata ve durumlara adaptasyon kazanabilmekteyiz. ACTH-Kortizol üretimi güneşin doğumuyula artan, öğleye doğru azalan ve gece en düşük düzeydedir. Biyolojik ritmi vardır. Pulsatil-aralıklarla üretim yapılmaktadır. Hormonların düzeyini ölçmek, doğru ölçmek ve gerçek durumu saptamak zordur. Ölçmekle elde edilen değerler normal, düşük veya yükseğe fizyolojik bir durumu mu yoksa patolojik anormal bir sonucu mu yansıtmakta anlaşılması zor, yanıltıcı ve tanısı zor bir konudur.
- Fizyolojik veya patolojik hormon düzeylerini ölçmek veya değerlendirmek, eksik veya fazlalığın patolojikse hangi hormon ya da organdan kaynaklandığını anlamak, nereden veya niçin oluştuğu anlamak için, kısacası tanı koymak için, bir takım 'uyarı' ve 'baskılama' testlerine gereksinim duyulur.
- Bireyde kortizolün gerçek eksikliği varsa Adrenal Yetmezlik, kortizolün gerçek veya devamlı fazlalığı varsa Cushing Sendromu oluşmaktadır.
- Adrenal Yetmezlik şüphesinde, belirti ve bulgular yetemezliği düşündürüyorsa, uyarı testleri yapılması gerekir. Uyarı ile artmayan kortizol düzeylerinde kortizol üretim kapasitesinin yetersiz olduğu değerlendirilir ve Adrenal Yetmezlik tanısı konulur.
- Cushing Sendromu varlığı şüphesi olan durumlarda da baskılama testlerine gereksinim duyulmaktadır. Dışarıdan verilen ilaçlarla vücudun kendisinin ürettiği kortizol baskılanıyorsa kontrolsüz ve fazla kortizol üretiliyor demektir.

Kaynaklar

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361:1881-1893.
2. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 79: 923-931, 1994.
3. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM; Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen test and insulin stress test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol 44: 141-146, 1996.
4. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Shen-Orr Z, Adawi F, Lahav M. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. J Clin Endocrinol Metab 72: 773-778, 1991
5. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, Selcuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1 µg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 µg) test, the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary adrenal axis immediately after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 85: 3713-3719, 2000
6. Karaca Z, Tanrıverdi F, Atmaca H, Gokce C, Elbuken G, Selcuklu A, Unluhizarci K, Kelestimur F. Can basal cortisol measurement be alternative to the insulin tolerance test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis before and after pituitary surgery. Eur J Endocrinol 163: 377-382, 2010.
7. Karaca Z, Lale A, Tanrıverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Keleştimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. Pituitary 14: 134-140, 2011
8. Rosane Ness-Abramof,* Dan Nabriski,† Caroline M. Apovian,* Mark Niven,† Eliahu Weiss,‡ Menachem S. Shapiro,† and Louis Shenkman. Overnight Dexamethasone Suppression Test: A Reliable Screen for Cushing's Syndrome in the Obese. OBESITY RESEARCH Vol. 10 No. 12 December 2002
9. James W. Findling, Hershel Raff, And David C. Aron. The Low-Dose Dexamethasone Suppression Test: A Reevaluation in Patients with Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab, March 2004, 89(3):1222-1226.

CUSHING SENDROMU

Giriş

Değişik nedenlerle oluşan, uzun süreli glukokortikoid fazlalığı, aydede yüzü, gövdesel obezite, hipertansiyon, çabuk yorulma, amenore, hirsutismus, kolay zedelenme, stria, osteoporoz gibi belirti ve bulgulardan oluşan, bir sendrom oluşturur ve bu sendroma Cushing Sendromu (CS) adı verilir. En sık görülen nedeni, çeşitli nedenlerle uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı, iyatrojenik Cushing Sendromu'dur. İyatrojenik CS bir tarafa bırakılacak olursa, endojen kaynaklı CS; hipofiz ve hipofiz dışı kaynaklardan, ACTH ve CRH salgılanması ve daha az oranda adrenal bezin kendi patolojileri sonucunda, aşırı miktarda glukokortikoid salgılanması sonucu oluşmaktadır. Endojen kaynaklı CS nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 0,7–2,4 olarak bilinmektedir. Hiperkortizolizmin prevalansı, kötü kontrollü Diabetes Mellitus ve Hipertansiyonlu olgularda %2–5'ine ulaşmaktadır. Daha çok kadınlarda görülmektedir. (kadın/erkek oranı: 3/1) Nadir görülmesine karşın, tedavi edilmediği zaman önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu için tanısı, tedavi ve izlemi önemli olan bir hastalıktır.

Tanım ve Cushing Sendromu Nedenleri

Endojen kaynaklı, CS, pratik olarak, ACTH-bağımlı veya ACTH-bağımsız olmak üzere sınıflandırılabilir. ACTH bağımlı olan tipinde, hipofiz (Cushing Hastalığı) veya hipofiz dışı dokulardan, ACTH'ın veya daha az oranda CRH'ın (Ektopik ACTH-CRH), uzun süreli fazla salgılanması sonucunda, adrenal bezde hiperplazi olur bu da kortizol, androjenlerin fazla salgılanması ile sonuçlanır. ACTH bağımlı olmayan CS, primer adrenal patoloji (adenom, karsinom veya nodüler adrenal hiperplazi) sonucu gelişir, bunlardan kaynaklanan fazla kortizol üretimi, hipofizden, ACTH salgılanmasını baskılar. Cushing Sendromu'nun bazı klinik özellikleri ile hiperkortizolizm ile birlikte olduğu bazı hastalıkların (obezite, depresyon, alkolizm) seyri sırasında ortaya çıkan ve hastalıkların tedavi edilmesi ile ortadan kalkan cushingoid tabloya, Psödo-Cushing Sendromu adı verilir. Son zamanlarda yayınlanan endokrinoloji dernekleri kılavuzlarında Psödo-Cushing Sendromu yerine gerçek Cushing Sendromu olmaksızın görülen hiperkortizolizm deyimi önerilmektedir. Endojen Cushing Sendromlu olguların yaklaşık %65–70'inde neden, genellikle hipofizer bir mikroadenomdur. Hipofizer kaynaklı olguların, %5–10'u makroadenom oluşturur. Cushing Sendromlu olguların yaklaşık %10–15'i, hipofiz dışı kaynaklardan ACTH veya nadiren CRH salınımı ortaya çıkan, Ektopik ACTH Sendromlu olgulardır ve bunların yaklaşık %50'inden küçük hücreli akciğer kanseri sorumludur. Ektopik ACTH sendromu sıklıkla erkeklerde, genellikle 40 yaşın üzerinde görülür. Primer adrenal tümörler, Cushing Sendromlu olguların %10–15'inden sorumlu olup, bunların çoğunluğunu bening adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır. Tablo-1'de CS nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Cushing Sendromu nedenleri

ACTH - bağımlı olanlar

- Hipofiz adenomu (Cushing Hastalığı)
- Ektopik ACTH sendromu
- Ektopik CRH sendromu

ACTH - bağımlı olmayanlar

- Adrenal neoplazma (adenom, karsinom)
- Noduler adrenal hiperplazi
 - Primer pigmente nodüler hastalık
 - Massif makronodüler adrenonodüler hiperplazi
 - Besinlere bağlı (GİP-aracılı)

Pseudo-Cushing Sendromu

- Obezite
- Depresyon
- Alkolizm

Cushing Sendromu'nda Belirti ve Bulgular

Cushing Sendromu çok sayıda sistemi ilgilendiren belirti ve bulgulara neden olur. Cushing Sendromu'nun klasik özellikleri, gövdesel obezite, aydede yüz, hirsutizm ve pletoradır. Tablo 2'de Cushing Sendromu belirti ve bulguları verilmiştir. Cushing Sendromu'nun pratikte en sık görülen nedeni olan iyatrojenik Cushing Sendromu'nda, katarakt, göz içi ve kafa içi basıncında artma, osteoporoz ve femur başı nekrozu ve pankreatit daha sık görülmektedir. Cushing Sendromu'nun klasik klinik belirtileri; gövdesel obezite, aydede yüzü, yüzde pletorik görünüm, frontal bölgede saç dökülmesi ile birlikte hirsutizm, kas zayıflığı, kolay zedelenme, vertebra kırığı, hipertansiyon ve Diabetes Mellitus'tur. Klinik belirti ve bulgular, glukokortikoid maruz kalma süresi, hormon salınımının şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinin neden olduğu, ektopik ACTH Sendromlu olgularda, hiperkortizolizmin klinik belirtilerinden daha çok, zayıflama gibi belirtiler görülebilir. Bu gibi olgularda hızlı metabolik bozulma, anoreksi, miyopati, glukoz intoleransı, hipokalemi alkalozis ve hiperpigmentasyon tabloya eşlik eder. Adrenal karsinomda belirtiler hızlı gelişir, hiperkortizolizm belirtileri yanında fazla androjen (virilizm) ve mineralokortikoid hormon fazlasına ait belirtiler ve karın ağrısı görülebilir. Cushing Sendromu'nda sık görülen kilo alma ve obezite, toplumda da sık görülebileceğinden, Cushing Sendromu'ndaki obezitenin gövdesel olduğu, yağ birikiminin, yüzde yanak ve temporal bölgede (aydede yüzü), retroorbital alanda (egzoftalmus), ense bölgesinde (buffalo hörgücü) ve supraklavikular çukurlarda ve gövdede daha belirgin olduğu, ekstremitelerin nispeten ince kaldığı unutulmamalıdır. Çocuklarda genel kilo artışı ile birlikte, gelişmenin durması, Cushing Sendromu'nu düşündürmelidir. Cushing Sendromu'nun diğer klinik özelliklerinden, miyopati, daha çok proksimal kaslarda görülür. Cilt olarak, ciltte incelleme ve kolay zedelenme tipiktir. Subkutan yağ dokusunun azalmasına bağlı ciltteki incelleme yüzde pletorik görünüme neden olur. Ciltte ayrıca tipik bulgu, kırmızısı mor renkte 1 cm'den geniş strialardır. Verjetür adı verilen bu cilt çatlakları, tipik olarak karında, kalçada, kollarda ve meme bölgesinde yer alır. Ciltte mantar enfeksiyonları, tinea versikolor ve onikomukoziste sık görülebilmektedir. Ciltte hiperpigmentasyon özellikle, ektopik ACTH sendromunda tipiktir. Hafif hirsutizm, bütün Cushing Sendromlu olgularda görülebilirken, ağır hirsutizm ve virilizm adrenal karsinomayı düşündürmelidir.

Tablo 2. Cushing Sendromu belirti ve bulguları (%prevalans)

Belirti
Kilo alma %91
Menstruel düzensizlik %84
Hirsutizm %81
Psikiyatrik bozukluk %62
Sırt ağrısı %43
Kas zayıflığı %29
Kırık %19
Saç dökülmesi %13
Bulgu
Obezite %97
Plethora %94
Aydede yüz %88
Hipertansiyon %74
Kolay zedelenme %62
Stria %56
Kas zayıflığı %56
Bilekte ödem %50
Hiperpigmentasyon %4
Diğer bulgular
Diabetes Mellitus %50
Aşıkır %13
Bozulmuş Glukoz Toleransı %37
Osteoporoz %50
Böbrek taşı %15

Glukokortikoidler, kemikte osteoblast işlevini engellediğinden dolayı, olguların yaklaşık %50'sinde osteoporoz, trabeküler kemik kaybına bağlı vertebra fraktürleri görülebilir. Hiperkortizolizmin derecesine bağlı olarak, FSH ve LH salınımı etkilenebileceğinden, hipogonadotropik hipogonadizme bağlı, libido azlığı ve kadınlarda menstruasyon düzensizlikleri olabilir. Polikistik over sendromu da, Cushing Sendromu ile birlikte sık görülebilmektedir. Glukokortikoidlerin glukoz metabolizmasına etkilerinden dolayı yaklaşık %50 olguda, Diabetes Mellitus görülebilmektedir. Cushing Sendromu, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile birliktedir. Cushing Sendromu'nda, kolesterol ve trigliserid düzeyinde artış görülmektedir ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler olaylardır. Hiperkortizolizm, faktör VIII, fibrinojen, and von Willebrand factor düzeylerini artırır, fibrinolitik aktiviteyi baskılayarak, pıhtılaşmaya yatkınlık oluşturur. Cerrahi ve invaziv işlemler sırasında, tromboembolik olaylar sık görülebilmektedir, bu açıdan uyanık olunmalıdır. Uykusuzluk, depresyon anksiyete, panik atak, paranoid reaksiyonlar ve intihar eğilimi gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda Cushing Sendromu'na eşlik edebilmektedir. Öğrenme ve kısa süreli hafıza kusurları gibi bilişsel işlevlerle ilgili bozukluklarda görülebilmektedir. Glukokortikoidlerin, bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, enfeksiyonlarda, Cushing Sendromu'lu olgularda sık görülmektedir. Glukokortikoidlerin, CD4 ve NK hücrelerini azaltması ve sitokin sentezini engellemesi buna neden olmaktadır.

Cushing Sendromu Açısından Taranacak Olgular

Cushing Sendromu düşünülen olgularda, tanı koyduracak biyokimyasal testlere geçmeden önce öyküde mutlaka geçmişte glukokortikoid kullanımının olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Tablo 3'de sıralanan gruplara biyokimyasal testlerin uygulanması uygundur.

Tablo 3. Cushing Sendromu açısından taranacak olgular

CS için önemli belirleyici özellikler

Kolay zedelenme
Pletorik yüz görünümü
Proksimal myopati
Stria (1 cm'den geniş ve kırmızımsı mor renkte)

Yaşla uyumsuz klinik özellikler

Hipertansiyon, Osteoporoz, tip 2 Diabetes Mellitus
Adenomla uyumlu adrenal insidentalomalı olgular
Çocuklarda kilo artışı ile birlikte büyüme hızında yavaşlama

Cushing Sendromu'nda Tarama ve Tanı

Cushing Sendromu şüphesi olan olguların ilk değerlendirmesinde, sensitivitesi yüksek, kolayca ve ayakta uygulanabilir testler kullanılmalıdır. Bu amaçla son meta-analizler ve kılavuzlar doğrultusunda birinci basamak testler olarak; 24 saatlik idrar kortizolu, gece yarısı kortizolu, tükürük kortizolu ve 1 gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) önerilmektedir. Bir gecelik 1 mg deksametazon sonrası serum kortizolunun 50 nmol/l (18ng/ml veya 1,8 µg/dl) üzerinde olması CS için anlamlıdır. Siklik CS düşünülen olgularda, ilk tarama testleri normal bile olsa belirtilerin alevlendiği zamanlarda, 24 saatlik idrar kortizolu ve gece yarısı tükürük kortizolu istenmelidir. Tükürük kortizolu sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir testtir, Türkiye'de yaygın olarak çalışılmaması bir dezavantajdır. Son zamanlardaki yayınlarda, yüksek spesifitesi ve sensitivitesi ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile gece yarısı tükürük kortizolu ölçümü önerilmektedir. Gece yarısı tükürük kortizolu, vardiyalı çalışanlarda anormal çıkmakta, 1 mg DST, oral kontraseptif kullananlarda anormal sonuçlanmaktadır. Ciddi depresyonu ve polikistik over sendromlu olguların yaklaşık %40'ında idrar kortizolu yüksek çıkabilmektedir. Birinci basamak test olarak, rastgele serum kortizolu, plazma ACTH düzeyi, idrar 17-ketosteroid düzeyi ve CS nedenine yönelik görüntüleme yöntemleri (hipofiz ve adrenal görüntüleme) özellikle hipofiz ve adrenal insidentalomaların sık görülmesi nedeni ile önerilmemektedir. Cushing Sendromu tanısını vurgulamak için, uygulanacak, ikinci basamak testleri, tekrarlanacak 1. basamak testleri yanında, özellikle CS ile önemli depresyon ve kronik alkolizm gibi Psödo-Cushing Sendromu'na neden durumlarda görülen fonksiyonel hiperkortizolizm ayırıcı tanısında kullanılır.

Deksametazon-CRH, CRH ve Desmopressin testleri bu amaçla kullanılabilirse de halen bu testlerin kullanımı tartışmalıdır. Endocrine Society kılavuzları, desmopressin testi kullanımını, araştırmalar için sınırlamıştır. Cushing Sendromu tanısında kullanılan testler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Cushing Sendromu tanısında kullanılan testler

Birinci basamak testleri

- en az iki kez 24 saatlik idrar kortizol ölçümü
- iki kez gece tükürük kortizolu ölçümü
- 1 mg gecelik DST veya özel durumlarda 2 mg 48 saatlik DST

Bazı özel olgular için uygun olan testler

- gebelerde idrar kortizolu, tükürük kortizolu
- Dekstametazon klirensini artıran ilaç (örn: antiepileptik ilaç) kullananlarda idrar kortizolu, gece kortizolu
- ciddi böbrek yetmezliği olanlarda 1 mg DST
- Siklik CS şüphesinde idrar kortizolu, gece tükürük kortizolu
- Adrenal insidentalomalı olgularda 1 mg DST

Hangi durumlarda, hastaların endokrinoloji uzmanına yönlendireceği ve ikinci basamakta uygulanacak testler, Tablo 5’de gösterilmiştir.

Gece yarısı serum kortizolünün $>7,5$ mcg/dL (207 nmol/L) olması, CS tanısında kullanılabilir. Genellikle hastane yatırılan hastalarda uygulanmaktadır. Gece yarısı tükürük kortizolünün yaygın kullanılması ile birlikte önemi ve yaygın olarak kullanılması azalmıştır. Siklik CS düşünülen olgularda idrar kortizolu veya tükürük kortizolu, adrenal insidentalomalı olgularda, CS açısından, tarama testi olarak 1 mg DST önerilmektedir. Dekstametazon-CRH testi, gerçek Cushing Sendromlu olguların, Psödo-Cushing’li olgulardan ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. CRH uygulanmasından 15 dakika sonra plazma kortizol düzeyinin 38 nmol/L (1,4 mg/dL) altında olması, Psödo-Cushing Sendromu’nu düşündürür.

Tablo 5. Endokrinoloji uzmanına yönlendirilecek hastalar ve 2. basamakta uygulanacak testler

Endokrinoloji uzmanına yönlendirilecek hastalar

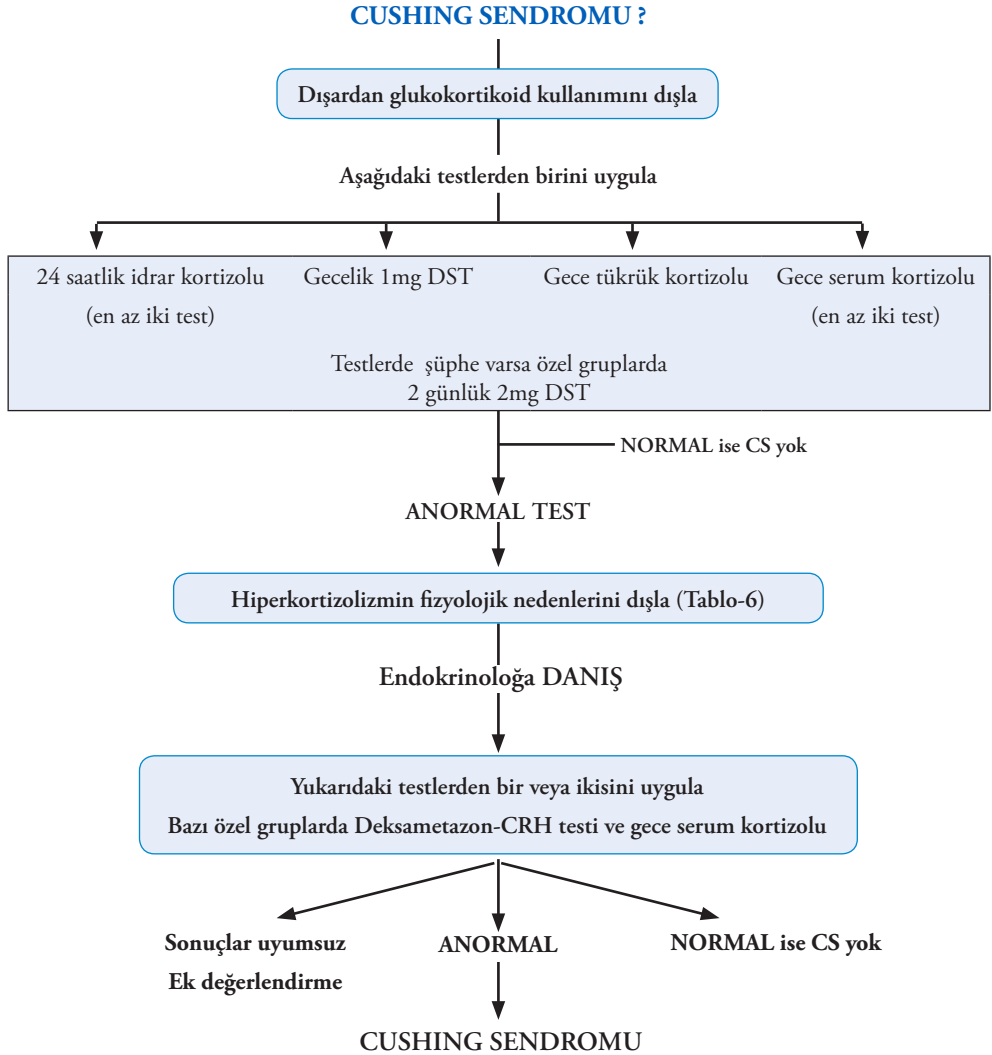
- Adrenal kitlesi bulunanlar
- Anormal sonuçlar
- Normal sonuç olup, siklik CS açısından şüpheli olgular
- CS açısından risk taşıyan ailesel olgular (MEN, Carney Kompleks gibi)

Endokrinologların uygulayacağı 2. basamak testler

- İlk basamak testlerden bir veya ikisi
- veya serum gece kortizolu
- veya Dekstametazon-CRH testi, (CRH veya Desmopressin testi tartışmalı)

Cushing Sendromu dışında, değişiklik hastalıklar ve durumlarda, oluşan fizyolojik hiperkortizolizm, Psödo-Cushing Sendromu olarak isimlendirilir. Tablo-6’da CS olmaksızın, hiperkortizolizmle birlikte olan durumlar gösterilmiştir. Belirgin depresyonu olan olguların yaklaşık %80’inde, kortizol yüksekliği bildirilmiştir. Cushing Sendromu’nun nadir olarak görülmesi, obezite, diabetes mellitus, depresyon, gibi hastalıkların sık görülmesi, bu gibi olgularda yalancı pozitif sonuçların yüksek oranda saptanması tarama testlerinde sınırlılığa neden olmaktadır. Eğer tarama testleri negatif ise CS düşünülüyorsa, özellikle belirti ve bulguların ilerlediği durum-

larda, testler altı ay sonra yinelenmelidir. Testlerin negatif olduğu durumlarda, eğer CS olasılığı yüksekse (klinik özellikler CS düşündürüyorsa, adrenal insidentaloma varsa veya sıklık CS düşünülüyorsa) hasta değerlendirilmesi için endokrinoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Cushing Sendromu'nda tanıda izlenecek yol, şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Cushing Sendromu tanısı 1. basamak inceleme

Cushing Sendromunda Ayırıcı Tanı

Eğer tarama testlerinde en az iki test sonucu pozitif ise, hasta ileri incelemeler ve Cushing Sendromu'nun nedenine yönelik ayırıcı tanı için endokrinoloji uzmanına yönlendirilmelidir. Cushing Sendromu'nun bu 2. aşamasında yapılacak testlerde, kortizol fazlalığına neden olan kaynak araştırılır. Bu amaçla ilk adım olarak ACTH bağımlı olup olmadığını belirlemek için, plazma ACTH düzeyi ölçülmelidir. Plazma ACTH ölçümünde, radyoimmünassaye oranla, immünoradyometrik yöntemler, daha duyarlıdır. Eğer değişik zamanlardaki ölçümlerde (en az iki), ACTH düzeyi $<5\text{pg/mL}$ ($1,1\text{ pmol/L}$) olarak bulunmuş ise ACTH bağımsız Cushing Sendromu söz konusudur. Buna karşın ACTH düzeyi tekrarlanan ölçümlerde $>15\text{ pg/mL}$ ise, ACTH bağımlı Cushing Sendromu düşünülmelidir.

Tablo 6. Cushing Sendromu olmaksızın hiperkortizolizm durumları

Cushing Sendromu'nun bazı klinik özellikleri ile birlikte olanlar

- Gebelik
- Depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar
- Alkolizm
- Glukortikoid direnci
- Morbid obezite
- Kötü kontrollü diabetes mellitus

Cushing Sendromunun bazı klinik özellikleri ile birlikte olmaksızın

- Stress (cerrahi, ağrı, hastaneye yatma)
- Malnütrisyon, anoreksiya nervosa
- Yoğun uzun süreli egzersiz
- Hipotalamik amenore
- CBG fazlalığı (serum kortizolu artar, idrar kortizolu normal)

ACTH'dan Bağımsız Cushing Sendromu

ACTH dan bağımsız CS düşünülen olgularda, diğer testler yapılmaksızın, adrenal görüntüleme yapılabilir. Bu amaçla BT, MRG kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi tercih edilir. Görüntüleme de adrenal kitle saptanırsa, daha sıklıkla adenom, daha az sıklıkla karsinom çok nadir olarak makronodüler hiperplazi görülebilir. Adenomlar, karsinomlara oranla daha küçük kitlelerdir, tomografide dansiteleri $<10\text{ HU}$ altındadır. Görüntülemede, kitlede nekroz, hemoraji ve kalsifikasyon olması daha çok maligniteyi düşündürür. Bilateral hiperplazi veya kitle, makronodüler hiperplazide görülür. Eğer görüntülemede, herhangi bir kitle saptanmamışsa, bu çok nadir görülen, primer pigmente nodüler adrenal hastalık olabilir.

ACTH'ya bağımlı Cushing Sendromu

ACTH'ya bağımlı CS, hipofizer kökenli CS ve hipofiz dışı ektopik kaynaklardan ACTH daha nadir olarak da CRH salgılandığını olguları kapsar. Olguların önemli bölümünü hipofizer kökenli Cushing hastalığı oluşturmaktadır. Bazı olgularda, Cushing hastalığının, ektopik ACTH sendromlu olgulardan ayırıcı tanısı zorluk oluşturmaktadır. Ayırıcı tanıda kullanılacak testlerden aşağıda söz edilmiştir;

Plazma ACTH Düzeyi

Plazma ACTH düzeyinin çeşitli ölçümlerde 15pg/mL üzerinde olması, ACTH bağımlı CS'yi düşündürür. Sabah plazma ACTH düzeyi Cushing Hastalığı'nda daha az, ektopik CS'de daha çok artmıştır. Cushing Hastalığı olan olguların %50'sinde, sabah plazma ACTH düzeyi normal sınırlar (9–52 pg/mL) içindedir geri kalan olgularda da hafif düzeyde yükselmiştir. Hipofizer olanlarda, plazma ACTH düzeyi ile hipofizer adenomun boyutu arasında ilişki vardır. Ektopik ACTH sendromunda, genellikle 90 pg/mL üzerindedir yine de bu olgularla, Cushing hastalıklı olguların yaklaşık %30'unda ACTH düzeyi örtüşebilir. Gece plazma ACTH düzeyinin 22 pg/mL üzerinde olması, ACTH'ya bağımlı CS'yi düşündürür. Ektopik ACTH sendromlu olguların %95'inden fazlasında hipokalemik alkalozis bulunur, bu durum Cushing Hastalığı olan olgularda %10'dan az oranda görülür ayırıcı tanıda bu yol gösterici olabilir

Yüksek Doz Deksametazon Baskılama Testi

Ayırıcı tanıda kullanılacak bir diğer test yüksek doz deksametazon (4x2 mg/gün, 48 saat) baskılama (DST) testidir. Cushing Hastalığı olan olguların yaklaşık %90'ı bu teste pozitif yanıt verir, plazma kortizolu ve idrar kortizolu %50 oranında baskılanma ile yanıt alınır, ektopik ACTH olgularında ise bu yanıt %10 civarındadır. Bu testte pozitif yanıt için, idrar kortizolunda baskılanma %50 değil de %90 olarak kabul edilirse, Cushing Hastalığı için spesifidite %100 yükselmektedir. Ektopik ACTH sendromuna neden olan silik bronşial karsinoid tümörlü olguların yaklaşık %50'si, yüksek doz DST ile yanıt verebilir, buna karşın invazif gidiş gösteren büyük hipofiz makroadenomalara bağlı Cushing Hastalığı olan olgularda yanıt alınmayabilir. Bu testi tek gecelik 8 mg olarak uygulayanlarda vardır. Cushing Hastalığı olanlarda, tek gecelik 8 mg deksametazon uygulanımı sonrası ertesi sabah saat 8'de plazma kortizol düzeyi 5 mcg/dL (140 nmol/L) altındadır.

Metirapon Testi

Metirapon 11-β hidroksilaz enzimini etkileyerek, 11-deoksikortizolün kortizole, DOC'un kortikosterona dönüşmesini engeller. Plazma kortizolünü düşürerek, plazma ACTH artışına neden olur. Metirapon testinde, Cushing hastalığında abartılı ACTH yanıtı alınır, 24 saat sonraki serum 11-deoksikortizol düzeyi 35 µg/dL düzeyine ulaşır. Ektopik ACTH sendromlu olguların çoğunda ya hiç yanıt alınmaz ya da hafif bir artış olur. Metirapon testi, Cushing Hastalığı'nın, adrenal kaynaklı CS olgulardan ayırımında da kullanılabilirse de son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin devriye girmesi ile birlikte bu test kullanılmamaktadır.

Corticotropin Releasing Hormon (CRH) Testi

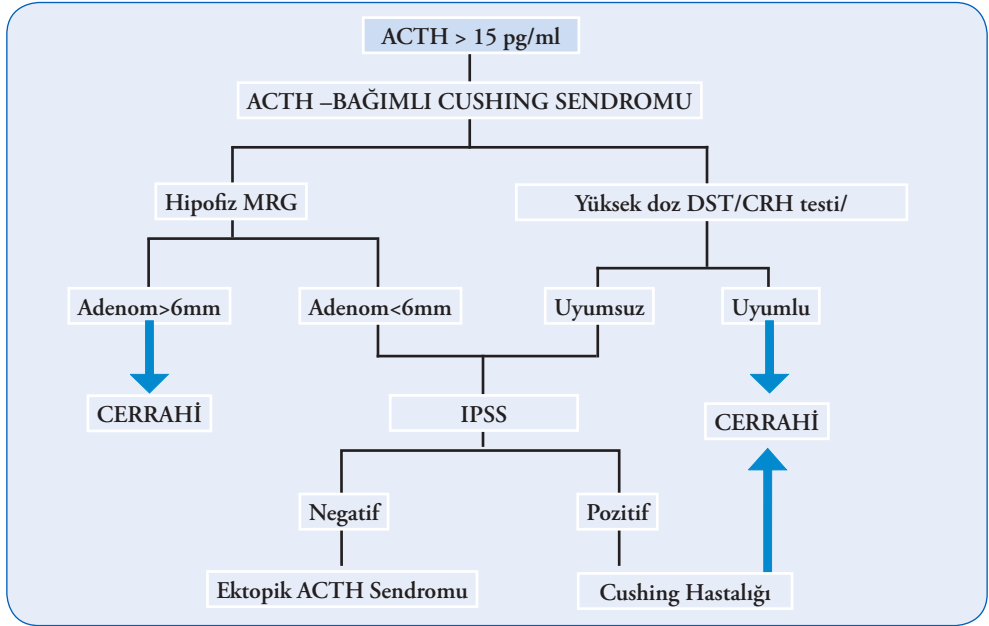
CRH verilimi ile normal kişilerde ACTH düzeyinde %15, kortizol düzeyinde %20 artış olmaktadır. Bu yanıt Cushing Hastalığı olan olgularda abartılı olarak alınır, tipik olarak ACTH artışı %50, kortizol artışı %20 lerin üzerindedir. Ektopik ACTH Sendromu'nda bu artış görülmez, fakat bazı yalancı pozitif olgular bildirilmiştir. Cushing Hastalığı olan olguların yaklaşık %10'nunda artış yanıtı alınmayabilir. Bazı merkezlerde CRH ile birlikte AVP verilmektedir bu ACTH yanıtını artırmaktadır.

Inferior Petröz Sinüs Örneklemesi

Cushing Hastalığı'nın, ektopik ACTH ayırımında en önemli test, inferior petrosal sinüs örneklemesidir. (İPSS) Bu uygulamada eş zamanlı alınan petrosal sinüs/periferik venöz örneklemesindeki ACTH düzeyleri oranlaması, Cushing Hastalığı olanlarda $2 \geq$ nin üzerindedir. ACTH salgının aralıklı olması nedeni ile, uygulama öncesi, CRH yapılması testin duyarlılığını artırmaktadır. CRH uyarısı öncesi santral/perifer kan ACTH oranının 2 kat ve üzeri, uyarı sonrası bu oranın 3 kat ve üzeri olması, kaynağın hipofiz olduğunu işaret eder. Görüntüleme yöntemleri ile görünlenebilen mikroadenomlu bazı Cushing Hastalığı olan olgularda, veya 6 mm altındaki mikroadenomlarda, hipofiz insidentolamaları da sık görüldüğü için, tümörün yerini belirlemede de İPSS kullanılabilir. Beraberinde CRH ve AVP uyarımı yardımcı olabilir. Ancak bazı tümörlerin hipofizinin merkezine yerleşmesi ve her iki sinüse boşalması ve venöz anomalilerin sık görülmesi bu yöntemin her zaman başarılı olmasını engellemektedir. İPSS uygulamasında komplikasyonlar olabileceğinden bu konuda deneyimli merkezlerde, her olguda değil de seçilecek olgularda, örneğin hipofiz MRG'de lezyonun görüldüğü ancak yüksek doz DST yanıtı alınmadığı olgularda yapılmalıdır. Son zamanlarda, bu test sırasında lokalizasyonu doğrulamak için kan örneğinden Prolaktin düzeyinin bakılması önerilmektedir.

Görüntüleme Yöntemleri

Biyokimyasal testlerin, Cushing Hastalığı gösterdiği olgularda, hipofiz bezinin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) seçilecek incelemidir. ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinin yaklaşık %90'ı mikroadenomdur (<10 mm küçük) ve kontrast madde veriliminden sonra hipodens görülmürlür. Cushing Sendromu tanısı şüpheli olan özellikle hipofizdeki lezyonu, 6 mm altındaki olgularda, hipofiz insidentolomalarının sık görülebileceği unutulmamalıdır. Adrenal lezyonların görüntülenmesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) seçilecek en uygun yöntem olsa da bununla birlikte bu amaçla, adrenal bezin MRG'side kullanılabilir. Adrenal insidentolomalar, normal kişilerde de sık görülebileceğinden (%5), biyokimyasal testler adrenal lezyonları işaret etmedikçe görüntüleme istenmemelidir. Adrenal karsinomlar büyük kitlelerdir ve başlangıçta metastatik yayımla birlikte. Ektopik ACTH sendromu düşünülen olgularda, küçük karsinoid tümörleri saptayabilmek için ince kesitli BT/MRG ile toraks, abdomen ve pelvis taranmalıdır. Öncelikle toraksın taranması daha uygun olur. BT ve MRG bazı tümörleri saptayabilir. Bir prospektif çalışmada, BT sensitivitesi (%53), MRG (%37)'den daha yüksek bulunmuştur. Bazı ektopik ACTH salgılayan tümörler, diğer nöroendokrin tümörler gibi, somatostatin reseptörü içerdiği için, ¹¹¹In-octreotide veya octreotide analogu ([¹¹¹In-diethylene triamine pentaacetic acid-D-Phe-1]-octreotide, veya pentetreotide sintigrafisi ile yeri belirlenebilir. Octreotid sintigrafisinin, ACTH salgılayan gizli tümörleri saptamasında sensitivitesi %30–53 olarak bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, küçük hücreli akciğer kanserleri ve daha agresif gidiş gösteren tümörlerde, FDG PET'in, bronşial karsinoidlerde, Gallium (Ga 68) bazı somatostatin reseptör analoglarının daha üstün olduğunu belirtilmektedir. Sintigrafik çalışmalar, adrenal lezyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir, sıklıkla iyot ¹³¹ işaretlenmiş norkolesterol ile çekimler yapılır. Adenomun olduğu adrenal bezde tutulum olur karşı taraf baskılanmıştır. Adrenal sintigrafinin yararlı olduğu bir yer, adrenal BT 'nin yanlışlıkla tek taraflı patoloji gösterdiği, adrenokortikal makronodüler hiperplazi olgularıdır, bu olgularda sintigrafide çift taraflı tutulum gözükür. Cushing Sendromu'nda ayırıcı tanıda kullanılan testler Tablo-7'de gösterilmiştir (Şekil-2).



Şekil 2. ACTH bağımlı Cushing Sendromu'nda ayırıcı tanı (Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B ve ark. Cushing's disease. Orphanet Journal Of Rare Disease 2012, 7: 41'dan alınmıştır)

IPSS: İnferior petrosal sinüs örneklemesi

Tablo 7. Cushing Sendromu ayırıcı tanısında kullanılan testler

- Plazma ACTH düzeyi
- Serum potasyum düzeyi
- Yüksek doz (8mg) DST
- Metirapon testi
- Corticotropin Releasing Hormon (CRH) testi
- İnferior petroz sinüs örneklemesi
- Görünteleme yöntemleri

Tedavi

Adrenal Kökenli Olgularda Tedavi

Adrenal bez kaynaklı, kortizol salgılayan adrenal adenom veya karsinom için, tek taraflı adrenalectomi uygun olan tedavi seçimidir. Son zamanlarda uygun olgularda, laparoskopik cerrahi uygulanmaya başlamıştır. Operasyon sırasında ve sonrasında, diğer taraf adrenal bez baskı altında olduğundan dolayı, kortikostereoid replasmanı yapılır. Opere edilen bazı olgularda, glukokorti-

koid replasmanına aylar veya yıllarca devam etmek gerekebilir, karşı taraf tam anlamı ile hormon salgılamaya başladığında tedavi kesilir. Adrenal karsinomlarda prognoz kötüdür, olguların önemli bir bölümü 2 yıl içinde kaybedilir. Metastaz olsa bile tümörün çıkarılabildiği kadarı ile çıkarılması, sonra uygulanacak tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Rezidü kalan olgularda opDDD (mitotan) tedavisi uygulanır. Mitotana dirençli olgularda, IGF-1 inhibitörleri, sunitinid, sorafenib kullanılır. Tümör yatağının ve metastazlarına, radyoterapi uygulanmasının etkisi sınırlıdır. Bilateral makronodüler adrenal hiperplazide, bilateral adrenalectomi uygulanır, yalnız bazı yaşlı olgularda önce büyük olan adrenal beze girişim uygun olabilir. Primer pigmente nodüller adrenal hiperplazide seçilecek tedavi, bilateral adrenalectomidir. Bununla birlikte bazı çocuk olgularda tek taraflı adrenalectomide klinik düzelmeye sağlayabilir ancak klinikte tekrar atak olursa diğer adrenal beze de girişim gerekebilir.

Cushing Hastalığı'nda Tedavi

Cushing Hastalığı'nın tedavisi, transsfenoidal yolla adenomun çıkarılmasıdır. Transsfenoidal cerrahi başarı merkezden merkeze, cerrahın deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle cerrahinin bu alanda deneyimli merkezde uygulanması önemlidir. Deneyimli merkezlerde, mikroadenomlarda %80–90 makroadenomlarda %50 başarı sağlanmaktadır. Cerrahi sonrası, hipofiz yetmezliği ve diabetes insipidus gibi komplikasyonların gelişmesi cerrahinin boyutuna bağlıdır. Cerrahi sonrasında mikroadenomun uygun çıkarımı sonucu, diğer ACTH salgılayan kortikotroplar baskı altında olduğundan, plazma kortizol düzeyi $<1\mu\text{g/dL}$ olarak saptanır. Transsfenoidal cerrahi sonucu remisyon kriterleri konusunda tam bir uzlaşma yoktur, genelde operasyon sonrası sabah serum kortizol düzeyinin $<5\mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L) veya operasyon sonrası ilk bir haftada idrar serbest kortizol düzeyinin $<28\text{--}56\text{ nmol/gün}$ ($10\text{--}20\mu\text{g/gün}$) olması remisyon olarak kabul edilmektedir. Bazı pediatrik serilerde bu $<1\mu\text{g/dL}$ veya $1,8\mu\text{g/dL}$ olarak alınmıştır. Operasyon sonrası, plazma kortizol düzeyinin baskılanmış olarak saptanmaması, hatta normal düzeyleri, olgunun tam tedavi edilmediğini gösterir. Operasyon sonrası, plazma kortizolu baskılanmış olgularda glukokortikoid tedavi gerekir. Cushing Hastalığı olgularının %14–29 'sinde transsfenoidal cerrahi sonrası tam iyileşme gerçekleşmez ve başlangıçta başarılı olunan olgularda uzun süreli izlemde %9–25 oranında nüks görülür. Cerrahi sonrası 5–14 günler arası ara-ara serum düzeyi ölçülmesi ve yine ilk 1–2. haftada, gelişebilecek bir hipopitüitarizm belirlemek amacı ile serbest T4 ve prolaktin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Yine operasyon sonrası, 1–3 aylarda, hipofiz MRG incelenmesinin yapılması uygun olur. Nüks olan olgularda, tekrar cerrahi, gamma knife ışınlanması veya ilaç tedavisi veya çok nadir bilateral adrenalectomi düşünülmür.

Ektopik ACTH Sendromu'nda Tedavi

Ektopik ACTH Sendromu'nda tedavi, nedene bağlıdır. Eğer tümör yeri belirlenir ve tam olarak çıkarılırsa, olgu tamamen iyileşebilir. Küçük hücreli akciğer kanserine bağlı olgularda, prognoz kötüdür. Ektopik ACTH sendromlu olgularda, diyabetes mellitus ve hipokalemi alkalozis ilaçla tedavi edilir. Kaynağın tesbit edilemediği olgularda veya tamamı ile çıkarılamadığı olgularda, ilaç tedavisi ve bazı olgularda bilateral adrenalectomi uygulanabilir.

Cushing Sendromu'nda Medikal Tedavi

Cushing Hastalığı'nda, başarısız transsfenoidal cerrahi sonrası, nükslerde, radyasyon tedavisinin etkisi çıkıncaya kadar, ektopik ACTH sendromunda, gizli tümörler ve metastatik olgularda, adrenal kanserlerde adjuvan olarak medikal tedavi kullanılır. Cushing Sendromunun ilaçla tedavisinde hedef, kortizol yapımını ve salgısını azaltmak, glukokortikoid reseptörleri bloke etmek veya ACTH salgısını engellemektir, komorbiditeleri tedavi etmek ve olası riskleri azaltmak bu amaçlarla değişik ilaçlar kullanılmaktadır.

Steroid Sentezini Engelleyenler

Bir antifungal ilaç olan ketokonazol bu amaçla kullanılan ilaçlardan birisidir. Ketokonazol, steroid yapımında devreye giren sitokrom P-450 sistemine bağlı enzimleri bloke ederek, plazma kortizol düzeyini düşürür. Günlük 400–1600 mg dozda kullanılır. Olguların yaklaşık %15 'inde, karaciğer testlerinde bozulmaya neden olabilir. Yaklaşık %50 olguda kortizol salgısını normale çevirir.

Kortizol sentezini engelleyen diğer bir ilaç olan, Metirapon, idrar ve plazma kortizoluna bakılarak, 250 mg 2x1–1,5 gr 4x1 dozlarında kullanılabilir. Hızlı etki gösterir, plazma potasyum düzeyini düşürür ve hiperandrojenizme neden olabilir.

Yine, Aminoglutetimid, günlük 1,5–3 gr dozda verilebilir, başlangıç dozu 3x250 mg dır. Sıklıkla bulantı, laterji ve deride döküntülere neden olur.

Bir, 3 β -HSD engelleyicisi olan Trilostan adrenal kökenli olgularda yararlı olabilir.

Anestetik bir ilaç olan Etomidate güçlü bir kortizol düşürücüdür, ancak intravenöz kullanımı, bu ilaçın kullanımını sınırlar, ciddi hiperkortizolemi durumlarında düşünölebilir.

ACTH-salılayan hipofiz dokularında, PPAR- γ reseptör ekspresyonu, tiyazolidindionların bu amaçla kullanımına neden olmuştur. Bu alanda daha çalışmalara gereksinim vardır.

Bir adrenolitik ilaç olan op-DDD (Mitotan), hem normal hemde malign adrenal doku tarafından tutulur, adrenal atrofiye ve nekroza neden olur. Gastrointestinal toleransı kötüdür. Toksikitesi nedeni ile, adrenal kansinomlarda kullanılması uygun olur. Beraberinde glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğı gelişeceğı için, bunların replasmanı gerekir. Günlük doz 8 gr kadar çıkılabilir. Yan etkileri çok fazladır, yorgunluk bitkinlik, cilt döküntöleri, gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma diyare), hiperkolosterlemiye ve nörotoksitöye neden olabilir. Teratojenik etkisi nedeni ile, gebelik ilaç kesildikten 2 yıl sonraya ertelenmelidir.

Glukokortikoid Reseptör Antagonisti

Glukokortikoid reseptör antagonisti olan Mifepristone, hiperkortizolizm klinik belirtilerini kontrol etmede oldukça etkilidir. Bir çalışmada bu ilacın kullanımı ile Cushing Sendromlu olgularda, hipertansiyonda %40, diyabetes mellitusta %60 düzelme görölmöştür. Başlangıç dozu 300 mg/gün, olarak verilir, doz yavaş yavaş artırılır. Yan etki olarak kortizol eksikliğı bulguları (halsizlik, bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı), mineralokortikoid etki artışına bağlı, hipertansiyon, hipokalemi, ödem ve progesterone karşı etkiye bağlı endometriumda kalınlaşma görölebilir.

ACTH Salgısını Azaltanlar

Dopamin agonisti olan Cabergolin, kortikotropların dopamin reseptörleri ekspre edebileceğinden dolayı, tedavide kullanılabilir. Son çalışmalarda, olguların yaklaşık %25'inin, yüksek doz Cabergoline yanıt verdiği gösterilmiştir. Cabergolin haftalık 7 mg kadar verilebilmektedir. Bir çalışmada ortalama doz 3,5 mg/hafta, diğer çalışmada ise 2,1 mg/hafta olarak belirtilmiştir. Cabergolinin yan etkileri, bulantı, baş dönmesi, güçsüzlüktür. Cabergolin, ketokanazol ve pasireotid gibi ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Yeni bir somatostatin analogu olan Pasireotide, özellikle somatostatin reseptörlerinden (SST) 1,2,3 ve 5'e ve özellikle octreotide ve lantreotid'e oranla SST1 ve SST5 yüksek bağlanma göstermektedir. Kortikotrop tümörler, yüksek oranda SST5 ekspre ettiği için, Pasireotid, kültür ortamında kortikotrop hücrelerin büyümesini engellemekte ve ACTH salgısını azaltmaktadır. Cushing Hastalığı olan olgularda, günde iki kez 600–900 µg s. c Pasireotide verilmesi ile, olguların %75'inde plazma kortizol düzeyinde azalma olmuştur, idrar serbest kortizolünün normalleşmesi ancak %20 olguda sağlanmıştır. Yetmişbeş olgulu bir seride, 900 µg dozla tümör volümünde %44 küçülme yaptığı gösterilmiştir. Hipergliseminin kötüleşmesi en önemli yan etkisidir. Tedavi öncesi, hipokalemi, hipomagnezemi düzeltilmelidir. Yan etkileri açısından, tedavi öncesi, karaciğer testleri, tiroid özellikle serbest hormon, IGF-1, açlık kan glukozu, hemoglobin A1C düzeyleri, EKG ve safra kesesi ultrasonografisi istenmelidir. Cushing Sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Cushing Sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Yan etkiler	Doz
Steroidgenез inhibitörleri Ketokanazol Metirapon Mitotan Etomidate	GİS, karaciğer, erkek hipogonadizmi, ilaç etkileşimleri GİS, hirsutizm, hipertansiyon, hipokalemi Adrenalolitik, yavaş etki, lipofilik, yarı ömrü uzun, teratojenik, GİS, SSS yan etkileri, jinekomasti, lokosit sayısında, T4 azalma, KCFT ve CBG artışı intraveöz kullanım, yoğun bakımda izlem	400-1600 mg/gün 600 mg/6gr/gün 250-500 mg/gün başlangıç, 8 gr/gün Bolos ve titrasyon
ACTH salgısını azaltanlar Cabergolin Pasireotide	Bulantı, baş dönmesi, güçsüzlük s.c verilim, bulantı, diyare, hiperglisemi, kolelitiazis, KCFT bozulma, QT de uzama	1-7 mg/ hafta 600-900 µg/günde iki kez
Glukokortikoid reseptörü antagonisti Mifepriston	Bulantı, kusma, halsizlik, artralji, hipertansiyon, hipokalemi, baş ağrısı, ödem, endometrium kalınlaşması	300-1200 mg/gün

Temozolomide

Son çalışmalar, agresif seyreden veya çok nadiren hipofiz karsinomlarında, tekrarlanan cerrahi veya agresif tedaviye rağmen büyüyen tümörlerde, Temozolomide etkili olabileceğini göstermiştir, ancak uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Radyasyon tedavisi

Fraksiyone radyoterapi veya stereotaksik radyosurgery, özellikle cerrahinin başarısız olduğu veya cerrahi yapılamayacak olgularda, Cushing hastalığının tedavisinde kullanılabilir. Olguların yaklaşık %50'inde remisyona sağlanabilirse, zamanla olguların %80'inden fazlasında panhipopitüitarizm gelişebilir. ACTH düzeyinde düşme 2–3 yıla kadar gecikebileceğinden, bu dönemde ilaç tedavisi gerekebilir.

Bilateral adrenalectomi

Hipofiz cerrahisinin veya diğer tedavilerin başarısız kaldığı, hiperkortizolizmin ciddi olduğu durumlarda, hızlı tedavi gerekirse, bilateral adrenalectomi seçenek olarak düşünülebilir. Adrenal yetmezlik ve adrenalectomi sonrası hipofiz tümörünün büyümesi sonucu gelişebilecek Nelson sendromu önemli yan etkileridir. Cushing hastalığında, bilateral adrenalectomi sonrası, %21 olguda Nelson sendromunun geliştiği bildirilmiştir.

Cushing Sendromu'nda Remisyon ve İzlem

Cushing hastalığında, operasyon sonrası sabah serum kortizolünün tekrarlayan ölçümlerde 2 µg/dl altında olması remisyonu gösterir, 10 yılda yaklaşık %10 nöksle birlikte. Sabah serum kortizolünün tekrarlayan ölçümlerde 5 µg/dl üzerinde olması bunun 6. haftaya kadar devam etmesi incelemeyi gerektirir. Serum kortizolu 2–5 µg/dl arasındaki düzeyler remisyon kabul edilebilir, ancak nöks oranı fazladır. Serum kortizol düzeyinin çelişkili olduğu olgularda, idrar serbest kortizol düzeyinin 20 µg/24 saat altında olması remisyonu düşündürür. Cushing hastalığının başarılı tedavisinden sonra, sekonder adrenal yetmezlik gelişir. Yine adrenal kökenli olgularda karşı taraf adrenal bez atrofiye gittiği için aynı olay söz konusudur. Olgulara cerrahi tedavi sonrasında glukokortikoid replasmanı gerekir. Cerrahi sonrası, Hidrokortizon 10–12 mg/m²/gün bölünmüş dozlarda verilir. Hipofiz-adrenal eksen baskılamamak için yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Cushing hastalığında, cerrahi sonrası 6–12 ayda, tek taraflı adrenalectomi uygulanan olgularda yaklaşık 18 ayda, hipofizer-adrenal eksen düzelir ve replasman tedavisi kesilir. İzlemede sabah kortizolu, ve/veya ACTH uyarı testi veya insülin hipoglisemi testi uygulanır, test sonuçları normal ise kesilebilir. Cerrahi sonrası üç ayda bir sabah plazma kortizolüne bakılır, düzey <5 µg/dL (138 nmol/L) ise tedaviye devam edilir, düzey 7,4 µg/dL (200 nmol/L) üzerinde ise ACTH uyarı testi yapılır, bazal veya uyarılmış kortizol düzeyi yaklaşık 18 µg/dL (500 nmol/L) ve üzerinde ise, glukokortikoid tedavi kesilir.

Prognoz

Tedavi edilmeyen Cushing sendromlarının %50'inde beş yıl içinde özellikle vasküler nedenlerle ölüm gerçekleşir. Yine Cushing sendromlu olgularda, enfeksiyon ve tromboembolik olaylar sık görülmektedir, bu açıdan uyanık olunmalı gerekirse antikoagülan ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye rağmen, kardiyovasküler risk devam edebilir. Hastalığın tedavi edilmesi ile birlikte, hastalar kendini kötü hissedebilir, yorgunluk, steroid çekilmesine bağlı artropati, psikolojik değişikliklerin haftalar bazen aylar boyu sürebilir. Tedavi sonrası bu değişikliklerle birlikte, postural hipotansiyonda varsa, glukokortikoid replasman dozunu geçici süre artırmak yararlı olabilir. Tedavi sonrası, Cushing Sendromuna özgü klinik özellikler genellikle 2–12 ayda kaybolur. Olguların yaklaşık %25'inde kilo ve hipertansiyon devam edebilir. Cushing Sendromuna bağlı osteopeni, 2 yıl içinde düzelir, oluşmuşsa vertebral kırıklar geri dönmez, deformite kalabilir. Obezite ve miyopati ve seksüel ve üreme ile ilgili işlevler 6 ay içinde normale döner.

Gebelik ve Cushing Sendromu

Gebelikte Cushing Sendromu nadir görülür, ancak anne ve fetus üzerinde önemli etkileri vardır. Genellikle gebeliğin son aylarına doğru gelişir, gebeliğin fizik muayene bulguları (kilo alma, pletora, hiperpigmentasyon) ve gebelikte oluşan fizyolojik hipofiz-adrenal hormon değişiklikleri ile karışır. Gebelikte gelişen Cushing Sendromunun etiyolojisi de farklıdır; %33 oranında, hipofizer kökenlidir, adrenal nedenler, yaklaşık %60'ı (%48 adenom, %10 karsinom) oluşturur. ACTH 'dan bağımsız adrenal hiperplazi %3, ektopik ACTH sendromu %3 oranında görülür. Adrenal kortekste LH/hCG reseptörü varlığına bağlı, tekrarlayıcı ACTH bağımlı Cushing Sendromu bildirilmiştir. Gebelikteki Cushing Sendromunda, hipertansiyon %68, glukoz intoleransı %25, preeklampsi %14, fetusta ise prematürite %43, intrauterin gelişme geriliği %21 ve ölü doğum %6 oranında görülür. Gebelikte Cushing sendromu tanısı güçlük oluşturur, Tanıda idrar serbest kortizolü ile birlikte tükürük kortizolünün ölçülmesi önerilmektedir. İdrar kortizolünün 4 kat, tükürük kortizolünün 2 veya 3 kat yüksek olmasında, Cushing Sendromu tanısı düşünülmelidir. Adrenal kaynaklı olgularda ve Cushing hastalığında, tedavi ikinci trimesterde cerrahidir. İlaç tedavisi gebelikte kontrendikedir. Eğer fetustaki risk nedeni ile çok gerekli ise metirapon tercih edilir.

HASTAYA NOTLAR

Sorular –Yanıtlar

Soru 1: Cushing Sendromu nedir ?

Yanıt: Böbrek üstü bezinden salgılanan bir hormon olan kortizolün, çeşitli nedenlerle fazla salgılanması ve dışardan fazla alınmasını sonucu oluşan, vücutta çeşitli değişikliklere neden olan sağlık sorunudur. Cushing Sendromu nadir görülen bir hastalıktır, kadınlarda daha sık görülmektedir.

Soru 2: Cushing Sendromu neden oluşur ?

Yanıt: Cushing Sendromu'nun en sık görülen nedeni, kortizol içeren ilaçların (hap, krem, iğne) herhangi bir nedenle dışardan alınmasıdır. Bunun dışında hipofiz bezi (beyin altında ve ortasında yer alan hormon salgılayan bezleri düzenleyen küçük bez) iyi huylu tümörlerinden veya başta akciğer kanseri olmak üzere çeşitli tümörlerden salgılanan bazı maddelerin böbrek üstü bezini uyarak (Ektopik ACTH sendromu) veya böbrek üstü bezinin, kendi tümörlerinin fazla kortizol salgılanması sonucu oluşur. Hipofiz bezinden kaynaklanan olgulara, Cushing hastalığı adı verilmektedir.

Soru 3: Cushing Sendromu'na neden olan tümörler kanser midir?

Yanıt: Cushing Sendromu'nun, dışardan ilaç alımı dışında en sık görülen nedeni olan Cushing Hastalığı (hipofiz tümörleri) ve böbrek üstü bezinin tümörü olan, adrenal adenomları iyi huylu tümörlerdir ancak fazla hormon salgısı vücuda zarar verirler. Hipofiz dışından böbrek üstü bezi uyaran (ACTH: adrenokortikotrop hormon) salgılayan tümörler genellikle kanserdir. Çok nadir olarak böbrek üstü bezi kanserleri (adrenal kanserler) Cushing Sendromu'na neden olur.

Soru 4: Cushing Sendromu'nun belirti ve bulguları nelerdir?

Yanıt: Kilo alma, kan basıncı yüksekliği (hipertansiyon), aydede yüzü görünümü, ense bölgesinde yağ birikimi, ciltte çatlama, yüzde kızarıklık, kadında yüz ve vücutta kıllanma, kan şekeri yüksekliği, kas ve kemiklerde (osteoporoz) zayıflama, böbrek taşları, depresyon ve uyku bozukluğu.

Soru 5: Her hastada aynı belirti ve bulgular görülür mü?

Yanıt: Her hastada aynı belirti ve bulgular olmayabilir. Bazı olgular hafif seyredebilir, bütün belirti ve bulgular olmayabilir.

Soru 6: Cushing Sendromu'nun yan etkileri (komplikasyonları) nelerdir?

Yanıt: Kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, Diyabetes mellitus (şeker hastalığı), Kolesterol yüksekliği ve buna bağlı hastalıklar, obezite, kemik erimesi (osteoporoz), ruhsal bozukluklar ve sık mikrobik hastalıklar

Soru 7: Cushing Sendromu'na nasıl tanı konur?

Yanıt: Her hastada hastalığa özgü belirti ve bulgu görülmeyebileceğinden, şüpheli olgularda, kan, idrar ve tükürükte kortizol fazlalığının gösterilmesi ve salgı fazlalığının kaynağının bulunması ile tanı konur.

Soru 8: Tanıda kullanılan testler nelerdir?

Yanıt: Belirli saatlerde alınan kan ve tükürük ve 24 saat biriktirilen idrar örneklerinde kortizol fazlalığının tesbit edilmesi ve ayrıca deksametazon (Dekort) içeren ilaçlar verilerek yapılan bazı testlerle kortizol fazlalığının gösterilmesi tanıda kullanılan testlerdir. Bu testlerin bazılarının uygulanması için hastanede yatmak gerekebilir.

Soru 9: Tanıda kullanılan radyolojik görüntüleme testleri nelerdir?

Yanıt: Hipofiz bezinin görüntülemesi için hipofiz magnetik rezonans görüntülemesi (MRG), böbrek üstü bezinin görüntülemesi için bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG, hipofiz dışı kaynaklarda ACTH salgılanması için akciğer ve karın BT kullanılır. Bazı özel durumlarda inferior petrozal sinüs örnekleme (İPSS) adı verilen, hipofiz kanlarının boşaldığı damara kateterle girilerek yapılan işlem ayırıcı tanıda kullanılabilir.

Soru 10: Hipofiz kaynaklı Cushing Hastalığı'nın tedavisi nasıl yapılır?

Yanıt: En uygun tedavi cerrahidir. Genellikle burundan girilerek, hipofiz bezine ulaşılır (transfenoidal yol) ve tümör çıkarılır. Bazen tümör tamamıyla çıkarılamayabilir. Diğer bir tedavi seçeneği tamamı ile çıkarılamayan olgularda radyasyon tedavisidir (Gama knife gibi). Radyasyon tedavisi ile zamanla diğer hipofiz hormonlarında eksiklik gelişebilir ve bu hormonların dışardan alınması gerekebilir. Cerrahi tedavinin yetersiz kaldığı ve radyasyon tedavisinin etkisinin ortaya çıkmasının beklendiği dönemlerde ilaç kullanılabilir. Bu ilaçların yan etkisi olabileceğinden doktor kontrolünde kullanılabilir. Çok nadir durumlarda, hipofiz bezine yönelik tedavilerin başarısız kaldığı durumlarda, böbrek üstü bezleri iki taraflı olarak, ameliyatla çıkarılabilir, bu durumda böbrek üstü bezi hormonları, insan hayatı için çok önemli olduğundan dışarıdan öbür boyu böbrek üstü bezi hormonu almak gerekir.

Soru 11: Cushing Hastalığı'nın cerrahi tedavisinin yan etkileri nelerdir?

Yanıt: Hipofiz bezinin geri kalan kısmının zarar görmesi durumunda gelişen diğer hipofiz hormonlarının eksikliği ve arka hipofiz bezi hasarlanırsa idrar azaltıcı hormon eksikliğine bağlı idrar miktarında artışla giden şekerli şeker hastalığı (Diabetes insipidus) ve burundan beyin omurilik sıvısının gelmesidir.

Soru 12: Cushing hastalığında, cerrahinin başarılı olduğu nasıl anlaşılır?

Yanıt: Başarılı cerrahi ile kortizol düzeyi hemen düşer, bu cerrahi sonrası 6–18 ay devam edebilir. Hastalığın belirti ve bulguları aylar içinde düzelir. Hastalarda kortizol düzeyi düştüğü için bulantı, kusma, eklem ve kas ağrıları gribe benzer tablo görülebilir, olgularda bir süre dışardan kortizol tedavisine devam edilir. Hipofiz ve böbrek üstü bezi kendini toparladıktan sonra tedavi tamamen kesilebilir.

Soru 13: Cushing hastalığında, cerrahi tedavi başarısız olursa ne yapılır?

Yanıt: Tekrar hipofiz cerrahisi, hipofiz bezinin radyasyon tedavisi, kortizol salgılanması azaltacak ilaç tedavisi ve çok nadir olarak hipofize yönelik tedavilerinin başarısız kaldığı durumlarda böbrek üstü bezlerinin iki taraflı ameliyatla çıkarılması tedavi seçenekleri arasındadır.

Soru 14: Cushing Sendromu, böbreküstü bezi tümörüne bağlı ise nasıl tedavi edilir?

Yanıt: Cushing Sendromu, böbrek üstü bezinin, iyi huylu (adenom) veya kötü huylu (adenokarsinom) tümörüne bağlı ise en uygun tedavi hasta bezin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahiye engel olan durumlarda ya da cerrahinin yetersiz olduğu olgularda, değişik ilaç tedavileri kullanılabilir. Bu ilaçlar çok sayıda yan etki içerdiği için doktor denetiminde kullanılmalıdır. Başarılı cerrahi uygulanan olgularda, karşı taraf böbreküstü bezi baskılandığından dolayı hormon üretmez durumdadır. Olgulara dışardan bir süre böbrek üstü bezi hormonu verilmesi gerekir, zamanla doz azaltılarak dışardan verilen ilaç kesilir. Olgularda bazen doz azaltıldığında, bulantı, kusma halsizlik, kas ve eklem ağrıları belirtiler açığa çıkabilir. Bu olgularda, ilacın dozu (kortizol) kısa sürelerde artırılıp, sonunda yine kesilmelidir.

Soru 15: Cushing Sendromu, hipofiz dışı kaynaklardan böbrek üstü bezini uyaran hormon salgısına bağlı (Ektopik ACTH sendromu) ise nasıl tedavi edilir?

Yanıt: Tedavide asıl hedef, buna neden olacak, organ tümörlerine yönelik tedavidir. Bu odağın saptanamadığı veya tedavi edilemediği durumlarda, kortizol salgısını bozan ilaç tedavisi ve nadir olarak ta, böbreküstü bezlerin iki taraflı olarak ameliyatla çıkarılması ile tedavi edilir.

Kaynaklar

1. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2014. www.turkendokrin.org
2. Stewart P.M, Krone N. Adrenal Cortex in Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Ed by Melmed S, Polonsky K.S, Larsen P.R, Kronenberg H.M. Elsevier Saunders Philadelphia, 2011 pp:497-515
3. Guignat L, Berherat J. The Diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. European Journal Of Endocrinology 2010; 163:9-13
4. Valassi E, Santos A, Yaneva M ve ark. The European Registry on Cushing's syndrome: 2 year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. European Journal Of Endocrinology 2011; 165:383-392
5. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B ve ark. Cushing's disease. Orphanet Journal Of Rare Disease 2012; 7:41-
6. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. International Journal Of Endocrinology, 2013 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/893781>
7. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. Endocrine Reviews, 1998; 19(5):647-672
8. Prague J.K, May S, Whitelaw B.C. Cushing's syndrome. BMJ, 2013; 346:f945 doi:1163
9. The Diagnosis of Cushing's syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. www.endocrine.org/clinical-practice
10. Newell-Price J. Diagnosis /differential diagnosis of Cushing's Syndrome: a review of best practice. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009; 23 Supp, 1 S5-S14
11. Isidori A.M, Kaltsas G.A, Mohammed S ve ark. Discriminatory Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in Establishing the Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003; 88(11):5299-5306
12. Neiman L.K, Biller M.K.B, Findling J.W ve ark. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008; 93:1526-1540
13. Lim W.H, Torpy D.J, Jeffries W.S. The medical management of Cushing's syndrome during Pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013; 168:1-6
14. Kageyama K, Oki Y, Sakihara S ve ark. Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. Endocrine Journal 2013; 60(2):127-135

15. Elamin M.B, Murad M.H, Mullan R ve ark. Accuracy of Diagnostic Test for Cushing's Syndrome:A Systematic Review and Metaanalyses, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008;93:1553-1562
16. Biller B.M.K,Grossman A,Stewart P.M ve ark. Treatment od Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008;93:2454-2462
17. Arnaldi G, Atkinson A.A.B, BertagnaF ve ark. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003;88:5593-5602
18. Clayton R.N, Raskauskiene D Reulen R.C ve ark. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on Tent,UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2011; 96:632-642
19. Ragnarsson O, Johansson G. Cushing's Syndrome:a structured short and long –term management plan for patients in remission.*European Journal of Endocrinology*, 2013;169:R139-R152
20. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: May be Not So Uncommon of an Endocrine Disease. *J Am Board Fam Med* 2012;25:199-208
21. Mancini T, Porcelli T, Giustina A. Treatment of Cushing disease :overview and recent findings Therapeutics and Clinical Risk Management 2010;6:505-514
22. Arnaldi G, Bocaro M. New treatment duidelines on Cushing's disease. *Medicine Reports* 2009,1:64(doi:10.34/M1-64)
23. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2807–2831
24. Sara G Creemers, Leo J Hofland, Steven WJ Lamberts & Richard A Feelders. Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2015;16:12,1829-1844
25. M D Bronstein, M C Machado and M C B V Frago, Management of pregnant patients with Cushing's syndrome *European Journal of Endocrinology*, 2015;173, R85–R91
26. Andrea M. Isidori, Emilia Sbardella, Maria Chiara Zatelli, Mara Boschetti, Giovanni Vitale, Annamaria Colao, and Rosario Pivonello, on behalf of the ABC Study Group* Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review, *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:3231–3244
27. Maria Fleseriu. Medical Treatment of Cushing Disease New Targets, New Hope. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44: 51–70
28. Hershel Raff, Cushing Syndrome Update on Testing, *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:43–50,
29. Vivek Bansal, Nadine El Asmar, Warren R. Selman, , and Baha M. Arafah, Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome *Neurosurg Focus* 2015 Volume 38, February DOI: 10.3171/2014.11.FOCUS14704
30. Lynnette K Nieman Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening *European Journal of Endocrinology*, 2015;173,M33–M38

PRİMER BİLATERAL MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ ABERAN HORMON RESEPTÖRÜ TESPİTİ

Amaç

Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (BMAH) nedenli Cushing Sendromunda kortizol hipersekresyonu, ektopik olarak eksprese edilen aberan hormonal reseptörlerine bağlıdır. Eskiden ACTH bağımsız olarak nitelendirilen bu hastalık, kortizol salınımı üzerine intraadrenal ACTH etkisinin anlaşılması ile günümüzde BMAH olarak adlandırılmaktadır. BMAH tespit edilen klinik yada subklinik Cushing Sendromu olan tüm hastalara, tedavi stratejisini değiştirebileceği için, aberan reseptör tarama testi önerilir.

Tablo 1. ABMAH'li Cushing Sendromunda aberan hormon reseptörü tespiti için tarama protokolü

Zaman (dakika)	1.Gün	2.Gün	3.Gün
-60	Aç ve yatarak	Aç ve yatarak	Aç ve yatarak
-15	*	*	*
0	Dik Pozisyonda*	GnRH 100 µg IV*	Glukagon 1 mg IV*
+30	Dik Pozisyonda*	*	*
+60	Dik Pozisyonda*	*	*
+90	Dik Pozisyonda*	*	*
+120	Dik Pozisyonda*	*	*
+150	Yatarak*	Öğün	
+180	Karışım öğün*		Vasopresin 10 IU IM *
+210	*		*
+240	*		*
+270	*	*	*
+300	*	TRH 200 µg IV*	*
+330		*	
+360	ACTH 1-24, 250 µg IV*	*	Metoklopramid 10 mg oral *
+390	*	*	*
+420	*	*	*
+450	*		*
+480	*		*

*Kortizol ve ACTH ölçümü için kan örneği alınması ve vital bulguların değerlendirilmesi

ACTH, adrenokortikotropik hormon; GnRH, gonadotropin-salglatıcı hormon; TRH, tiotropin salglatıcı hormone;

IV, intravenöz; IM, intramusküler

Lacroix ve ark. (1999, TheEndocrinologist 9: 9–15) uyarlanmıştır.

Önemli Hatırlatmalar

- BMAH'de aldosteron ko-sekresyonu görülebilir. Bu nedenle hipertansiyon olmasa da Aldosteron-Renin oranı değerlendirilmelidir.
- Kadınlarda virilizasyon, erkeklerde hipogonadizm bulguları ve jinekomasti varlığında; DHEAS, total testosteron, sex hormone-bağlayıcı globulin (SHBG) ve östradiol düzeyleri değerlendirilmelidir.
- Tüm günlerde, sabah testleri öncesi hasta aç olmalıdır ve en az bir saat yatar pozisyonun ardından kan alınmalıdır.
- Laboratuvar önceden test hakkında bilgilendirilmeli ve yeterliliği sağlayacak minimum miktarda kan alınmalıdır.
- Vasopresin yerine Terlipresin 1 mg IV kullanılabilir.
- ACTH'nın tam baskılı olmadığı subklinik Cushing Sendromu varlığında, ACTH etkisinden kaçınmak için, testler deksametazon supresyonu altında yapılmalıdır. Testten 48 saat önce başlayacak şekilde 6 saatte bir 1 mg dexametazon verilmelidir.
- Zahmetli ve maliyetli bir test olması, ilaç teminindeki güçlükler nedeniyle sadece medikal tedavi seçeneği olan testlerin uygulanmasını savunan görüşler de mevcuttur (postür testi, karışım öğün testi ve LHRH testi).

Testlerin Yorumlanması

ACTH <5 pg/ml iken kortizol düzeyinde bazal değerine göre;

- %50 artış: Pozitif yanıt
- % 25-%49 artış: Parsiyel yanıt
- < %25 artış: Negatif yanıt olarak değerlendirilir.

Andre' Lacroix, ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, Best Pract. Clinical Endoc.23 (2009) 245–259.

Doğrulama ve Spesifik Reseptör Tipini Belirleme Testleri

Postür yanıtı pozitif saptandığında

Vazopresin reseptörü?	Beta-Adrenerjik reseptör?	Anjiyotensin II reseptörü?
• Vazopresin ile stimülasyon • Su yüklemesi ile inhibisyon • Salin infüzyonu ile stimülasyon • Dezmopresin testi • Negatif (V1R) • Pozitif (V2R)	• İnsülin hipoglisemi testi ile stimülasyon • İsoptenol infüzyonu ile stimülasyon • *İsoptenol ülkemizde olmadığından yerine salbutamol 5 mg inhalasyon ile verilebilir. • Beta-blokerler ile inhibisyon	• AT-1reseptör antagonisti ile postür yanıtının inhibisyonu • Anjiyotensin II infüzyonu ile stimülasyon

GnRH yanıtı pozitif saptandığında

LH reseptörü?	FSH reseptörü?	GnRH reseptörü?
- LH veya hCG ile stimülasyon - FSH ile stimülasyon - GnRH agonisti ile uzun sürede inhibisyon	- LH/hCG yanıtı olmaması - FSH ile stimülasyon - GnRH agonisti ile uzun sürede inhibisyon	- LH/hCG yanıtı olmaması - FSH yanıtı olmaması - GnRH agonisti ile başlangıçta stimülasyon ve uzun sürede muhtemel inhibisyon
Karışım öğün testi yanıtı pozitif saptandığında		
GIP reseptörü? - Oral glukoz, lipid ve protein ile stimülasyon - IV glukoz yanıtının olmaması - Octreotid ile inhibisyon - GIP infüzyonu ile stimülasyon		
TRH yanıtı pozitif saptandığında		
TSH reseptörü?	TRH reseptörü?	Prolaktin reseptörü?
- TSH ile stimülasyon - T3 yada T4 ile inhibisyon	- TSH yanıtı olmaması - T3 yada T4 ile inhibisyon	- Klorpromazid ile stimülasyon - Bromokriptin ile inhibisyon

Aile Taraması

25-30 yaş üzeri aile bireyleri 1 mg deksametazon baskılama testi ile taranmalı, patolojik sonucu olanlar bireylerde adrenal bez görüntülemesi yapılmalıdır.

ARMC5 mutasyonu bilinene hastaların birinci derece yakınları mutasyon için taranmalıdır.

Andre' Lacroix, ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, Best Pract.Clinical Endoc.23 (2009) 245–259.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZİM (PH)

Tanım

Adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu varlığıdır. Klasik tanımlamada birlikte potasyum düşüklüğü de bulunur.

Sıklık;

Hipertansiyon tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda bulunur.

Özellikler;

Hipertansiyon, hipopotasemi (hastaların %60'ında normal potasyum), ödem yokluğu, aldosteron yüksekliği, renin supresyonu, metabolik alkalozis, hafif hipernatremi, hipomagnesemi, kas zayıflığı, sol ventriküler hipertrofi, kardiyovasküler riskte artma

Nedenler;

Aldosteron üreten adenom ve bilateral idiopatik adrenal hiperplazi en sık görülen nedenlerdir.

- 1) **Aldosteron Üreten Adenom (APA; Conn Sendromu);** Sıklık PH içinde %35'tir. Tek taraflı aldosteron sekrete eden adenom varlığıdır. Tedavisi cerrahidir.
- 2) **Bilateral İdiopatik adrenal hiperplazi (BİAH);** Tedavi medikaldir.
- 3) Bilateral veya Unilateral mikronodüler veya makronodüler Adenom Hiperplazi (BAH veya UAH); Tedavi medikaldir.
- 4) Primer Hiperaldosteronizm ile birlikte adrenal kortikal mikronodüler veya makronodüler hiperplazi; Tedavi medikaldir.
- 5) **Familiyal hiperaldosteronizm; a) Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm (GDH):** (Sıklık %1-3) (Ailesel hiperaldosteronizm tip 1); 11 beta hidroksilaz geninin aldosteron sentetaz geni ile füzyonu sonrası, aldosteron sentezinin ACTH ile uyarılabilmesinden gelişir. Problem zona fasciculotadır. Plazma renin aktivitesi supresedir. **b) Tip II; APA, BİAH veya her ikisinin ailesel oluşu.** **c) Tip III; KCNJ5 potasyum kanalının germline mutasyonu.** Tedavi medikaldir.
- 6) **Adrenal karsinom (AK);** Genellikle teşhis anında 5 cm'den büyüktür. Tedavi medikaldir.

Diğer renin supresyonu ile giden hiperaldosteronizm nedenleri

Liddle Sendromu sodyum geri emilimini sağlayan renal tubüllerin apikal yüzeyindeki sodyum pompasındaki otozomal dominant mutasyonla sürekli sodyum emilmesiyle gelişir. Tedavisi triamterene veya amiloridedir.

Mineralokortikoid reseptör mutasyonu ile sürekli aktive olmuş reseptör gelişebilir.

Görüntüde mineralokortikoid fazlalığı; 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11B-HSD2) enziminde gelişen, otozomal resesif olarak geçen fonksiyon kaybıdır. Bu enzim mineralokortikoid reseptörlere (nonselektiftir) kortizolün bağlanmasını önlemek için kortizolü böbrekte inaktive eder. Likoris alımında da benzer etki gösterir. Tedavi kortizolü suprese etmek için deksametazon veya yüksek doz spironolakton/amiloridedir.

Konjenital adrenal hiperplazisi; (KAH), KAH'ta beraberinde kadınlarda virilizasyon vardır.

Ektopik Aldosteron üretimi; Over ve böbreğin aldosteron üreten neoplazmaları.

Primer Hiperaldosteronizm araştırılacak hastalar

- Hipokalemi varlığı;** Spontan veya diüretik ile uyarılmış aşırı hipokalemi (O andaki tedavi de kullanılan düşük doz diüretik varlığında dahi) (Hipertansiyon varlığında değerlidir)
- Şiddetli, dirençli veya nispeten akut hipertansiyon;** 3'lü antihipertansifle kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Adrenal insidentaloma varlığı** (Hipertansiyon varlığında)
- 30 yaşın altında;** Obezitesi olmayan, ailevi hipertansiyonu olmayan genç hastalarda **hipertansiyon** varlığında,
- Hipertansiyonu olanlarda;** aile üyelerinden birinde **50 yaş altında stroke** gelişmiş ise

Hipertansiyon hastalarında PH oranı %1,3–10 arasındadır. Her hastada plazma aldosteronu (PA) ve plazma renin aktivitesine (PRA) bakarak oranlar uygunsa araştırma gereksinimi yukarıda bahsettiğimiz kriterlerin bazı PH vakalarında yeterli olmamasındandır. Bu oranlara bakılarak yapılan değerlendirmeler sonrası PH tanı oranı hipertansif hastalarda %5–10'lara çıkmıştır. Bunlara rağmen **yaşlı, antihipertansif tedavi ile kan basıncı kontrol altında olan normokalemik hastalarda ve tedavi seçeneği değişmeyecek hastalarda araştırma yapılmamalıdır.**

Teşhis

Rastgele, aynı anda PA/PRA oranına bakarak ilk değerlendirme başlar. PH düşünülmemesi için PA (ng/dl) / PRA (ng/ml/saat) oranı 20/1'nin altında olmalıdır (1. Basamak testler). Oranlama sonrası elde edilecek 2 farklı yaklaşım aşağıdaki tablo ve grafikte verilmiştir. Başlangıç değerlendirmesinde kullanılan antihipertansif tedavinin önemi yoktur. ACE inhibitörleri, ARB ilaçların kullanılması ilk yaklaşımı değiştirmez.

Tablo 1.

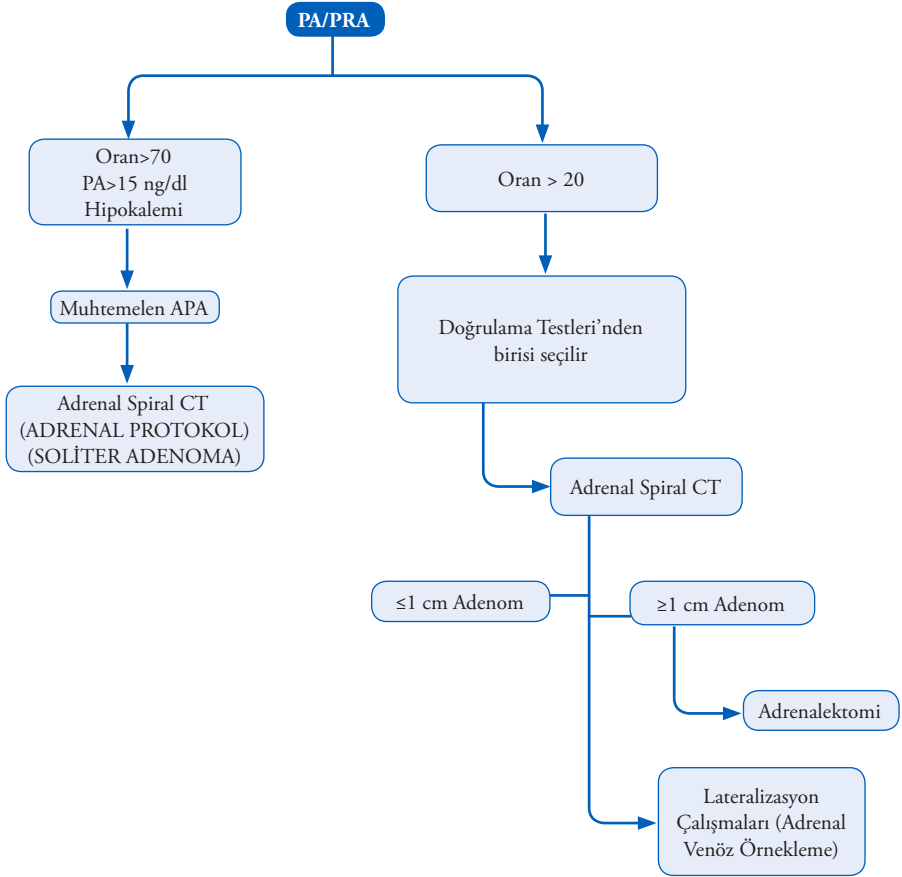
PA ng/dl / PRA (ng/ml/saat) Oranı	Klinik Tanı
<20	Normotensif veya esansiyel hipertansiyon
≥30	Primer aldosteronizm tanısında; %90 sensitif, %91 spesifik
≥50	PH tanı olasılığı çok yüksektir.

Primer Hiperaldosteronizm tanı algoritması; 2. basamak testlerden burada bahsedilen testlerden daha fazlasıyla ilgili olanlar mevcuttur. Burada klinik pratikte uyguladığımız testlere yer verilmiştir.

Test öncesi öneriler;

- Hipokalemi, aldosteron sekresyonunu inhibe eder, düzeltilmelidir,
- Aldosteron ve renin sekresyonunu değiştiren ilaçlar kullanılmamalıdır (2. basamak testler sırasında da diüretiklerin dışındaki ilaçların kesilmesine gerek olmadığını gösteren verilerde mevcuttur)
- Etkileyecek ilaçlar; ACEI, ARB Beta blokörler, diüretikler ve özellikle spironolaktone ve eplerenone (2–4 hafta önce kesilmelidir), (1. basamak testlerde kullanılan antihipertansif önemli olmayabilir. 2. Basamak değerlendirme öncesi tartışmalıdır).
- Etkisi olmayan antihipertansifler; Alfa blokörler, kalsiyum kanal antagonistleri,

Teşhisin kesinleştirilmesi; (2. Basamak testler)



Şekil 1. PH tanı algoritmi

Doğrulama Testleri (Dinamik Testler)

A) İV Serum Fizyolojik Supresyon Testi; Serum Fizyolojik (NaCl), 2–4 lt, 500 cc/saatte, 4–6 saat İV infüze edilir. Hastaların kardiyak fonksiyonları normal olmalıdır. Normal kişilerde PA 166 pmol/L (6 ng/dl) altında, otonomik aldosteron üretimi varlığında PA 277 pmol/L (10 ng/dl) üzerindedir. Ara değerler ise şüphelidir, fakat PA için yüksek oranda şüphe oluşturur.

B) Oral Tuz Yükleme Testi; Oral olarak 3 gün, 200 mmol sodyum verilerek veya 3x1 gram (100 mmol) tuz verilerek uygulanır. Testin 3. günü 24 saat idrar toplanır. Toplanan idrarda aldosteron, kreatinin, ve sodyum düzeyine bakılır. 39 nmol/gün (14 mikrogram/gün)'den fazla aldosteron varlığı yanında idrar Na atılımının 200 mmol/24 saatde olması PA tanısı için %96 sensitif, %93 spesifiktir. Ayaktan yapılması nedeniyle daha kolaydır. Kan basıncı yükselme riski veya hipokaleminin uyarlama riski varsa hasta yatırılarak izlenmelidir.

Hipokalemik hastalarda ikinci basamak teste gerek yoktur.

Etiyolojik Tanının Belirlenmesi

Primer Hiperaldosteronizm tanısı kesinleşince etiyoloji belirlenmelidir.

APA, BAH ve GDH ayırımı mutlaka yapılmalıdır. Cerrahi tedavinin APA'da hipertansiyonu düzeltmesi oranı %30–69 arasındadır, beraberinde hipokalemi düzelir, bu nedenle cerrahi tercih edilir. BAH'da ise cerrahi sonrası hipertansiyonda kür oranı %19'dur. Bu nedenle cerrahi tercih edilmez, medikal tedavi verilir.

APA'yı düşündürenler;

- 50 yaştan küçük olma,
- Şiddetli hipokalemi (<3 mmol/L)
- Plazma aldosteron yüksekliği >700 pmol/L veya 25 ng/dl
- İdrar aldosteron yüksekliği > 30 mikrogram/24
- 18 hidroksikortikosteronun düzeyinin 100 ng/dl üzerinde olması (%82 sensitivite)

Adrenal CT; 3 mm'den ince kesitler; APA'yı göstermesi açısından önemli (1/3–1/2 hastada, biyokimyasal tanı olsada görüntü negatiftir). Biyokimyasal tanı yanında 1 cm'den büyük tek taraflı lezyon varlığında diğer adrenal normale cerrahi uygulanabilir.

Adrenal Venöz Örnekleme;

Sağ ve sol adrenal ven örnekleri, inferior vena kava örnekleri ile kıyaslanır; Aldosteron ve kortizole bakılır. Adrenal venden alındığının göstergesi vena kavaya göre 10 kat daha yüksek kortizol oranı varlığıdır. Sürekli ACTH infüzyonunun tanıda daha etkili olabileceği ifade edilmektedir. Sağ ve sol adrenal venden alınan aldosteron oranlarının 4'den fazla olması APA'yı düşündürürken, 3'den düşük olması BAH'ı düşündürür.

HASTAYA NOTLAR

- Bazı hipertansiyon nedenlerinin ilaçsız olarak kalıcı tedavisi mümkündür. Aldosteron yüksekliğine bağlı gelişen hipertansiyon bunlardan biridir. Bazı aldosteron yüksekliği nedenlerinde ise sürekli ilaç kullanmak gereklidir. Bunların ayırıcı tanısında özel testler yapılmaktadır. Az tuz tüketmenin de aldosteron düzeyini arttırdığı unutulmamalıdır. Fakat bu kişilerde renin düzeyi de yükselmiştir.
- **Aldosteron Hipertansiyonları kimlerde şüphelenilmelidir;**
- İleri derecede halsizlik ve kas krampları olan hipertansif hastalarda,
- Hipertansiyonla birlikte erken yaşta kalp, böbrek, nörolojik problemleri gelişen ailevi hipertansiyonlarda
- Potasyum düşüklüğü olanlarda,
- 30 yaşın altında hipertansiyonu gelişenlerde,
- 50 yaşından sonra hipertansiyonu gelişenlerde,
- Üçten fazla ilaca rağmen kan basıncı kontrol edilemeyenlerde,
- Böbrek üstü bezinde adenom ve hipertansiyonu olanlarda,

Kaynaklar

1. William F Young, Jr, Norman M Kaplan, MD, Burton D Rose, MD, Approach to the patient with hypertension and hypokalemia; UpToDate Feb; 2014.
2. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. Mulatero P; Stowasser M; Loh KC; Fardella CE; Gordon RD; Mosso L; Gomez-Sanchez CE; Veglio F; Young WF Jr; J Clin Endocrinol Metab 2004 Mar; 89 (3): 1045–50.
3. Steward PM; Mineralocorticoid hypertension; Meet the professor handouts; 27; ENDO 2006.
4. Young WF; Primary hyperaldosteronism; Meet The Professor Endocrine Case Management; Endo 2016.

FEOKROMOSİTOMA VE PARAGANGLİOMA

Giriş

Feokromositoma ve Paraganglioma, hipertansiyon etyolojisinin %0.1-0.6'dan sorumludur. İnsidansları, milyonda 2–8 (yetişkin) kişidir. Erkek ve kadında görülme sıklıkları eşittir ve en çok 4. ve 5. dekatlarda görülürler.

Ailesel feokromositoma, genç yaşlarda ortaya çıkması, bilateral, adrenal dışı ve multifokal olması, ve rekürrens sıklığının sporadik vakalara göre fazla olması ile karakterizedir. Malignite riski %26–35'tir.

Tanım

Feokromositoma, adrenal medüllerinin kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan bir tümördür. Paraganglioma ise, adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür. Parasempatik kökenli paragangliomalar nadiren (%5'ten az) aşıkatekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açarlar. Bu nedenle, feokromositoma dendiğinde adrenal medulla, paraganglioma dendiğinde adrenal dışı sempatik ganglia kaynaklı tümör akla gelir.

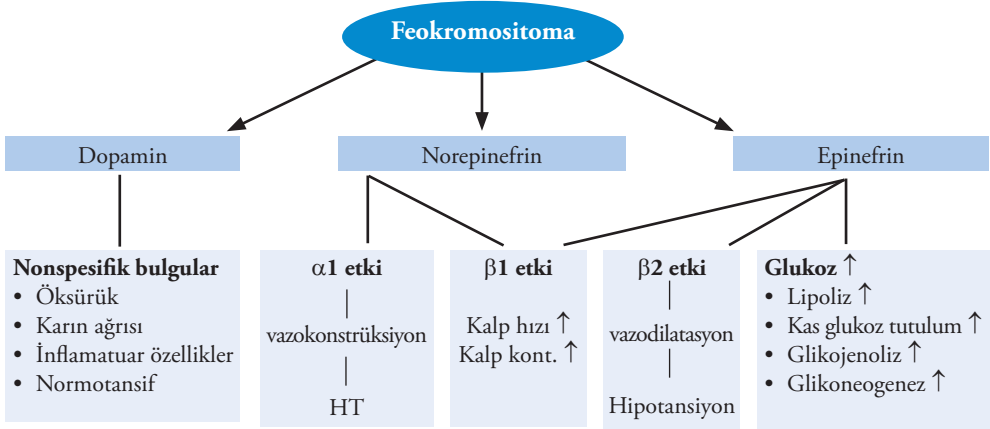
Katekolamin (başlıca epinefrin ve norepinefrin) salgılayan feokromositoma ve paragangliomalar çeşitli belirti ve bulgulara, ölümcül hipertansif krize neden olabilirler. Tümörlerin yaklaşık %95'i karın içindedir, %85–90'ı adrenal bez içi yerleşimlidir, %5–10'u çokludur. Ayrıca %10–15'i adrenal dışı yerleşimlidir (paraganglioma).

Sempatik paragangliomalar, sıklıkla göğüs, karın ve pelviste yerleşiktir. Malignite riskleri feokromositomalara göre daha yüksektir. Parasempatik paragangliomalar başlıca baş ve boyunda (karotit cismi, glomus vagal gibi) bulunurlar. Malignite sıklıkları %10'dan azdır.

Feokromositoma ve Paraganglioma da klinik, tanı ve tedavi yaklaşımları çoğu zaman benzer olduğu için bu bölümde her iki antite “feokromositoma” olarak anılacaktır.

Klinik Bulgular

Klinik tablo, hormon salgılanma özelliklerine, çeşitliliğine ve bireylerin katekolamin duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak çok değişkendir.



Klasik Üçleme: Hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı ve terleme epizotlarıdır. Bu ataklara anksiyete, panik, tremor, bulantı ve parestezi eşlik eder. Daha nadir olarak konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk ve karın ağrısı gibi belirtiler görülebilir.

Ataklar, birkaç dakika ile birkaç saat kadar sürebilir. Genellikle ani başlar. Gün içinde birkaç kez olabileceği gibi, aylarca atak gelmeyebilir.

Tablo 1’de klinik bulgular ve Tablo 2’de atakları başlatan faktörler ve yer almaktadır.

Tablo 1. Feokromositomada klinik bulgular

Kan basıncı değişiklikleri	Sürekli Hipertansiyon (HT) (%50) Paroksizmal HT (%45) (Hipotansiyon ataklarıyla da olabilir) Ortostatik hipotansiyon Fiziksel manevraların HT’a yol açmaları Bazı antihipertansif ilaçlara paradoksal cevap Anesteziye ciddi pressör cevap Normotansiyon (%5-15)
Kardiyak bulgular	Şok (vasküler tonusun kaybı, aritmi, düşük plazma volümü veya kardiyak hasar sonucu olur) Miyokardit Dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati Kardiyak aritmi (atrial veya ventriküler) Pulmoner ödem (kardiyak veya non-kardiyak) Akut miyokard infarktüsü Taşikardi, bradikardi
Nörolojik Bulgular	Mental durum değişikliği Strok (serebral infarkt, emboli veya intrakranial hemorajilere bağlı) Fokal nörolojik belirtiler Hipertansif ensefalopati
Diğer bulgular	Yüzde solgunluk, daha nadir olarak kızarma Tremor Hipertansif retinopati Endişeli / panik görünüm Livedo retikularis, Raynaud fenomeni

Tablo 2. Feokromositomada atakları başlatan faktörler

Spontan	
Mesane kateterizasyonu veya miksiyon	(Mesane paragangliomalarında)
Anestezi indüksiyonu	
Operasyon	
Emosyonel stres, anksiyete	
Doğum	
Pozisyonla (tümöre bası etkisi ile)	Eğilmek, egzersiz, yük kaldırma Defekasyon Batin palpasyonu
Diyet (tiraminden zengin gıdalar)	Peynir, şarap, bira, et
İlaçlar	Histamin, morfin, saralasin, apresolin, Droperidol, amfetamin, glukagon, Metoklopramid, iyonik kontrastlar Guanetidin, tiramin, kokain, opiatlar Trisiklik antidepresanlar MAO inhibitörleri, Dekonjestanlar, β -blokerler

Ayırıcı Tanı

Feokromositomanın belirti ve bulguları, sempatik sinir hiperaktivitesini yansıttığı için ayırıcı tanıda diğer sempatik hiperaktivite yapan hastalık ve durumlar dışlanmalıdır, (Tablo 3).

Tablo 3. Feokromositoma ayırıcı tanısı

Endokrin sebepler	Farmakolojik
Tirotoksikoz Menopoz Medüller tiroit kanseri İnsulinoma Hipoglisemi Karbonhidrat intoleransı	Adrenerjik inhibitörlerin kesilmesi MAO-inhibitörleri, dekonjestanlar Sempatomimetikler İllegal ilaç kullanımı (kokain, PCP, LSD) Klorpropamid-alkol flushingi Vankomisin ("red man syndrome")
Kardiyovasküler sebepler	Nörolojik
Labil esansiyel hipertansiyon Kalp yetersizliği Pulmoner ödem Senkop Ortostatik hipotansiyon Paroksizmal kardiyak aritmi Anjina Renovasküler hastalık	Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) Otonomik nöropati Migren Diensefalik epilepsi İnme Serebrovasküler yetmezlik
Psikolojik	Diğer
Anksiyete ve panik atak Somatizasyon bozuklukları Hiperventilasyon Faktisöz (bazı ilaçlar, valsava manevrası)	Açıklanmayan flushing nöbetleri Mast hücre hastalığı Karsinoid sendrom Tekrarlayıcı idiopatik anafleksis

Eşlik Eden Genetik Sendromlar

Olguların yaklaşık %20–30'unu ailesel feokromositomalar oluşturur. Geri kalanlar, sporadik olarak bilinir. Otozomal dominant geçiş gösteren adrenal feokromositoma ile ilişkili olarak MEN2, VHL ve Nörofibromatozis tip 1 sendromları, adrenal dışı yerleşimli süksinat dehidrogenaz (SDH) mutasyonları sonucu ortaya çıkan familial paraganglioma sendromları tanımlanmıştır.

1. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN)

Bu sendromda RET proto-onkogen aktivasyonu mevcuttur. Feokromositoma, MEN-2'de sadece %25 olguda ortaya çıkan ilk bozukluktur. Geri kalanlarda, her zaman tiroit medüller kanser (MTC) ilk tanı alır. On yaşından önce genellikle feokromositoma tanısı konmaz. Feokromositoma hemen daima adrenal bezdedir, hastaların yarısına yakınında bilateraldir ve sıklıkla asenkronik gelişir. Bir olguya profilaktik ya da MTC nedeni ile total tiroidektomi yapılacaksa, cerrahi öncesinde feokromositoma mutlaka dışlanmalıdır. Bu sendromda malign feokromositoma nadirdir (%1-5). Diğer herediter feokromositoma olgularının aksine, baskın olarak epinefrin salgılanır.

MEN 2'nin iki alt tipi bulunmaktadır.

MEN Tip 2A: MTC (%100) +**Feokromositoma** (%50)+Paratiroid hiperplazi/adenom (%10–20)+ Kutanöz liken amiloidozis (%5)

MEN Tip 2B (MEN 2'lerin yalnızca %5'ini oluşturur)

MTC (%100)+**Feokromositoma** (%50)+Mukozal/intestinal nörinomlar (%95–100) + iskelet deformiteleri, eklem laksitesisi, korneal sinir ve intestinal ganglionöromalar

2. Von Hippel-Lindau Hastalığı (VHLH)

Von Hippel-Lindau (VHL) tümör baskılayıcı gen mutasyonu mevcuttur. Feokromositoma sıklıkla 2. dekatta ortaya çıkar, nadiren sendromun ilk ve tek bulgusu da olabilir, bu nedenle taşıyıcılar sporadik olgu olarak tanı alabilir. Bu tablodaki feokromositomalar genellikle benign, adrenal yerleşimli ve bilateraldir, çoğu norepinefrin salgılar.

Klinik tablo: Retinal anjiomlar + Hemanjioblastom (MSS) + Renal kistler+Epididimal kistadenom + Feokromositoma (%20)

Aile öyküsü varsa tanı:

- SSS hemanjioblastoma+ Feokromositoma veya Renal karsinoma

Aile öyküsü yoksa tanı:

- İki veya daha fazla sayıda SSS hemanjioblastoma veya
- Bir adet SSS hemanjioblastoma +Visseral tümör (kistler hariç)

3. Nörofibromatozis tip 1 (NF1) (Von Recklinghausen Hastalığı)

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) gen mutasyonu mevcuttur. Sendromda feokromositoma görülme sıklığı %1 civarındadır. Fakat hipertansif NF1'li hastalarda feokromositoma sıklığı %20–50'dir.

Tümörlerin %90'ı iyi huyludur, %84'ü tektir ve sıklıkla yetişkinde görülür. Baskın olarak norepinefrin salgılanır. NF1 sendromu tanısı için aşağıdakilerden ikisinin varlığı gereklidir:

- Altı veya daha çok Cafeau-lait lekeleri
- İki veya daha çok kutanöz nörofibroma/pleksiform nörofibroma
- İki veya daha çok benign iris hamartomu (Lish nodülü)
- En az bir tane optik sinir glioması
- İnguinal/aksiller çillenme
- Sfenoid kemiğin displazisi veya psödoartrozu
- Birinci derecede akrabada NF1 tanısı

4. Ailesel Feokromositoma/Paraganglioma Sendromu

Mitokondri kompleksi II'ye ait süksinat dehidrogenaz enzimi subünitini kodlayan genlerdeki (SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonlar sonucu oluşan tümörlerdir. Otozomal dominant geçiş gösterirler. SDHB alt tipi ile ilişkili tümörlerde malignite riski artmıştır (Bir araştırmaya göre %37.5).

Sıklıkla kafa tabanı ve boyunda rastlanmakla beraber mediasten, karın, pelvis ve mesanede de yer alabilirler.

Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizleri yapılmalıdır. Analize; baş ve boyun paragangliomasında SDHD ve SDHC, boyun altındaki paragangliomalarda ise SDHB mutasyonları ile başlanır.

Kimlere Genetik Tarama Yapılmalıdır?

Hereditör Feokromositoma ve Paraganglioma Sendromlarının yaklaşık % 30'unda yukarıda tanımlanan germline mutasyonlar görülür. Mutasyona sahip olgularda, genellikle tümör birden fazladır, adrenal dışındadır ve tekrarılma eğilimindedir. Genetik analiz; malign ve benign feokromositoma ayırımında kullanılabilir, olası hereditör sendroma eşlik eden yüksek malignite potansiyeline sahip tümörlerin (MEN 2'de görülen MTC gibi) erken tanı ve tedavisinde yardımcı olabilir ve son olarak da etkilenen diğer aile bireylerinin erken dönemde tanınip tedavi edilmesine imkan sağlar. Bu nedenle, genetik analiz, sadece tarama amaçlı değil, tanı ve prognozu belirlemede de kullanılmaktadır.

Aşağıda sıralanan kriterlerden birine veya daha fazlasına sahip olan hastalara genetik test yapılmalıdır:

- Ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olması: Ailesel olgular, otozomal dominant geçiş gösterdiği için etkilenen bireyin çocuklarında mutasyon şansı %50'dir. Aile öyküsü yoksa, yakın akrabalarda ani ölüm öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır.
- Bilateral feokromositoma
- Paraganglioma
- Feokromositomanın erken yaşta ortaya çıkışı (<45 yaş gibi)
- Genetik hastalığı düşündüren bulguların varlığı (retinal anjioma, aksiller çillenme, cafe-au-lait lekeleri, serebellar tümör, MTC, hiperparatiroidizm)

Feokromositoma veya paraganglioma saptanan bir olguda, mutasyon saptanırsa, birinci derece akrabalarına (hastanın annesi, babası, kardeşleri ve çocukları) germline mutasyon taraması yapılmalıdır. Ek olarak, anılan akrabalarda, germline mutasyon varlığından bağımsız olarak, biyokimyasal test (örneğin 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler veya katekolaminler gibi) de bakılmalıdır.

Malign Feokromositoma

Feokromositomaların en az %10'u maligndir. Malignite riski paragangliomalarda (özellikle SDHB) daha yüksektir. Histolojik ve biyokimyasal özellikleri ile benign feokromositomadan farksız olmasına rağmen, ayırt edilmesini sağlayan en önemli özellik çevre dokulara invazyon göstermesi ve organ metastazı yapmasıdır. Metastaz tanısı kromaffin dokunun, kromaffin dokunun olmadığı organlarda gösterilmesi ile konur. En sık yayılım yerleri lenf nodları, kemikler, karaciğer ve akciğerdir. Bu nedenle, başta benign olarak değerlendirilen bir feokromositoma, cerrahi rezeksiyondan yıllar sonra metastazla karşımıza çıkabilir. Bu özellik, feokromositoma öyküsü olan hastaların ömür boyu takip edilmesini gerektirir.

Aseptomatik Olgular

Görüntüleme tekniklerinin daha yaygın kullanılmasıyla, olguların bir kısmı adrenal insidentaloma olarak tespit edilmektedir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5'ini feokromositoma oluşturur. Herediter formların tanınması ile ve diğer aile bireylerinde yapılan taramalar sayesinde, olgular henüz semptomatik olmadan erken safhada yakalanabilmektedir.

Önemli bir bilgi olarak; VHLH ve MEN-2 sendromlu hastaların yarısına yakınının asemptomatik olabileceği hatırlanmalıdır.

Kimler Feokromositoma için Araştırılmalıdır?

- Feokromositoma belirti ve bulgusu olanlarda (hiperadrenerjik ataklar)
- Dirençli hipertansiyon
- Ailede feokromositoma veya MEN-2, VHL sendromu, NF 1 öyküsü
- Adrenal insidentaloma varlığı
- Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiyografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok
- Genç yaşta hipertansiyon (<20 yaş)
- İdiopatik dilate kardiyomiopati
- Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondroma öyküsü (Carney triadı)

Feokromositoma Tanısı Neden Önemlidir?

Feokromositomanın tanınması önemlidir, çünkü:

1. Adrenal insidentalomalardaki sıklığı %5'tir
2. Ortalama %10'u maligndir
3. Genetik sendromların bileşeni olarak ailesel geçiş gösterebilir
4. Ölümcül olabilecek hipertansif krize yol açabilir
5. Tümörün cerrahi rezeksiyonu ile kür sağlanabilir

Biyokimyasal Tanı

Günümüzde, ilgili testler uygun şartlar altında yapıldığında %95'ten fazla olguya tanı konabilmektedir.

Kriz sırasında veya hemen sonrasında yapılan ölçümler daha değerlidir.

Fraksiyone katekolaminler (epinefrin, norepinefrin, dopamin) ve fraksiyone metanefrinler (metanefrin, normetanefrin), High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) veya Tandem Mass Spektroskopisi yöntemleri ile oldukça güvenilir şekilde ölçülmektedir. Bu güncel teknikler sayesinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç riski azalmıştır.

Hangi metotla ölçülürse ölçülsün, değerlerde 2-3 katı yükselme tanı için çok anlamlıdır. Fraksiyone metanefrinlerin idrar veya plazmada ölçümü, katekolaminlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Yirmidört saatlik idrarda fraksiyone metanefrin ve katekolamin ölçümlerinin sensitivitesi ve spesifitesi %98'dir.

Plazma fraksiyone metanefrinlerinin sensitivitesi %96-100 ve spesifitesi %85-89'dur (60 yaşından sonra spesifite %77'lere düşer). Hipertansif hastalarda yanlış pozitif sonuç riski yüksektir. Plazma fraksiyone metanefrin düzeylerinin normal olarak saptanması, feokromositoma tanısından uzaklaştırırken, yüksek değerler aynı derecede yönlendirici değildir.

İdrar testleri daha yaygın olarak ve sıklıkla başlangıç testi olarak kullanılır. Yeterli idrar biriktirildiğinden emin olmak için eş zamanlı idrar kreatinin ölçümü de yapılmalıdır.

İdrar valin mandelik asit (VMA) ölçümü en yüksek yanlış negatiflik oranına (%14) sahiptir, tarama testi olarak önerilmez. Yanlış pozitiflik sıklığı yeni ölçüm metotları ile azalmış olmasına rağmen, stres (egzersiz, akut miyokard enfarktüsü, hipoglisemi gibi), ilaçlar (levodopa, labetalol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi), uygunsuz örnekleme hataları ve diyet faktörleri gibi, katekolamin artışı durumları dışlanmalıdır. Özellikle levodopanin belirgin dopamin artışına yol açtığı unutulmamalıdır.

Antihipertansifler içinde ölçümlerle en az etkileşen selektif α 1-bloker (doksazosin) ve kalsiyum kanal blokerleridir.

Ölçümleri etkileyebilecek ilaçlar, test öncesi en az 2 hafta kesilir (Serotonin geri alım engelleyicileri-SSRI'lar kesilmeyebilir) (Tablo 4).

Plazma katekolamin veya fraksiyone metanefrinler için kan örneği alırken; hasta en az 20 dakika yatar pozisyonunda olmalıdır. Kateter önceden yerleştirilmeli ve olgu en az 12 saat öncesinden başlamak üzere alkol ve sigara kullanmamalıdır. Asetaminofen testten beş gün önce kesilmelidir. Gece açlığını takiben sabah aç kan alınır. Böbrek yetmezliğinde plazmada serbest metanefrinlerine bakılması önerilmektedir.

Yükselen katekolaminin alt tipi, tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde yardımcıdır. Çoğunlukla epinefrin ve norepinefrin birlikte salgılanır. Bazen tümör, baskın olarak norepinefrin veya çok daha nadir olarak epinefrin salgılar. Ağırlıklı olarak epinefrin/metanefrin salgılayan bir tümör, adrenal medullada veya Zuckerkandl organındadır. Norepinefrin/normetanefrin baskın bir

tümör ise, hem adrenal medulla, hem adrenal dışı yerleşimli olabilir. Selektif dopamin salgılayan tümörler genellikle normotansif seyreder. Bu tümörler nadirdir ve genellikle adrenal dışındadır. Plazma metanefrin fraksiyonları, dopaminin direkt metabolitleri olmadığı için bu tümörlerde üriner dopamin veya plazma metoksitiramin ölçümü yapılmalıdır.

Provakatif (glukagon, histamin ve metoklopramid testleri) veya supresyon (klonidin testi) testleri gibi farmakolojik testler artık uygulanmamaktadır.

Normotansif ve asemptomatik bir hastada plazma katekolamin düzeylerinin normal olması, feokromositoma tanısını ekarte ettirmez, fakat hipertansif ve semptomatik bir hastada tanıdan büyük ölçüde uzaklaştırır.

Adrenal insidentaloma tanısı olan asemptomatik bir hastada, erken dönemde tüm biyokimyasal testler normal olarak bulunabilir.

Serum kromogranin-A (CgA) ölçümü feokromositoma tanısında alternatif bir test olarak önerilmektedir. Düzeyleri diğer nöroendokrin tümörlerde de artar. Antihipertansif ilaç kullanımı CgA ölçümlerini etkilemez. Klirensi böbrekler yoluyla olduğu için orta derecede renal bozukluk bile dolaşımda anlamlı derecede CgA artışına neden olur. Bu nedenle, CgA görece sensitif (%86), ancak düşük tanısal spesifitedir. Kreatinin klirensi > 80 ml/dk olanlarda, artmış plazma katekolaminleri ile kombine edildiğinde tanısal spesifitesi artar. Ek olarak, katekolamin düzeylerinin orta düzeyde yükseldiği durumlarda CgA yüksekliği tanı için önemli ipucu sağlar. Preoperatif dönemde plazma ve idrar metanefrin, normetanefrin ve metoksitiramin düzeyleri normal ise, serum CgA ölçümü tanıya yardımcı olabilir.

Tablo 4. Katekolamin ve metanefrin düzeylerinde artışa yol açabilecek ilaçlar

Trisiklik antidepresanlar
Levodopa
Adrenerjik reseptör agonisti içeren ilaçlar (dekonjestanlar)
Amfetaminler
Buspiron ve psikoaktif ajanların çoğu
Proklorperazin
Rezerpin
Klonidin kesilmesi
Etanol
Asetaminofen

Lokalizasyon

Feokromositoma varlığı biyokimyasal olarak kanıtlandıktan sonra, tümörün yerleşim yeri belirlenmelidir. Bunun için anatomik görüntüleme bilgisayar tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve fonksiyonel görüntüleme modaliteleri (nükleer tıp metodları gibi) uygulanır. Tümörün yerleşim yerinin belirlenmesinde hastaya ait bilgiler çok önemlidir. Altmış yaş üstü olanlarda tümör nadiren adrenal bez dışındadır. Ailesel sendromlarda bilateral veya çok sayıda olabilirler. Tümörün katekolamin salgı özellikleri de dikkate alınmalıdır.

Anatomik görüntüleme

En sık BT ve MRG kullanılır. Sensitiviteleri yüksek (%95-100), fakat spesifiteleri düşüktür (%50-70).

Feokromositomaların %90'dan fazlası adrenal bezlerde yerleşiktir ve %98'i abdomen ve pelviste yer alır. Bu nedenle, ilk önce abdomen görüntüleme yapılır. Adrenal kitle yoksa, dikkatler paraspinöz alana çevrilir.

Paragangliomaların çoğu paraaortik alanda veya renal hilum çevresinde bulunur.

Sporadik tümörlerin çoğu 3 cm'den büyük olduğu için BT veya MRG ile kolaylıkla saptanabilir. Yuvarlak veya oval görünümündedirler ve çevre dokudan ayrılma ve belirgin sınırları vardır. Hemorajik ve kistik alanların yaygın olarak bulunduğu heterojen bir görüntüye de sahip olabilirler.

Bilgisayarlı Tomografi: 0.5-1 cm'den büyük adrenal kitleler veya 1-2 cm'den büyük adrenal dışı feokromositomalar, özellikle 2-5 mm kalınlıkta çekildiğinde BT ile saptanabilir. Radyokontrast ajan krizi presipite edebileceğinden işlem öncesi α -blokağı sağlanmalıdır. Düşük osmolar kontrast kullanımının güvenli olabileceği belirtilmiştir. Batın ve pelvis BT normalse, göğüs ve boyun BT çekilir. Küçük toraks tümörlerini saptamak için spiral BT tercih edilir. Kontrastsız BT'de dansite 10 Hounsfield (genellikle >25) üstündedir. Kontrastlı BT'de tümör çoğunlukla vaskülerdir ve kontrast verildikten 10 dakika sonra yıkanma, adrenal adenomların aksine, %50'nin altında kalır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Feokromositoma T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir. Adrenal dışı feokromositomaların tanısında BT'ye göre daha değerlidir. Radyasyon maruziyetinin olmaması nedeni ile çocuklarda ve gebelerde tercih edilir. Kontrast madde gerektirmez.

Fonksiyonel Görüntüleme

Biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konan bir hastada BT veya MRG ile tek taraflı adrenal kitle tespit edildiğinde (metastaz veya multifokal tümör şüphesi yoksa) kitlenin fonksiyonel olarak görüntülenmesine gerek yoktur. Ancak, abdominal görüntülemeler negatif ise veya malignite, metastatik hastalık veya çoklu tümör şüphesi (büyük kitle, paraganglioma, ailesel feokromositoma gibi) varsa, fonksiyonel görüntüleme yapılır.

En çok tercih edilen metaiodobenzilguanidin (^{131}I -MIBG ve ^{123}I -MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleridir.

^{123}I MIBG sintigrafinin sensitivitesi %83-100 ve spesifitesi %95-100'dür.

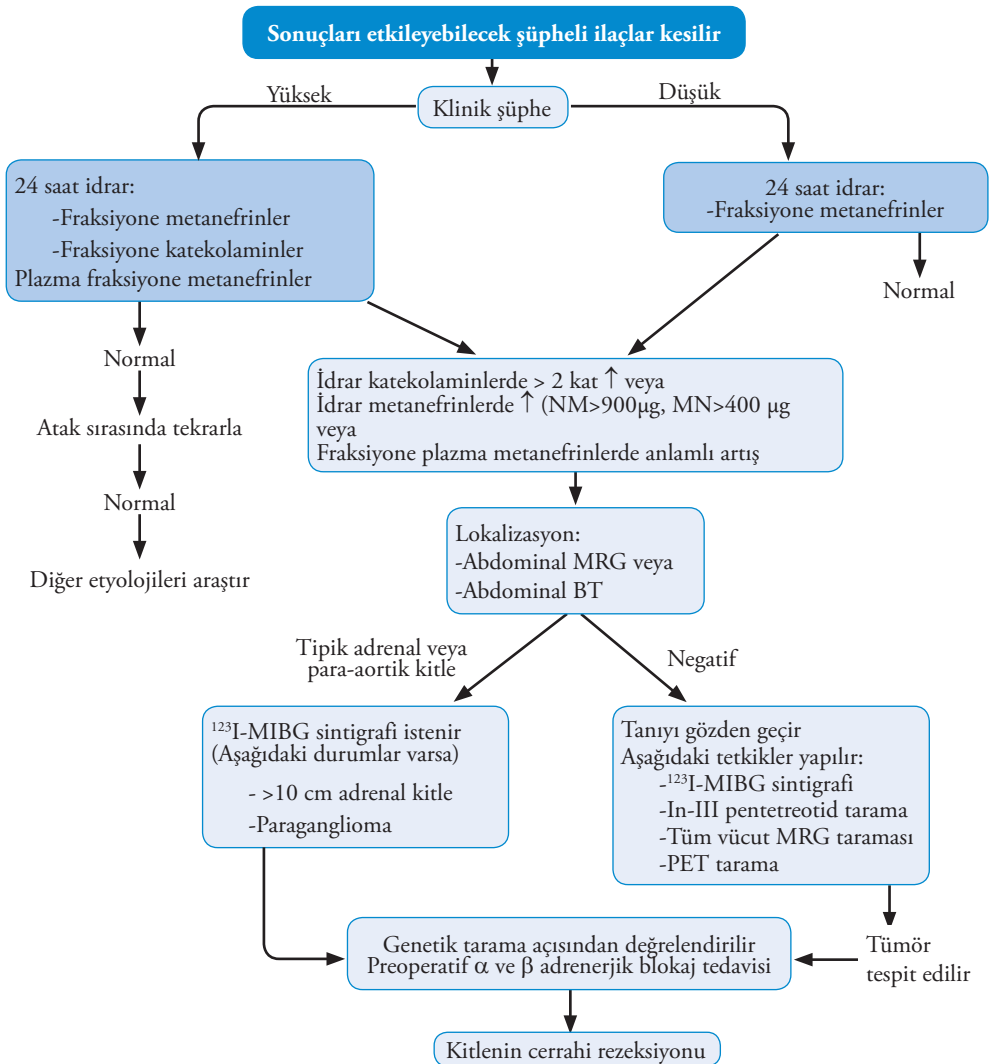
^{131}I MIBG sintigrafinin ise sensitivitesi %77-90 ve spesifitesi %95-100'dür.

Eğer MIBG negatifse, PET görüntüleme kullanılır. Özellikle ^{18}F -flürodeoksiglukoz tarama metastatik alanların saptanmasında yardımcı olur.

^{123}I -MIBG normal adrenal doku tarafından ve genellikle asimetric olarak tutulur. Tecrübesiz bir nükleer tıp uzmanı sol adrenal (sol adrenal daha kolay görünür) şüpheli olarak rapor edebilir. Böyle bir yorum, BT veya MRG ile desteklenmedikçe adrenalectomi yapılmamalıdır.

In-III pentetreotid tarama: Sensitivitesi oldukça düşüktür. Paraganglioma veya metastaz şüphesinde, özellikle MIBG negatif olgularda yararlı olabileceği ileri sürülmektedir.

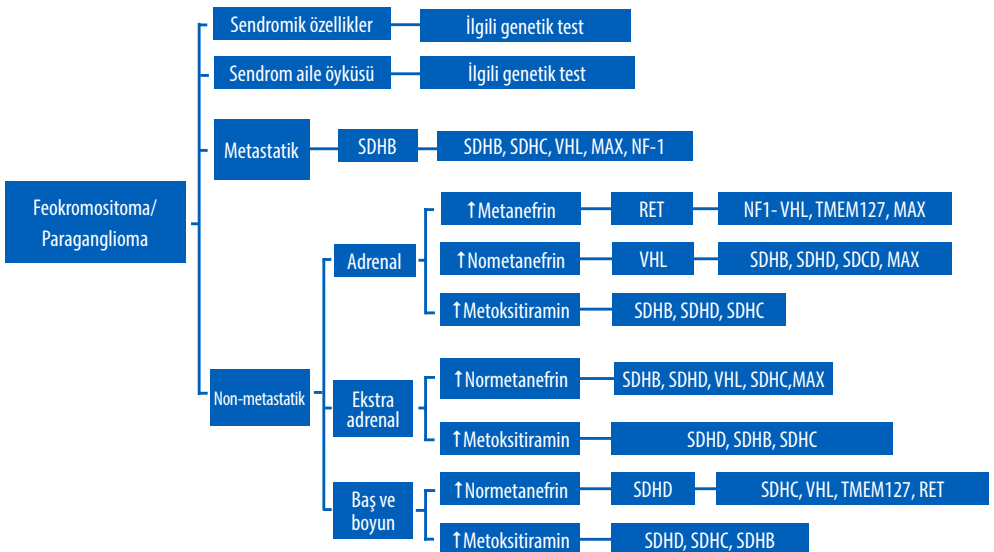
Şekil 1'de tanı ve Şekil 2'de genetik tarama algoritmaları yer almaktadır.



Şekil 1. Feokromositomada tanı algoritması

Hereditör feokromositoma şüphesinde hangi genlerin taraması öncelik gösterir?

- Kimlere genetik tarama yapılması gerektiği Şekil 2’de gösterilmektedir.
- Tanı sırasında sporadik feokromositoma olarak değerlendirilen olguların bir kısmının hereditör olabileceği bilinmeli ve takiplerinde sendromik bulgular açısından izlenmelidir.
- Hereditör feokromositoma şüphesinde eldeki bulgulara (aile öyküsü, muayene, biyokimyasal bulgular ve tümörün lokalizasyonu) göre spesifik genetik (RET, VHL ve NF1 gibi) inceleme istenmelidir.
- **Biyokimyasal fenotip**, taranması gereken gen önceliğini belirlemede dikkate alınmalıdır, (Şekil 2).
- NF1 tanısı çoğunlukla klinik bulgularla konabilmektedir. NF1 kliniği veya NF1 aile öyküsü yoksa, NF1 için genetik taramaya gerek yoktur.
- Aile öyküsü feokromositoma açısından pozitif olan asemptomatik bir kişide, ancak etkilennmiş aile bireyinde bilinen bir mutasyon varlığında genetik test istenmelidir.
- **Bilateral adrenal feokromositoma** olan bir hastada MTC öyküsü ve guatr yoksa, şu mutasyonlar aranmalıdır: *VHL, RET, SDHx, TMEM127 ve MAX*. *Biyokimyasal fenotip adrenerejik ise MEN2, noradrenerjik ise VHL taraması öncelik kazanır.*
- **Genç (<45 yaş)** bir hastada, sporadik olduğu düşünülen ve tek taraflı feokromositoma varsa, sırasıyla şu mutasyonlar aranmalıdır: *VHL, RET, SDHx, TMEM127 ve MAX*.
- Bütün paragangliomalarda SDHx mutasyonları bakılması önerilmektedir. Adrenal dışı tümörlerde, metastatik hastalıkta SDHB mutasyonu, kafa tabanı ve boyun paragangliomalarında ise SDHD mutasyonu aranmalıdır.
- **Abdominal, kafa tabanı ve boyun paragangliomalarında SDHx mutasyonlarına ek olarak gerekirse, VHL mutasyonu taranmalıdır.**
- Herhangi bir sırada mutasyon saptandığında başka mutasyon aranmaz.



Şekil 2. Sendromik bulguların eşlik edip etmemesi, tümörün lokalizasyonu ve katekolamin fenotipine göre gerekli genetik test önceliği görülmektedir (Bu şekil 15 ve 17 nolu referanslar kaynak alınarak düzenlenmiştir)

Tedavi

Feokromositomada temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Tümörlerin çoğu iyi huyludur ve çıkartılabilir.

Medikal Tedavi: Feokromositomada cerrahi öncesi hazırlık için, akut hipertansif krizde ve metastatik hastalıkta primer tedavi olarak medikal tedaviden yararlanılır.

Preoperatif tedavide amaç; kan basıncı, kalp hızı, kan volümü ve diğer organ fonksiyonlarının normalleştirilmesidir. Böylece hasta anestezi veya cerrahinin neden olabileceği katekolamin krizinden korunmuş olur.

Bahsedilecek hazırlık sadece feokromositoma cerrahisini kapsamaz. Başka bir sebeple hasta cerrahiye verilecekse, biyopsi, endoskopi ve radyofrekans ablasyonu gibi aşırı katekolamin salınımına neden olabilecek durumlar öncesinde de gerekli hazırlıklar yapılmalıdır.

Kan basıncı kontrolü

Fenoksibenzamin (Dybenzylamine): Geri-dönüşümsüz, uzun etkili nonspesifik α -adrenerjik antagonistdir. 2x10 mg dozunda oral olarak başlanır. Kan basıncı kontrolleri ile, doz 2-3 günde bir 10-20 mg olarak artırılır. Günlük ortalama doz 20-100 mg'dır. Maksimum doz günde 3 kere olmak üzere 1mg/kg'dır. Hedef kan basıncı (hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklarına göre değişmekle beraber); oturur pozisyonda 120/80 mm Hg'dan az ve ayakta sistolik kan basıncı 90 mm Hg'dan fazla olmalıdır. Tedaviye cerrahiden 7-10 gün önce başlanır. Ancak yeni miyokard infarktüsü geçiren, katekolamin kardiyomiyopatisi olan, barsak hareket disfonksiyonu ve katekolaminlere bağlı vaskülitli olan hastalarda tedaviye daha önce başlanır. Doz ayarlanırken ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi açısından dikkat edilir. Diğer yan etkiler; miyozis, nazal konjesyon, ejakulasyon inhibisyonu, diyare ve yorgunluktur.

α -bloker tedavisinden 2-3 gün sonra (kalp veya böbrek yetmezliği yoksa) volüm ekspansiyonunu sağlamak ve α -blokerlere bağlı gelişebilecek ortostazisi önlemek amacıyla yüksek sodyum diyeti (> 5000 mg/gün) başlanır.

Selektif α_1 -antagonistleri: Prazosin, Doksazosin, Terazosin

Etki sürelerinin daha kısa olması sebebi ile hızlı doz ayarı yapılabilir. Daha az refleks taşikardi ve cerrahi sonrası daha az hipotansiyona neden olurlar.

Günde tek doz kullanılırlar. İlk doz hipotansiyon etkisinden kaçınmak için tedaviye gece başlanır. Yan etki profili açısından daha masum olmaları nedeni ile metastatik feokromositoma gibi uzun kullanım endikasyonlarında tercih edilirler.

Sonuç olarak, etkili α blokajı ile refleks taşikardi ve hipotansiyon oluşturmaksızın kan basıncı kontrol edilir ve aşırı α -adrenerjik vazokonstriksiyon önlenerek intravasküler volümün artması sağlanır.

Kalsiyum kanal blokerleri yeterli kontrol sağlayamayan hastalarda tek başlarına veya selektif α_1 -antagonistleri ile birlikte kullanılırlar. Katekolaminlerin neden olduğu koroner vazospazmda da etkilidirler. Preoperatif hazırlıkta en sık kullanılan kalsiyum kanal blokeri nikardipindir, başlangıç dozu 2x30 mg'dır. Ayrıca, amlodipin 10-20 mg/gün, nifedipin 30-90 mg/gün ve verapamil 180-540 mg/gün verilebilir.

Kombine $\alpha+\beta$ adrenoreseptör antagonistleri: Mecbur kalınmadıkça, preoperatif adrenoreseptör blokajı için önerilmezler.

Katekolamin sentez inhibitörü- α -Metil tirozin (Demser): Tirozin hidroksilaz enzimini bloke ederek katekolamin sentezini önlerler. Yeterli α ve β blokajı sağlanamayan durumlarda bu ilaçtan yararlanılabilir. α ve β -bloker tedaviye bağlı yan etki gelişirse veya intolerans olursa veya kan basıncı kontrolü sağlanamazsa veya intraoperatif olarak tümörün fazla manipulasyonu gerekiyor ise α -Metil tirozin başlanabilir. Ek olarak bu tedavi; rezeksiyon güç olacaksa (malign feokromositoma) veya destrüktif tedavi planlanıyorsa (hepatik metastazların radyofrekans ablasyonu gibi) α ve β -bloker tedavi ile kombine edilebilir. Preoperatif hazırlık için; 1. gün:4x250 mg, 2. gün 4x500 mg, 3. gün: 4x750 mg, 4. gün (operasyondan önceki gün): 4x1000 mg ve 5. gün (operasyon sabahı) son doz olarak 1000 mg metirozin verilir. Bu kısa süreli tedavinin başlıca yan etkisi aşırı uyuklama halidir. α -Metil tirozin kan-beyin bariyerini kolay geçtiği için sedasyon, somnolans, ekstrapiramidal belirtiler, kabus görme, anksiyete ve depresyona neden olabilir. Ayrıca diyare, galaktore, kristalüri ve ürolitiazis yapabilir.

- Hipertansiyon kontrol edilemediğinde anjiotensin konverting enzim-ACE inhibitörü ilave edilebilir.
- Normotansif hastalara da preoperatif α -adrenoreseptör veya kalsiyum kanal bloker tedavi verilmelidir. Ancak, katekolamin üretmeyen parasempatik kökenli baş ve boyun paragangliomalarında ve sadece dopamin salgılayan tümörlerde α -blokaj tedavisine gerek yoktur.

Hidrasyon

- Aşırı katekolamin etkisiyle, olgular hipovolemiktir, serum fizyolojik verilerek intravasküler volüm artırılır. Adrenerjik vazokonstriksiyonun α -bloker tedavisi ile önlenmesi de volüm regülasyonuna katkıda bulunur. Hidrasyonla α -blokerlere bağlı postural hipotansiyon önlenir. Katekolamin fazlalığının neden olduğu vazokonstriktör etki operasyon sonrası ortadan kalkacağı için, cerrahi öncesinde olduğu gibi cerrahi sonrası da sıvı ihtiyacı artmıştır. Postoperatif dönemde hipovolemi ve hipotansiyon açısından yakın izlem yapılmalıdır.

Taşikardi ve Aritmi Tedavisi

- Taşikardi ve aritmilerin eşlik ettiği durumlarda, yeterli α -blokajını takip eden 2-3. günlerde β bloker tedavisi başlanır. Yeterli α blokaj yapılmadan β bloker tedavi başlanması hipertansif krizi tetikleyebilir, yapılmamalıdır. Astım veya kalp yetmezliği olan hastalarda β blokerler dikkatle kullanılmalıdır. Uzun dönem katekolamin fazlalığı miyokardiyopatiye neden olabilir ve etkilenen olgularda β -bloker tedavisi akut pulmoner ödeme neden olabilir, kullanılacak ise çok düşük dozla başlanmalıdır. Örneğin; propranolol (α -bloker tedavisinden sonra) 3-4x10 mg başlanır ve günlük 60 mg doz genellikle yeterli olur (hedef kalp hızı 60-80/dk'dır).
- Aritmi için ayrıca lidokain (50-100 mg İV) veya esmolol (50-200 mg/kg/dk İV) kullanılabilir.

Glukoz İntoleransını Tedavi Etmek

Katekolamin fazlalığının neden olabileceği hiperglisemi açısından operasyon öncesi ve intraoperatif kan şekeri takibi yapılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Postoperatif hipoglisemi riski açısından da dikkatli olunmalıdır.

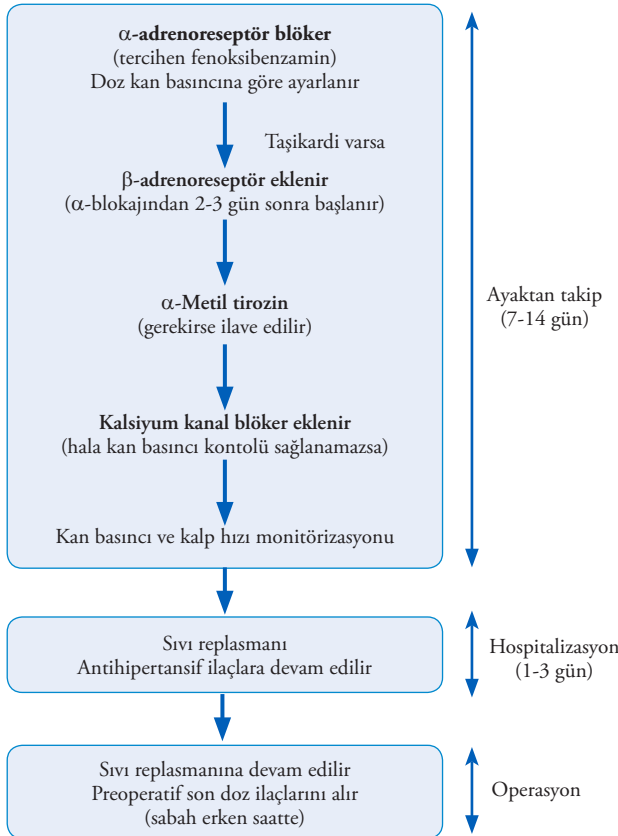
Hipertansif Kriz Tedavisi

Operasyon öncesi ve intraoperatif dönemde (entübasyonda, tümörün manipülasyonu ile) hipertansif kriz olabilir.

Fentolamin (Regitine amp. 10 mg/ml) ($\alpha_1 + \alpha_2$ adrenerjik bloker): Kısa etkili non-selektif α -adrenerjik blokerdir. Test dozu 1 mg yapıldıktan sonra, 2.5-5 mg İV bolus yapılır. Yarı ömrü kısa olduğu için hipertansiyon kontrol altına alınana kadar, anılan doz 5 dakikada bir tekrarlanır. Bolus enjeksiyonundan sonra ilaca maksimal yanıt 2-3 dk. içinde olur. Sürekli infüzyon şeklinde de uygulanabilir (100 mg fentolamin+500 ml %5 dekstroz olarak) ve kan basıncına göre doz ayarlanır.

Na-nitroprussid alternatif olarak kullanılabilir. 500 ml %5 dekstroz içine 100 mg konarak 0.5-5 $\mu\text{g/kg/dk}$ İV infüzyonla verilebilir. Tiyosiyanat toksisitesi riski nedeniyle infüzyon süresi uzayacak ise, doz 3 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'dan fazla olmamalıdır.

Nicardipin İV infüzyon kullanılabilir. İnfüzyon hızı 5 mg/saat olarak başlanır ve 15 dakikada bir doz 2.5 mg/saat artırılır. Maksimum doz 15 mg/saattir.



Şekil 3. Feokromositomada preoperatif hazırlık algoritması (Yeni miyokard infarktüsü geçirmiş, katekolamin kardiyomiyopatisi, dirençli hipertansiyonu ve katekolamin-vaskülitli olan hastalarda cerrahi hazırlığa daha erken başlanmalıdır).

Anestezi

- Feokromositoma cerrahisi yüksek riskli bir cerrahi işlemdir. Operasyon anestezi ve cerrahi ekiplerin birlikte çalışacağı tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır.
- Operasyon sabahı, hasta son α ve β -bloker ilaç dozlarını oral olarak az miktarda suyla alabilir.
- Katekolamin salınımını uyuracakları için fentanil, ketamin ve morfinden kaçınılmalıdır.
- Taşikardi riski nedeniyle, parasempatik sistem blokajı yapan atropin de kullanılmamalıdır.
- Anestezi indüksiyonu, sentetik opioidlerle kombine olarak İV propofol, etomidate ve barbitüratlarla yapılabilir.
- Çoğu anestezi gaz kullanılabilmeyle beraber, halotan ve desfluran kullanılmamalıdır.
- Yakın kardiyovasküler ve hemodinamik izlem yapılmalıdır.
- Konjestif kalp yetersizliği varsa veya kardiyak rezerv azalmışsa, pulmoner kapiller wedge basıncı takibi gereklidir.
- Yukarıda belirtilen preoperatif ve postoperatif tedavi yaklaşımları yetişkin ve çocuklar için benzerdir.

Cerrahi Tedavi

Operasyon öncesi 1-3 gün süreyle 1-2 L/gün %0.9 NaCl ile hidrasyon yapılır. Günümüzde cerrahi mortalite tecrübeli merkezlerde %2-3'den azdır.

Geçmişte açık cerrahi ile rezeksiyon tercih edilen yöntem iken, günümüzde 8-10 cm'den küçük ve radyolojik olarak maligniteyi desteklemeyen, tek taraflı, adrenal feokromositomalarda laparoskopik adrenalectomi önerilmektedir. Bu işlemde postoperatif hastanede kalış süresi ortalama 2-3 gündür.

Bilateral adrenal feokromositomada adrenal korteksin korunduğu cerrahi yaklaşım uygundur. Ancak, MEN-2 hastalarında olduğu gibi, artık adrenal medulla dokusunun kalabileceği ve rekürrens riskinin artabileceği endişesi bulunmaktadır. Böyle bir işlem uygulanmışsa, operasyon sonrası adrenal yetmezlik riski olabilir, ACTH uyarı testi yapılmalıdır.

Preoperatif yeterli α -blokaj yapılan ve volüm genişlemesi sağlanan hastalarda postoperatif hipotansiyon gelişme riski azdır. Sıvı tedavisi ve gerekirse aralıklı olarak düşük dozlarda pressör tedavi verilebilir.

Postoperatif dönemde geçici hipoglisemi riski olduğundan kan şekeri takip edilmeli ve verilen sıvılar %5 dekstroz içermelidir.

Başarılı bir operasyon sonunda kan basıncı genellikle normale döner. Fakat bazı hastalarda 4-8 hafta kadar hipertansiyon devam edebilir.

İsrarlı hipertansiyon; nüks veya artık tümör yok ise, baroreseptörlerin yeniden regülasyonuna, hemodinamik değişikliklere, kan damarlarında oluşmuş yapısal değişikliklere, renal fonksiyonel veya yapısal değişikliklere veya eş zamanlı var olan esansiyel hipertansiyona bağlanabilir.

Takip

Postoperatif dönemde 2-6. haftalar arasında 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler ölçülür. Preoperatif dönemde, plazma ve idrar metanefrin, normetanefrin ve metoksitiramin düzeyleri normal, ancak serum CgA ölçümü yüksek olan hastalarda ise, postoperatif dönemde serum CgA ölçümü önerilmektedir.

Ölçümler normal çıkarsa, tümörün tam olarak çıkarıldığı anlaşılar. Aksi halde rezidü tümör, ikinci bir odak veya metastaz düşünülür.

Bilateral adrenalectomi yapılırsa, ömür boyu glikokortikoit ve mineralokortikoit replasman tedavisi gereklidir.

Ömür boyu yıllık idrar metanefrinleri ve katekolaminleri ve gerekirse plazma metanefrinleri takip edilmelidir.

Cerrahi öncesi fonksiyonel tümörlerde, postoperatif takipte katekolaminler ve metanefrinler yüksek saptanmadıkça, BT veya MRG gerekli değildir. Komplet rezeksiyon yapıldığı düşünülen hastalarda, katekolamin ve metanefrin ölçümleri yüksek seyrediyor ise, preoperatif dönemde katekolamin ve metanefrin ölçümleri yapılmamış veya ölçümler normal aralıkta ise, postoperatif 3.ayda görüntüleme önerilmektedir. Cerrahi öncesi biyokimyasal olarak aktif olmayan olgularda 1-2 yılda bir görüntüleme önerilmektedir.

Cerrahi sonrası biyokimyasal iyileşme sağlanamadı ise, ¹²³I MIBG sintigrafisi ile uzak metastaz saptanabilir.

Benign feokromositomada prognoz genellikle mükemmeldir ve hastaların yaşam beklentisi sağlıklı kontrollerle yaklaşık aynıdır. Malign feokromositomada 5 yıllık sürvi %30-60'tır.

Başarılı cerrahi sonrası kür olduğu düşünülen olgularda bile 5 yıllık takipte lokal veya metastatik rekürens veya yeni bir tümör gelişim riski yaklaşık % 5'dir. Özellikle malign feokromositoma başta olmak üzere, genç hastalarda, ailesel hastalıkta, paragangliomada, adrenal dışı, bilateral ve büyük tümörlerde tekrarlama riski en fazladır. Bu nedenle tüm hastalar en az 10 yıl, yüksek riskli hastalar ise ömür boyu takip edilmelidir.

Gebelikte Feokromositoma

Feokromositoma hem anne, hem de fetüs için ölümcül olabilir.

Uterusun tümöre basısı ile oturur durumda ve ayakta kan basıncı normalken, yatar pozisyonda artar. Tablo preeklamsi ile karıştırılabilir.

Tanı, preoperatif hazırlık ve hipertansif kriz tedavisi gebe olmayanlardaki gibidir. Ancak görüntüleme MRG tercih edilir.

Gebelere nitroprussid verilmemelidir. Fenoksibenzamin genel olarak fetüs için güvenli kabul edilir. En uygun tedavi konusunda farklı görüşler olmasına rağmen, feokromositoma 1. ve 2. trimestrde tespit edilmişse, cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Medikal tedavi tercih edilmişse ve hasta 3. trimestrde ise sezaryan ve kitlenin çıkarıldığı tek operasyon uygulanır. Spontan vaginal doğumdan kaçınılmalıdır.

HASTAYA NOTLAR

- Feokromositoma hipertansiyonun çok nadir görülen bir sebebidir ve tedavi edilmediğinde ölümcül olabilir
- Çoğunlukla böbreküstü bezi, nadiren böbreküstü bezi dışı yerleşimli bir tümör sonucu gelişir
- Kalp ve damarlar üzerine olan zararlı etkilerini adrenalin ve noradrenalin başta olmak üzere aşırı derecede salgıladıkları hormonlarla yapar
- Başlıca ölüm sebebi hipertansiyon krizi sonrası beyin kanaması, kalp krizi gibi sebeplerdir
- Ataklar halinde çarpıntı, terleme, baş ağrısı, yüzde solukluk-kızarıklık, tansiyon yükselmesi veya düşmesi gibi şikayetlere neden olur
- Bazen hiçbir şikayete neden olmadan tesadüfen farkedilebilir
- Tanı kan ve idrar tahlili ile yapılır
- Kan ve/veya idrar tetkiklerinin normalin 2-3 kat yüksek çıkması tanı koydurur. Takiben manyetik rezonans görüntüleme veya tomografi ile tümörün yeri saptanır
- Böbreküstü bezinde herhangi bir nedenle kitle saptanan her hastada şikayeti olsun veya olmasın idrar veya kan tetkikleri ile feokromositoma dışlanmalıdır
- Böbreküstü bezi kaynaklı tümörlerin en az %10'u ve böbreküstü bezi dışı olanların yaklaşık %25'i kötü huyludur
- Bu tümörlerin bir kısmı (özellikle böbreküstü dışında yerleşimli olanlar) genetik olabilir. Özellikle birinci derece akrabalarınız hastalıktan etkilenmiş olabilir. Hekiminiz gerekli gördüğü takdirde akrabalarınız da test edilmelidir
- Hastalığın kesin tedavisi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır
- Cerrahi öncesi hazırlık, cerrahi işlem ve sonrasında takip karmaşık ve bu konuda yetkin bir ekibin yürütmesi gereken bir süreçtir. Bu konuda tecrübeli merkezler tarafından yapılmalıdır
- İlk baştaki bulgular iyi huylu tümörü desteklese de, tekrarlama riski ve kötü huylu olma riski nedeniyle cerrahi sonrası ömür boyu takip gereklidir

Kaynaklar

1. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:935-56.
2. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:309-20.
3. Erdoğan MF. Multipl endokrin neoplaziler. İçliğin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, eds. İç hastalıkları, cilt 2, 2. baskı. Ankara:Güneş Kitabevi; 2003;2416-2430.
4. Young, WF Jr, Abboud, AL. Editorial: paraganglioma--all in the family. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:790-2.
5. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
6. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2068-75.
7. Young, WF Jr. Endocrine hypertension. In:Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Laresen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2016:559-573.
8. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533-9.

9. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553–8.
10. Perry CG, Sawka AM, Singh R, et al. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:703–8.
11. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427–34.
12. Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, et al. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionate plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord* 2004;294:2.
13. Memtsoudis SG, Swamidoss C, Psoma M. Anesthesia for adrenal surgery. In: Linos D van Heerden JA, eds. *Adrenal glands: diagnostic aspects and surgical therapy*. New York: Springer;2005:287–97.
14. Erlic Z, Neuman HPH. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clinical Endocrinology* 2009; 70:354–7.
15. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1915–42.
16. Zeiger M, Thompson G, Duh Q, et al. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines, *Endocr Pract.* 2009;15:3–16.
17. Gunawardane K, Grossman A. The clinical genetics of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61: 490–8.
18. Lenders J, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017;32:152–161.
19. Plouin P, Amar L, Dekkers O, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma *Eur J Endocrinol*, 2016;174: G1–G10.
20. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*, 2016;175:G1–G34.

ADRENAL ADENOMLAR ve KARSİNOMLAR

Adrenal Adenomlar

Giriş

Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir. Adrenal adenomlar, adrenal bezin en sık görülen kitle lezyonlarından olup görüntülemelerde sıklıkla rastlantısal olarak tespit edilirler. Genellikle küçüktürler; nadiren boyutları 4 cm'yi geçebilir. Adrenal adenomların, bilinen başka bir malign hastalık varlığında, adrenal beze yayılan metastatik kitlelerden veya adrenal maligniteden ayırt edilmesi gerekir. Adrenal bezin rastlantısal saptanan kitleleri, yani adrenal insidentaloma terimi de kimi zaman adrenal adenomlar için kullanılır fakat esasında adrenal insidentaloma, adrenal bezin malign de olabilen, her tür patolojik süreçlere bağlı gelişmiş lezyonlarının genel adıdır. Bu nedenle **adrenal adenom terimi adrenal insidentaloma yerine kullanılmamalıdır.**

Adrenal adenomlar, bezin korteks adı verilen dış tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar. Adrenal korteks steroid yapılı hormonları üreten kısımdır. Eğer adrenal adenom hormon üretiyorsa **fonksiyonel (hormon aktif) adenom**, hormon üretimi yoksa **fonksiyonsuz adenom** olarak adlandırılır. Adrenal adenomların %85'i fonksiyonsuzdur. Fonksiyonel bir adrenal adenom tedavi edilmezse, bunun ciddi sonuçları olabilir.

Adrenal adenomların neden oluştukları bilinmemektedir ancak henüz kesin saptanmamış olsa da bazı genlerdeki mutasyonlar sonucu oluştukları kabul edilmektedir. Adrenal adenomlar bazı kalıtsal hastalıklarda daha sıktır ki bunlar içerisinde MEN 1, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Carney kompleksi örnek verilebilir. Yine steroid hormon senteziyle ilgili genetik defektlerde, örneğin konjenital adrenal hiperplazide, özellikle uygun tedavi edilmeyenlerde adrenal adenom gelişme riski daha yüksektir. Bununla beraber çoğunlukla adrenal adenomların kalıtsal hastalıklarla ilişkisi yoktur.

Adrenal adenomlar tüm yaş gruplarında görünmekle beraber sıklıkları yaşla beraber artmaktadır. Benign adrenal adenomlar otopsi serilerinde 1/32 oranında görülmektedir ki çoğu çalışmada saptanma oranı %5 civarında verilmektedir. 60 yaş üzeri kişilerin %6'sında adrenal adenom saptanmaktadır. **Yaş dışında başka bir predispozan faktör ve adrenal adenom gelişiminden korunma yöntemi saptanmış değildir.**

- Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir.
- Sıklıkla görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edilirler.
- Genellikle küçüktürler; nadiren boyutları 4 cm.i geçebilir.
- Adrenal bezin korteks tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar.
- Hormon üretenlere fonksiyonel adenom, üretmeyenlere fonksiyonsuz adenom denir.
- %85'i fonksiyonsuz, %15 kadarı fonksiyonludur.
- Tüm yaş gruplarında görünmekle beraber sıklıkları yaşla beraber artar.

Tanı

Çoğu adrenal adenom, adrenallerle ilişkisiz semptomları olan hastalarda yapılan abdomen BT veya MRG sonucu şans eseri tespit edilirler. Çalışmalar göstermektedir ki bu tür tetkiklerin %0.3-11'inde insidental olarak adrenal kitle tespit edilmektedir. Bu vakaların %80'ini fonksiyonsuz adenomlar oluşturmaktadır.

Adrenal adenomların çoğu fonksiyonsuzdur, dolayısıyla da asemptomatiktirler. Bununla beraber semptomsuz hastalarda bile detaylı incelemeler sonucu adrenal adenomun belli bir miktarda steroid hormon ürettiği tespit edilebilir. En sık görülen hormon fazlalığı kortizol aşırı üretimi ile ilişkilidir.

- Çoğu adrenal adenom abdomen BT veya MRG sonucu şans eseri tespit edilirler.
- Tetkiklerin %0.3-11'inde insidental olarak adrenal kitle tespit edilmektedir.
- Çoğu fonksiyonsuzdur, dolayısıyla da asemptomatiktirler.
- En sık görülen hormon fazlalığı kortizol aşırı üretimi ile ilişkilidir.

Ayrıcı Tanı

Adrenal adenomların ayırıcı tanısına şunlar girer:

- Adrenokortikal karsinom
- Feokromositoma
- Adrenal metastazlar
- Fokal adrenal granülomatoz hastalık
- Adrenal myelolipoma.

Ayrıcı tanıda radyografik özellikler oldukça yardımcıdır. Adrenal adenomların tanınmasında görüntülemenin özellikleri kilit rol oynar. Önceki görüntülemelerle karşılaştırma kitlenin benign-malign ayırımında oldukça yararlıdır zira yıllar içinde değişme göstermemiş lezyonların malign olma ihtimali oldukça zayıftır. Görüntülenme özelliklerine göre adenomlar tipik ve atipik adenomlar olarak ayrılabilirler. **Tipik adenomlar 3 cm. den küçük, homojen yapıda ve düşük yoğunluktadırlar. Atipik adenomlar ise 3 cm. den büyük, hemoraji, kalsifikasyon,**

nekroz içerebilen, yağdan fakir görünüm veren adenomlardır. Yoğun yağ içerikleri nedeniyle kolayca tanınabilen adrenal myelolipomalar ve biyokimyasal tetkiklerle genellikle ayırt edilebilen feokromositomalar **dışlandıktan sonra, 4 cm üzerindeki adrenal kitlelerin %70 kadarı maligndir.** Boyutu 6 cm ve üzerinde ise adrenal kitlenin malign olma olasılığı %85'e çıkar. Bilgisayarlı tomografi adrenal kitleleri ayırt etmede etkili bir görüntüleme yöntemidir. Adrenal adenomlar hücre içi yağdan zengin oldukları için yoğunlukları düşüktür; **kontrastsız** görüntülemelerde **<10 HU yoğunlukta olanlar benigndir.** Bu kriterin duyarlılığı %71, özgünlüğü %98'dir. Kontrastlı görüntülemelerde ise kontrasttan yıkanma oranı önemli bir kriterdir. **Postkontrast 10. dakikada > %50 kontrasttan temizlenme varsa kitle benign adenomdur** ki bu kriterin duyarlılığı %98, özgünlüğü %100 olarak kabul edilir; bu yönüyle de benign ve malign adrenal lezyonların ayırımında en güvenilir yöntemdir. Öte yandan MRG de benign ve malign adrenal kitlelerin ayırımında kimyasal şift yöntemi kullanımında avantaj sağlar. Kimyasal şift yöntemiyle lezyon içi yağ yüksek duyarlılıkla saptanmaktadır. **MRG'de 'karşıt faz' görüntülerde sinyal intensitesinin %20'den fazla düşüş göstermesi adenom için tanısal kabul edilir.** Malign adrenal lezyonlarda ayrıca sınırlı difüzyon da görülmesi önemli bir ipucudur.

- Adrenal adenomların ayırıcı tanısında adrenokortikal karsinom, feokromositoma, adrenal metastazlar, fokal adrenal granülo-matoz hastalık, adrenal myelolipoma yer alır.
- Ayırıcı tanıda görüntüleme özellikleri yardımcıdır.
- Hormonal tetkikler de ayırıcı tanı için gerekebilir

Klinik Seyir

Adrenal adenomlar yıllarca sessiz kalabilir ve genelde rastlantısal olarak bulunurlar. Adrenal bezin hiperfonksiyonel olan adenomları hormon sekresyonuna bağlı klinik tablolarla kendini gösterir. En sık fonksiyonel adenomlar kortizol salgılayan, dolayısıyla Cushing sendromuna neden olan adenomlardır. Bunun yanında aşırı aldosteron fazlalığına neden olan Conn sendromu veya erkek cinsiyet hormonları aşırı üretimine bağlı akne ve kadınlarda kıllanma gibi semptomlar yaratan adenomlar da görülebilir.

Çok nadir olarak adenom içine kanama oluşabilir ve bu hafif sırt ya da yan ağrısına yol açabilir.

- Adrenal adenomlar yıllarca sessiz kalabilir ve genelde rastlantısal olarak bulunurlar.
- Hiperfonksiyonel olan adenomlar hormon sekresyonuna bağlı klinik tablolarla kendini gösterir.
- Çok nadir olarak adenom içine kanama oluşabilir ve bu hafif sırt ya da yan ağrısına yol açabilir.

Tedavi

Fonksiyonel adrenal adenomların tedavisi etkilenmiş olan adrenal bezin cerrahi olarak çıkartılmasıdır (adrenalektomi). Mümkünse laparoskopik adrenalektomi tercih edilmelidir. Adrenal kaynaklanan 3 cm üstündeki MRG'de şüpheli görünüm veren tüm kitleler adrenal kanser olasılığına karşı cerrahiye verilmelidir. Hormon üretimi olmayan, görünümü benign kortikal adenomlar ise senede bir değerlendirilmek süretiyle izlenmelidir.

- Fonksiyonel adrenal adenomların tedavisi etkilenmiş adrenal bezin cerrahi olarak çıkartılmasıdır.
- Laparoskopik adrenalektomi tercih edilmelidir.
- Fonksiyonsuz benign kortikal adenomlar ise senede bir değerlendirilmek süretiyle izlenmelidir.

Takip ve Seyir

Adrenal adenom saptandığında hastanın endokrinoloji uzmanlarınca takibi ve hormonal aktivite açısından değerlendirilmesi gerekir. Endokrin uzmanı öncelikle hastada Cushing sendromu, Conn sendromu ve androjen fazlalığı ile ilgili belirti ve bulguların varlığını değerlendirmeli ve hastanın kan basıncını ölçmelidir. Hipertansiyon, fonksiyon gösteren adrenal adenomlarda gözlenen en sık bulgudur.

Fonksiyonel açıdan hastanın değerlendirilmesi bir seri testin yapılmasını gerektirir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda steroid hormon düzeylerinde östrojenin etkisi ile yanlış sonuçlar elde edilebileceği için, oral kontraseptif kullanımı testlere başlamadan 6 hafta önce sonlandırılmalıdır.

Testler genellikle şunları kapsar:

- Adrenalin ve noradrenalin için, ayrıca idrar serbest kortizol ölçümü için ayrı ayrı 24 saatlik idrar toplanması.
- Kan testleri: Potasyum ölçümü, renin aktivitesi ve aldosteron ölçümü, bazal ACTH ve kortizol ölçümü (diüurnal ritme uygun olarak sabah ve akşam), cinsiyet hormonlarının (testosteron, 17-hidroksiprogesteron, dehidroepiandrosteron, androstenodion, östradiol ve progesteron) ölçümü.
- Düşük doz deksametazon baskılama testi.

Adrenal adenomalı hastanın prognozu iyidir. Hormon salgılayanlar bile erken tanınıp zamanında cerrahiye verildikleri için sıkıntı oluşturmazlar. Fonksiyonsuz adrenal adenomlar ise yıllar içinde büyüseler bile nadiren baskı yapacak boyuta ulaşırlar; dolayısıyla bunların yıllarca takibi de gerekmez. Bununla beraber baştan fonksiyonsuz görünen adenomların zaman içinde fonksiyon kazanma olasılıkları az da olsa vardır; bu nedenle tüm fonksiyonsuz adenomların en az beş yıl süreyle yılda bir hormonal açıdan değerlendirilmeleri önerilmektedir.

- Adrenal adenomunun endokrinoloji uzmanlarınca takibi ve değerlendirilmesi gerekir.
- Hipertansiyon, fonksiyon gösteren adrenal adenomlarda gözlenen en sık bulgudur.
- Yapılması gereken testler idrar katekolamin ve serbest kortizol ölçümü, bir seri biyokimyasal ve hormonal tetkiki ve düşük doz deksametazon baskılama testini kapsar.
- Adrenal adenomların prognozu iyidir.
- Baştan fonksiyonsuz olanların da yılda bir fonksiyon kazanıp kazanmadıkları değerlendirilmelidir.

HASTAYA NOTLAR

- Adrenal adenomlar adrenal bezlerin en sık görülen benign kitleleridir.
- Adrenal adenomlar sıklıkla rastlantısal tespit edilirler.
- Geneli fonksiyon göstermez, yani hormon salgılamaz.
- Hormon salgılayıp salgılamadıkları endokrinoloji uzmanlarınca değerlendirilmelidir.
- Görüntülenme özellikleri ve endokrinolojik değerlendirme adenom ile ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların ayırımında yardımcıdır.
- Hormon salgılayan ve şüpheli görüntüleme özelliği gösterenlerde tercihen lezyonun olduğu tarafta adrenal bez çıkartılır.
- Hormon salgılamayan ve boyutu <4 cm olan, şüpheli görüntü vermeyenler cerrahisiz izlenebilirler.

Adrenal Karsinom

Giriş

Primer adrenal kortikal karsinom nadir, genellikle kötü prognozlu yüksek derecede malign bir tümördür. Tüm kanser ölümlerinin %0,2'sinin nedenidir. İnsidansı yaklaşık olarak yılda milyonda 1–2 civarındadır. Vakaların çoğu 30–50 yaş arası ortaya çıkmakla birlikte bimodal yaş dağılımı gösterir: 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası. Bu nadir neoplazm kadınlarda erkeklere göre bir miktar daha siktir. Adrenal kanserin etyolojisi belli olmamakla birlikte bazı vakalarda adrenal tümöregenez için önemli bir faktör olan tümör baskılayıcı genlerde mutasyon olduğu ve herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, MEN tip 1 bu sendromlardandır. Bu vakalarda çeşitli genotipler tespit edilmiş ve hastalık hem erişkinlerde hem de çocuklarda bulunmuştur. Yine de çoğu adrenokortikal karsinom sporadiktir.

Adrenokortikal karsinom sıklıkla hızla gelişen Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar. Fonksiyonsuz olanlarda abdominal kitlenin büyümesi ve bası yapması, karın ağrısı veya daha az olasılıkla kilo kaybı, hematüri, varikosel ve dispne ortaya çıkış semptomlarını oluşturabilir. Hastaların hayat beklentisini başlıca erken tanı ve tedavi belirler. Genel olarak erişkinlerde çocuklardan daha agresif seyreder.

- Adrenal karsinoma nadirdir (insidansı milyonda 1-2).
- Görülme yaşı bimodal dağılım gösterir: 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası.
- Çoğu sporadik olsa da herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterebilir.
- Sıklıkla Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar.
- Fonksiyonsuz olanlar abdominal kitle, karın ağrısı şeklinde ortaya çıkabilirler.

Tanı

Adrenal karsinom, insidental adrenal kitle şeklinde saptanabilir. BT ve MRG, kitle boyutunu ve invazyonu değerlendirmek için önemlidir. Kitlenin boyutu malignensi açısından en değerli göstergedir. Karsinomlar sıklıkla 6 cm üstü lezyonlar olarak saptanırlar. Tümör boyutu malignite belirteci olarak kullanılabilir; ≥ 4 cm tümörlerde duyarlılık %96, özgünlük %51 iken, ≥ 6 cm tümörlerde duyarlılık %90, özgünlük %78'dir. Görüntüleme özelliklerinden maligniteyi düşündüren diğer bulgular, düzensiz şekil ve tümör sınırlarının belirgin olmayışı, heterojenite ve tümör içine kanamadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yalnız izole adrenal kitlesi olan ve akciğer, meme, mide, böbrek, kolon kanseri, melanom veya lenfoma hikayesi olan, altta yatan malign hastalığa bağlı semptom ve bulgular gösteren hastalarda önerilmelidir. Primer adrenal karsinomda bu yöntem tanısal güvenilirliği olmadığından ve biyopsi sırasında tümörün çevre dokulara da ekim olasılığı bulunduğundan önerilmemektedir. Yapılması düşünülüyorsa öncelikle işlem sırasında hipertansif atak ortaya çıkabileceği için feokromositomanın da dışlanması gereklidir. Adrenokortikal karsinomun tanısal algoritması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

*Tablo 1. Şüpheli veya kanıtlanmış adrenokortikal karsinomda diagnostik değerlendirme

Hormonal Çalışma	
Glukokortikoid fazlalığı	Dekzametazon süpresyon testi (gecelik düşük doz) Serbest kortizol ekskresyonu (24 saatlik idrarda) Bazal kortizol (serum) Bazal ACTH (plazma)
Seksüel steroidler ve steroid prekürsörleri	DHEA-S (serum) 17 OH- progesteron (serum) Androstenedion (serum) Testosteron (serum) 17β-östradiol (serum, yalnız erkek veya postmenopozal kadınlarda)
Mineralokortikoid fazlalığı	Potasyum (serum) Aldosteron/Renin oranı (hipokalemi olan ve/veya hipertansif hastalarda)
Feokromositomanın dışlanması	Katekolamin ekskresyonu (24 saatlik idrarda) Metanefrin ve normetanefrin (plazma)
Görüntüleme	Abdomen BT ya da MRG ve toraks BT Kemik sintigrafisi (kemik metastazından şüpheleniliyorsa) FDG-PET (opsiyonel)

*Adrenal Tümörler için Avrupa Çalışma Grubu, ACC Alt Grup Önerileri

- Adrenal karsinom, insidental adrenal kitle şeklinde saptanabilir.
- BT ve MRG, kitle boyutunu ve invazyonu değerlendirmek için önemlidir.
- Karsinomlar sıklıkla 6 cm üstü lezyonlardır.
- Düzensiz şekil, heterojenite ve tümör içine kanama da malignite işaretleridir.

Ayırıcı Tanı

Adrenal karsinomun ayırıcı tanısına adrenele metastaz yapmış diğer organ tümörleri ve atipik adenomlarla feokromositoma girer. Adrenal metastazlar sıklıkla bilateraldir ama vakaların %30–40'ında tek taraf tutulabilir. Genellikle başka bir primer organ malignitesi olan hastalarda tek taraflı adrenal kitle de olsa adrenal metastaz akla gelmelidir. Atipik adenomlardan adrenal karsinomu ayırmak oldukça güç olabilir. Bu nedenle boyutu 3 cm ve üzeri atipik görünümlü adrenal kitlelerin opere edilmesi önerilmektedir. Feokromositoma ise biyokimyasal ve hormonal değerlendirme ile adrenal karsinomdan ayırt edilebilir. MRG'de feokromositomaya özgün olan parlayan ampul görünümü de feokromositomanın tanınmasında yardımcı olabilir.

AYIRICI TANI

- Adrenal metastazlar
- Atipik adrenal adenomlar
- Feokromositoma

Klinik Seyir

Adrenokortikal karsinomların yaklaşık %40 kadarı fonksiyonsuzdur; geri kalan %30 kadarı kortizol, %20'si androjen, %10'u östrojen, %2'si aldosteron ve %35 kadarı da birden fazla hormon salgılar. Fonksiyonlu adrenokortikal karsinomanın erken tanısı steroid hormon üreten tümöre bağlı ortaya çıkan klinik tablonun tanınmasına dayanmaktadır. Bunların ortaya çıkarttıkları metabolik tablolar nedeniyle tanınmaları daha kolaydır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümörü lokalize etme, lokal veya uzak metastazlarının varlığını ortaya koyma bakımından yardımcı yöntemlerdir. Geri kalan %60 fonksiyonsuz tümörler ise karın bölgesinden kaynaklanan özgün olmayan şikayetlerin araştırılması sırasında rastlantısal olarak saptanırlar. Ya da tümör çok büyük boyuta ulaştığı veya metastaz yaptığı için saptanmaları mümkün olabilir.

Malign adrenal kitleler MRG'de T-1 ağırlıklı kesitlerde karaciğere göre hipointens, T-2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens olarak görülür. Ayrıca MRG ile lokal organ invazyonu ve karaciğer metastazları gösterilebilir. Malign adrenal kitlelerin ayırıcı tanısı için bir başka yöntem de ¹³¹I-6β-iyodometilnorkolesterol sintigrafisidir. Çoğu adrenokortikal karsinomalar bu radyonüklidi almadıklarından sintigrafide tümörlü taraf gözlenmez. Fluorodeoksiglukoz ile yapılan PET skan de bu açıdan yeni ve değerli bir yöntemdir.

Adrenokortikal tümörü olan hastalarda tümörün sekretuar kapasitesini değerlendirmek için sırasıyla şu testler yapılmalıdır: açlık kan şekeri, serum potasyum, 24 saatlik idrar serbest kortizolu, deksametazon baskılama testleri, serum östradiol ve adrenal androjenler, plazma aldosteron ve renin düzeyleri. Fonksiyonsuz görülen adrenokortikal karsinomalarda da hormonal profile bakılmalıdır, zira bu tümörlerden bazıları progesteron ve 11-deoksikortizol gibi steroid hormon ara ürünlerini salgılayabilirler. Bunların tedavi öncesi tespitleri, daha sonra takipte biyokimyasal belirteç olarak kullanılmalarına olanak verir.

Cushing sendromu erişkin hastalarda en sık gözlenen klinik prezentasyondur (%45). Genel olarak bu hastalarda kortizol fazlalığına bağlı klinik bulgular 3–6 ay gibi oldukça kısa bir sürede ortaya çıkar. Bu vakalarda sıklıkla artmış androjen salgısı da görülmektedir. Bunun sonucunda kadınlarda hirsutizm, akne, düzensiz mensler veya amenore ortaya çıkarken androjenlerin artışı hiperkortizoleminin katabolik etkilerini maskeleyebileceğinden bu vakalarda cilt ve kaslarda atrofi daha hafif olabilir. Metastatik hastalığı olanlarda ise kilo alımından ziyade anoreksi ve kilo kaybı gözlenir. Seks hormonu üreten karsinomlar her iki cinsde farklı bulgulara yol açar. Erkeklerde androjen fazlalığı daha az dikkat çekicidir. Prepubertal erkek çocuklarda ise testis büyümesi olmaksızın erken puberta gelişebilir. Kadınlarda androjen artışı virilizasyonla seyredebilir. Östrojen salgılayan tümörler kadınlarda memelerde gerginlik ve disfonksiyonel uterus kanamalarına, erkeklerde ise jinekomasti, memelerde gerginlik, testiküler atrofi ve libido azalmasına neden olmaktadır. Prepubertal kız çocuklarında erken menarş görülebilir.

- Adrenal kanserlerin %40'ı fonksiyonsuzdur.
- Fonksiyon gösterenler kortizol, androjen, östrojen, aldosteron ve multipl hormon salgılar.
- Fonksiyonlu olanlar steroid hormon üreten tümöre bağlı özgün bulgular gösterir.
- Bu hormonların saptanması, tedavi sonrası tümör belirteci olarak kullanılmalarını sağlar.
- BT ve MRG tümörün lokalizasyonu, lokal veya uzak metastazları göstermede etkindir.
- En sık görülen tablo Cushing sendromudur.
- Metastatik hastalığı olanlarda anoreksi ve kilo kaybı gözlenir.
- Seks hormonu üreten karsinomlar her iki cinsde farklı bulgulara yol açar.

Tedavi

Adrenokortikal karsinomlu hastanın tedavisinde halen geçerli yöntemler cerrahi, radyoterapi ve özgün olmayan kemoterapi rejimiyle mitotani içermektedir. Uzun dönem sağkalım ve kür için tek şans tümörün total olarak çıkartılmasıdır. Yandaş dokulara lokal yayılımın olduğu vakalarda tümörün tamamen çıkarılması mümkün değilse bile olabildiğince tümör dokusunun çıkartılmasına çalışılmalıdır. Tümörün üst böbrek kutbuna komşuluğu ve bu nedenle sıklıkla böbreğe invazyonu nedeniyle yandaş böbreğin de tümörlü adrenal bezle birlikte çıkarılması sıklıkla gerekmektedir. Karaciğer metastazlarında kısmi lobektominin uzun dönem remisyon şansını arttırdığı gösterilmiştir. Genellikle etkilenmiş dokuların (karaciğer, böbrek, dalak veya pankreas) da birlikte çıkartılmasını sağlayan transabdominal adrenalectomi önerilmektedir. Büyük (>10 cm), sağ adrenal kaynaklı tümörlerde torakoabdominal yaklaşım da kullanılabilir. Adrenal karsinom şüphesi olduğunda laparoskopik adrenalectomi genelde önerilmez. Komplet rezeksiyon yapılan hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranı %32–48 arasında rapor edilmiştir.

İleri evre veya rekürrent adrenokortikal karsinomlu hastalarda tedavide ilk basamak yine cerrahidir. Adrenokortikal karsinomun radyoterapiye dirençli olduğu bilinmektedir. Bu yüzden ancak lokal hastalıkta geçici küçülmeye yarar. Kemikte olduğu gibi uzak semptomatik metastazların tedavisinde de kullanılabilir. Stereotaktik radyocerrahi, performansı iyi, beyin, akciğer veya karaciğere sınırlı metastaz yapmış vakalarda yararlı olabilir. Yine perkutan radyofrekans ablasyon, nispeten daha küçük (<5 cm) ve çıkartılamayacak tümörü olanlarda tümörün kısa dönem kontrolünü sağlayabilir.

Adrenolitik ajan mitotan ve diğer antitümör ilaçlar metastatik tümörü olanlarda kısmi başarı sağlamak için kullanılabilir. Özgün olmayan kemoterapötiklerin kullanımı sınırlı yarar sağlamaktadır. Bu amaçla adriamisin, sisplatin, etoposid, taksol, 5-florourasil, onkovin, siklofosfamid ve suramin kullanılabilir. Mitotan monoterapisi histolojik olarak adrenokortikal karsinom tanısı kesinleşmiş, cerrahi tedavisi yetersiz kalan veya kontrendike olan hastalarda önerilmektedir. Vakaların üçte birinde tümör küçültücü etki gösterirken hiperkortizolemisi olan hastaların da %75'inde kortizol düzeyinde düşüş sağlar. Mitotanla adrenal kanserli hastaların %33'ünde kısmi veya tam cevap alındığı tespit edilmiştir. Primer tümör ekzisyonu veya lokal yayılım ya da metastazdan önce adjuvan mitotan tedavinin sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Mitotanın suramin veya

streptozotosin ile kombine kullanımı her iki ilacın tek başına yaptıkları etkilerden daha büyük yarar sağlamaktadır.

Adrenokortikal karsinomun tedavisinde son yıllarda hedefe yönelik tedaviler de gündeme gelmeye başlamıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörünün adrenal karsinomda arttığını gösteren çalışmalar vardır. Antianjiogenik bir bileşik olan talidomid bu amaçlı kullanılmıştır. Yine anti-VEGF monoklonal antikor bevasizumab, kapesitabin ile kombine şekilde 10 hastada kullanılmış ama yanıt alınamamıştır. Multikinaz inhibitör olan sorafenib ve sunitinib ile kısmi yanıt elde edildiğini gösteren vaka bildirimleri vardır. Bir faz II çalışmada sunitinibin progresyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Diğer moleküler hedeflenmiş tedavi yöntemleriyle ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

- Uzun dönem sağkalım ve kür için tek şans tümörün total olarak çıkartılmasıdır.
- Karaciğer metastazlarında kısmi lobektomi uzun dönem remisyon şansını artırır.
- Transabdominal adrenalectomi önerilmektedir.
- Laparoskopik adrenalectomi genelde önerilmez.
- Komplet rezeksiyon yapılan hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranı %32-48 kadardır.
- Radyoterapi ancak lokal hastalıkta ve uzak semptomatik metastazlarda uygulanır.
- Stereotaktik radyocerrahi, beyin, akciğer veya karaciğere sınırlı metastazı olanlarda kullanılabilir.
- Perkutan radyofrekans ablasyon, küçük (<5 cm) inop vakalarda kısmi yararlıdır.
- Özgün olmayan kemoterapötiklerin kullanımı sınırlı yarar sağlamaktadır.
- Adrenolitik etkili mitotan vakaların üçte birinde tümör küçültücü etki gösterir
- Mitotanla adrenal kanserli hastaların %33'ünde kısmi veya tam cevap alındığı tespit edilmiştir.
- Hedefe yönelik tedaviler de son yıllarda gündeme gelmeye başlamıştır.

Takip ve Seyir

Adrenokortikal karsinoma, tümörün boyutu ve bölgesel ya da uzak tümör tutulumuna dayanılarak yapılmış MacFarlane sınıflamasının Sullivan tarafından modifiye edilmiş formuna göre evrelendirilebilmektedir. Bu sınıflama aşağıdaki tablo 1'de gösterilmiştir. En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiktir.

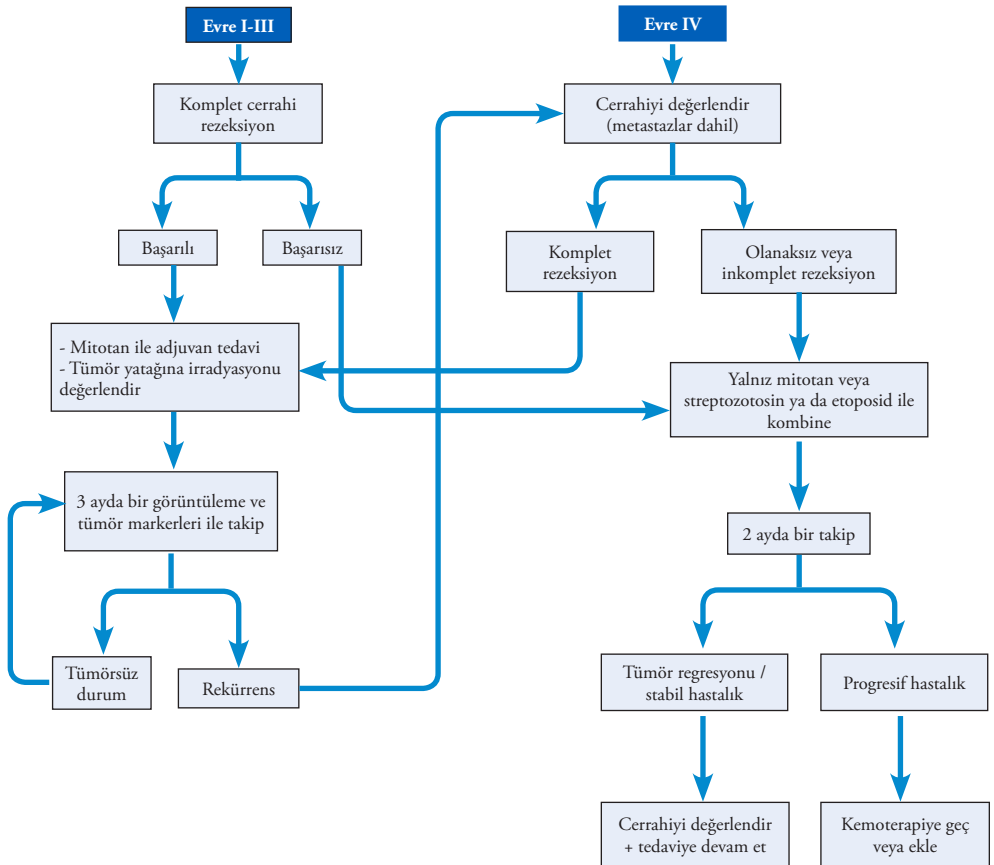
Tablo 1. Adrenokortikal karsinomada MacFarlane sınıflandırması

Evre	Boyut	Lenfadenopati	Lokal invazyon	Metastaz
I	<5 cm	-	-	-
II	>5 cm	-	-	-
III	Tüm boyutlar	+	+	-
IV	Tüm boyutlar	+	+	+

Kanserin evresi prognozu da belirler. Evre I, II ve III için 40 aylık sağkalım oranı %50 iken evre IV tümörü olanlarda bu oran sadece %10'dur. Tümör boyutunun 12 cm üzerinde olması, histopatolojik incelemede her büyütme alanında 6 ve üzeri mitozun varlığı, intratümöral kanama, lokal invazyon ve uzak metastaz kötü prognozu predikte eden durumlardır. Adrenokortikal karsinomada medikal tedavinin etkinliği sınırlıdır. Medikal tedaviyle kombine uygulanan cerrahi tedavi ise özellikle lokalize tümörü olanlarda, evre I-III hastalarda daha başarılı sonuçlar vermektedir.

- Adrenal karsinom, lenf bezi tutulumu, lokal invazyon ve metastaz varlığına göre evrelendirilmektedir.
- En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiktir.
- Kanserin evresi prognozu da belirler.
- Evre I, II ve III için 40 aylık sağkalım oranı %50 iken evre IV tümörde %10'dur.

Adrenal karsinom tedavi ve takip algoritması



HASTAYA NOTLAR

- Adrenal karsinomlar nadir görülen prognozu kötü tümörlerdir.
- %60 kadarı fonksiyon gösterir; sıklıkla Cushing sendromuna yol açarlar.
- Fonksiyonsuz olanlar kitle etkisi ve malign hastalık bulgularıyla ortaya çıkarlar.
- Genelde kitle boyutu 6 cm ve üstündedir.
- Görüntülenme özellikleri adrenal kanseri sıklıkla ele verir.
- Sağkalım oranı erken evrelerde bile oldukça kısadır.
- Küratif tedavisi tümörün total rezeksiyonudur.
- Cerrahi dışında halen en etkili tedavisi adrenolitik ajan olan mitotan kullanımıdır.

Kaynaklar

1. J. Kimball. Kimball's Biology Pages. "The Adrenal Glands." September 15, 2005. As of June 17, 2008.
2. Chew S. "Adrenal Adenomas." January 8, 2005.
3. The Merck Manuals: Online Medical Library. "Hyperaldosteronism." November 2007.
4. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service. "Cushing's Syndrome." NIH Publication No. 02-3007. June 2002.
5. Terzolo et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical carcinoma, New England Journal of Medicine, 2007, Vol. 356;pp2372-2380.
6. Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS et-al. CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. Radiographics. 25 (1): 69-85.
7. Elsayer KM, Mukundan G, Narra VR et-al. Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation. Radiographics. 2004;24 Suppl 1 (suppl 1): S73-86.
8. Rockall AG, Babar SA, Sohaib SA et-al. CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent cushing syndrome. Radiographics. 24 (2): 435-52.
9. Blake MA, Holalkere NS, Boland GW. Imaging techniques for adrenal lesion characterization. Radiol. Clin. North Am. 2008;46 (1): 65-78.
10. Korobkin M. CT characterization of adrenal masses: the time has come. Radiology. 2000;217 (3): 629-32.
11. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG et-al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. AJR Am J Roentgenol. 1996;166 (3): 531-6.
12. Peña CS, Boland GW, Hahn PF et-al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology. 2000;217 (3): 798-802.
13. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. AJR Am J Roentgenol. 2010;194 (6): 1450-60.
14. Boland GW, Blake MA, Hahn PF et-al. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. Radiology. 2008;249 (3): 756-75.
15. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et-al. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. AJR Am J Roentgenol. 2000;175 (5): 1411-5.
16. Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG et-al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT-10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. Radiology. 2010;256 (2): 504-10.
17. Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R, Salinas I, Webb SM. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. Clin Endocrinol 1998; 49: 53-61.
18. Janetschek G, Lhotka K, Gasser R, Finkenstedt G, Jaschke W, Bartsch G. Adrenal-sparing laparoscopic surgery for aldosterone-producing adenoma. J Endourol 1997; 11: 145-48.
19. Morio H, Terano T, Yamamoto K, et al. Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in patients with asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma: comparison with adrenal Cushing's syndrome and non-functional adrenal tumor. Endocr J 1996; 43: 387-96.
20. Reincke M. Mutations in adrenocortical tumors. Horm Metab Res 1998; 30: 447-55.
21. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1440-48.
22. J. Larry Jameson, Leslie J. De Groot. Endocrinology Adult and Pediatric, 6th edition, Volume Editor: Ashley B. Grossman; co-authors: Bruno Allolio and Martin Fassnacht. The Adrenal Gland-"Adrenocortical carcinoma", p168-175.

ADRENAL İNSİDENTAL KİTLELER

Giriş

Rastlantı ile saptanan adrenal kitleler (adrenal insidentaloma), adrenal bez ilişkili herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere yapılan rutin görüntülemeler sırasında saptanan lezyonların genel adıdır.

Tanı

Üzerinde görüş birliği olmasa da genel eğilim çapı 10 mm veya üzerinde olan lezyonların adrenal insidentaloma olarak kabul edilmesi yönündedir. Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, yaşlanma, metabolik sendrom varlığı, beyaz ırk kökenli olma ve hastane başvurusu sıklığı ile ilişkili olarak kadın cinsiyet, görülme sıklığını arttıran belli başlı faktörler olarak görülmektedir. Prevelans, otopsi serilerinde %1–8,7 iken radyolojik incelemeler değerlendirildiğinde ve özellikle ileri yaştaki popülasyonda %10'a ulaşmaktadır.

Rastlantı ile saptanan adrenal lezyonların büyük çoğunluğu benign fonksiyon göstermeyen kortikal adenomlardır. Ülkemizdeki prevelansı yansıtan bir çalışma Tablo 1'de özetlenmiştir.

Rastlantı ile saptanan adrenal kitlelere yaklaşımda cevaplanması gereken sorular (1) kitlenin malignite potansiyeli olup olmadığı ve (2) kitlenin fazla hormon üretimi ile karakterize bir hastalığı neden olup olmadığıdır.

Tablo 1. Rastlantisal adrenal kitle ile başvuran hastaların dağılımı-DEÜTF verileri.

	Radyoloji ve HP (n=376) (%)		Hormonal (n=343) (%)
Adrenal Adenom	85.6	Non-fonksiyone adenom	73.5
ACC	0.26	Subklinik CS	12.0
Malign Feokromositoma	0.79	Feokromositoma	5.2
Benign Feokromositoma	4.5	Cushing Sendromu	4.4
Adrenal Kist	3.0	PHA	4.4
Adrenal Myelolipoma	2.1		
Adrenal Metastaz	3.7		

HP; histopatoloji, ACC; adrenokortikal karsinom, CS; Cushing Sendromu, PHA; Primer Hiperaldosteronizm, DEÜTF; Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı.

- Rastlantı ile saptanan adrenal kiteli insanlarda en sık rastlanan lezyon benign, fonksiyon göstermeyen adenomlardır.

Ayırıcı Tanı

a) Malignite potansiyelinin değerlendirilmesi

Hormon aktif (fonksiyonel) malign tümörlere ait spesifik belirti ve bulgular dışında adrenal insidentalomaya özel olan ve malign adrenal kitle tanısına katkıda bulunan fizik muayene bulgusu yoktur. Tümörün boyut artışı ile ilgili olarak karın ağrısı, şişkinlik, yan ağrısı malign tümörlerlerde görülebilir. Adrenal insidentalomalarda malign potansiyelin değerlendirilmesinde en önemli yöntem radyolojik testlerdir. Ultrasonografinin, adrenal lezyonun değerlendirilmesinde tek başına yeri yoktur.

(i) Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme lezyonun yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir. Adrenal *adenomların* büyük bir kısmında (%70) yağ içeriği çok yüksektir. Malign adrenal lezyonların ise neredeyse tamamında yağ içeriği gözlenmez. Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde 'radiodensity' veya BT atenüasyon derecesi olarak adlandırılan ve Hounsfield Ünitesi (HU) olarak birimlendirilen ölçüm metodu ayırıcı tanı için önemli avantajlar sunmaktadır. Kontrastsız görüntülemelerde atenüasyonun ≤ 10 HU olarak saptanması lezyonun benign olma olasılığını oldukça arttırmaktadır (duyarlılık $> \%90$, özgüllük $\%50-100$). Adrenal adenomların $\%30$ 'unda ve malign lezyonlarda ise yağ içeriği düşük olduğu için atenüasyon > 10 HU'dur. Bu durumda ileri görüntüleme testlerinin uygulanması gerekebilir. Kontrastlı BT görüntülemelerinde kontrast sonrası 10–15. dk. görüntülerde hızlı kontrast kaybı (washout), benign lezyonların saptanması için önemli bir göstergedir. Hesaplanmasında kontrast öncesi ve sonrası atenüasyonların kullanıldığı rölatif washout oranının (RPW) $> \%40$ saptanması az yağ içeriği olan adenomların ayırt edilmesinde $\%82-97$ duyarlılığa ve $\%92-100$ özgüllüğe sahiptir. Manyetik rezonans inceleme adrenal lezyonların değerlendirilmesinde BT kadar etkindir. Manyetik rezonans görüntüleme sırasında elde edilen 'chemical shift' görüntülerde adenomların ayırt edilebilmesinin duyarlılığı $\%84-100$, özgüllüğü $\%92-100$ olarak bildirilmiştir. Genel olarak MR görüntülemeler sırasında adenomlar T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiper-veya izointens olarak izlenirler.

Güncel bilgilerin ışığında rastlantı ile saptanan adrenal kitlenin radyolojik değerlendirmesinde BT ile MR arasında tercih yapılabilmesini sağlayabilecek net veriler bulunmamaktadır. Erişim kolaylığı, düşük maliyeti ve kısa tetkik süresi nedeni ile BT adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk kullanılacak tetkik olarak bir adım öne geçmektedir. Kontrastlı ve/veya kontrastsız BT inceleme sonrasında yağ içeriği düşük adrenal lezyon ile uyumlu görüntüler mevcut ise MR görüntüleme ve chemical shift görüntüler ayırıcı tanıda yararlı olacaktır.

(ii) Adrenal Sintigrafisi

Yapılan çalışmalarda adrenal korteks sintigrafisi için başlıca 2 radyonüklid kullanılmıştır. Bunlar, ^{131}I -6-b-iodomethyl-norkolesterol (NP-59) ve ^{75}Se -selenomethyl-19-norkolesterol'dür. Uyumlu sonuç (konkordan sonuç) olarak adlandırılan ve sintigrafide radyolojik görüntüleme ile aynı tarafta artmış aktivite saptanması veya tek taraflı adrenal görüntüleme olması benign kortikal adenom veya nodüler hiperplazi lehine yorumlanmaktadır. Uyumsuz (diskordan) sonuçlar ise,

adrenal kitle tarafından yetersiz uptake veya uptake olmaması durumudur ve adrenokortikal kanser, metastaz, fonksiyon göstermeyen adrenal lezyon veya diğer tümöral lezyonlar lehine yorumlanır. Özgünlük ve duyarlılık ile ilgili %50–100 arasında değişen farklı sonuçlar olsa da bazı koşullarda tanı koydurucu gücü oldukça düşmektedir. Bu durumlar, 20 mm altında tümörler, iyi diferansiye adrenokortikal kanserdeki artmış radyonüklid tutulumunun yanlış tanılara neden olabilmesi, korteks dışı benign tümörlerin düşük tutulum nedeni ile malign olarak yorumlanmasıdır. Ayrıca radyoizotopun zor temin edilmesi ve tetkik sırasındaki görüntülemelerin 5–7 güne kadar uzatılması sintigrafinin kullanılmasını oldukça kısıtlayan faktörlerdir. Güncel yaklaşımda, rastlantısal adrenal kitle değerlendirilmesinde adrenal sintigrafi rutin test yöntemlerinden biri değildir.

(iii) PET görüntüleme

18F-FDG ile yapılan PET görüntülemelerindeki temel kavram, malign lezyonların artmış hücre içi glukoz alımı göstermesi ve bunun saptanmasıdır. FDG alımının değerlendirilmesi kantitatif olarak SUV değerinin saptanması ile ve kalitatif olarak da karaciğer ile kıyaslayarak yapılmaktadır. Güncel veriler, malign lezyonların ayırt edilmesi için duyarlılığın %93–100 ve özgüllüğün %80–100 arasında olduğunu göstermektedir. Görüntülerin BT ile birleştirilip yorumlandığı PET/BT ise literatüre göre %98–100 duyarlılığa ve %92–94 özgüllüğe sahiptir. Nekrotik veya hemorajik malign lezyonların hücre içi glukoz alımının olmaması, küçük boyutlu tümörlerin net değerlendirilememesi (<10 mm), tetkik sırasında yüksek plazma glukoz düzeyi (>140–160 mg/dl), BT görüntülerinin PET görüntüleri ile konsolide edilmesi sırasında doğabilecek topografik hatalar, feokromositoma durumunda hücre içi artmış glukoz alımı kullanımını kısıtlayabilecek faktörlerdir. Malign lezyon potansiyelini yüksek oranda ekarte ettiren SUV oranı (Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax) <1,45–1,60 olarak çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır. Bilgisayarlı tomografi ve/veya MR sonrasında adrenal lezyonların natürü hakkında kuşku sürüyor ve tümör boyutu veya hormonal aktivite bakımından hastada cerrahi endikasyon yok ise oldukça yüksek özgüllüğünden yararlanmak amacı ile 18F-FDG ile PET görüntüleme yapılması güncel yaklaşımda yerini almıştır. Son yıllarda 18F-FDG dışında kullanılacak yeni radyonüklidler geliştirilmektedir. Bunlardan en önemlileri 11C-metomidat ve 123I-iodometomidattır. Özellikle 123I-iodometomidat, 11C-metomidattan farklı olarak, üretimi için merkez yakınında siklotron (radyoizotop üretimi yapan reaktör) gerektirmemesi nedeni ile önümüzdeki dönemde kullanımı uygun olabilecektir.

(iv) Biyopsi

Rutin kullanımda yeri yoktur. Radyolojik değerlendirmeler ile benzer özgüllük ve duyarlılık oranları, bugüne dek literatürde biyopsi ilişkili komplikasyonlar ile ilgili yeterli veri olmaması, pnömotoraks, kanama, pankreatit, enfeksiyon, adrenokortikal karsinom durumunda kanser hücrelerinin ekilme riski, feokromositoma durumunda mortaliteye neden olabilecek katekolamin deşarjı ve/veya kanama riskleri uygulanmasını kısıtlamaktadır. Bilinen adrenal dışı malignitesi olan hastalarda, rastlantı ile adrenal lezyon saptanması ve bu lezyonun radyolojik yöntemler ile güvenli olarak değerlendirilememesi halinde, hastalara gereksiz cerrahi uygulanmasını önlemek amacı ile mutlaka özelleşmiş merkezler tarafından yapılması ve öncesinde feokromositomanın mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir.

Radyolojik testlerde sürrenal adenomların genel özellikleri

- Kontrastsız BT → BT atenüasyon ≤ 10 HU
- Kontrast sonrası BT → rölatif washout oranının (RPW) $> \%40$
- MRG → T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiper-veya izointens
- PET → Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax) $< 1.45-1.60$

b) Hormonal aksın değerlendirilmesi

Hormonal aks değerlendirmesi ile ilgili yapılan dinamik testler kılavuzun **Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal ve Gonadal Aksın Dinamik Testler ile Değerlendirilmesi** bölümünde yer aldığı için, testler ile ilgili ayrıntılı bilgi bu bölümde verilmemektedir.

Rastlantısal adrenal kitle nedeni ile yönlendirilen bir hastadaki hormonal değerlendirme, adrenal bez ilişkili hormon fazlalığı sendromlarından herhangi bir tanesi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları ile başvuran bir hastaya uygulanması gereken temel ve dinamik testleri içermektedir. Görüntüleme yöntemleri sonrasında kitlenin adrenal lipom, myelolipom veya kist ile uyumlu olduğu saptanır ise ve radyolojik kanı net ise bu durumda ileri hormonal değerlendirme zorunlu değildir.

(i) Feokromositoma için tarama testleri

Rastlantısal adrenal kitle nedeni ile başvuran bir hastada eğer hormonal değerlendirme yapılacak ise ilk ekarte edilmesi gereken patolojidir. Hastanın hipertansiyonu olmasa da feokromositoma tanınmalıdır. En uygun tarama testi 24 saatlik idrar örneğinde fraksiyone metanefrinlerin değerlendirilmesidir. Feokromositoma tanısı için bu testin duyarlılığı $\%95-100$ olarak bildirilmektedir. Feokromositoma tanısının dışlanabilmesi için idrar fraksiyone metanefrinlerinin normal saptanması gerekmektedir. Feokromositoma tanısı için ise, fraksiyone metanefrinlerin testin referans aralığının üst limitinden 3–4 kat fazla olması gerekmektedir. İdrar örneklerinde valin mandalik asit veya 5-hidroksi indol asetik asit gibi diğer metabolitlerin düzeylerinin ölçülmesi feokromositoma tanısı için düşük duyarlılık ve özgüllükte olduklarından önerilmemektedir. Böbrek yetmezliği, levodopa, labetalol, trisiklik antidepresanlar, sempatomimetikler gibi ilaçlar, ağır enfeksiyon, akut kardiyovasküler olaylar fraksiyone metanefrin atılımını değiştirebilir ve yanlış tanılara neden olabilirler. Kalsiyum kanal blokerleri, diğer antihipertansif gruplara göre, fraksiyone üriner katekolamin düzeyleri ile daha az etkileşir ve örnek toplanması sırasında güvenle kullanılabilir.

(ii) Cushing Sendromu ve Subklinik Cushing Sendromu için tarama testleri

Cushing Sendromu belirgin klinik özellikler gösterdiği için bu hastaların rastlantısal adrenal kitle ile başvurmaları rutin pratikte sık rastlanmayan bir durumdur. Genellikle, Cushing Sendromu tanısı alan hastalar ileri inceleme sırasında ACTH bağımsız Cushing Sendromu

saptanması halinde adrenal görüntüleme ile değerlendirilmekte ve adrenal lezyon saptanmaktadır. Subklinik Cushing Sendromu, adrenokortikal lezyonu olan bir hastada Cushing Sendromu ilişkili klasik belirti ve bulguların az sayıda ve/veya silik olarak izlenmesi ve laboratuvar testler ile de adrenal bez kaynaklı ılımlı hiperkortizolemi bulgularının saptanmasını ifade eden klinik tanıdır. Rastlantısal adrenal kitle ile başvuran hastalarda en sık rastlanan hormonal bozukluktur. Tanısı için kullanılan kriterler farklılık gösterdiği için adrenal kitle ile değerlendirilen hastalardaki prevalansı %5–20 arasında değişiklik göstermektedir. Ülkemizdeki prevalans 70 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %5,7 ve daha yeni ve 343 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada %12 olarak saptanmıştır. Prevalansının düşük düzeyde olmaması ve obezite, Tip 2 DM, metabolik sendrom, osteoporoz gibi problemler ile ilişkisinin gösterilmiş olması nedeni ile rastlantısal adrenal kitle ile başvuran bir hastada subklinik Cushing Sendromunun taranması gerekmektedir.

Endojen hiperkortizoleminin laboratuvar değerlendirilmesi deksametazon supresyon testi (DST) ile başlamalıdır. Testin biçimi (1 mg, 2 gün 2 mg, 3 mg veya 8 mg) ile ilgili literatürde görüş birliği net olarak oluşmasa da çoğunlukla önerilen yaklaşım gecelik 1 mg DST'nin HPA aks değerlendirilmesinde ilk test olarak kullanılması yönündedir. Test sonrası bakılan kortizol değerinin ne olması gerektiği de diğer bir görüş ayrılığıdır. 2002 yılında, NIH, kortizol seviyesinin tam (yeterli) baskılanma düzeyi için 5 mcg/dl eşik değerini göstermiştir. Fransız Endokrinoloji Birliği ise Subklinik Cushing Sendromu taranması ile ilgili önerilerinde eşik değeri 1,8 mcg/dl'ye çekerek, yanlış pozitif tanı olasılığını arttırmıştır. Amerika Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerika Endokrin Cerrahlar Birliği'nin ortak önerilerinde ise subklinik Cushing Sendromu için eşik değer 5 mcg/dl olarak bildirilmiştir.

Deksametazon süpresyon test(ler)'i dışında HPA aks ile ilgili diğer göstergeler de (idrar serbest kortizolü, bazal ACTH düzeyi, bazal DHEAS düzeyi ve gece serum kortizol düzeyi) adrenal gland kaynaklı otonom glukokortikoid salgısının varlığını göstermede değişik duyarlılık ve özgüllük oranları ile kullanılabilir. Gece tükürük kortizol düzeylerinin subklinik Cushing Sendromu tanısında güvenle kullanılabileceğine dair henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bazal ACTH ve DHEAS düzeylerinin, örnek çalışılması ile ilgili teknik sorunlar, özellikle DHEAS için geçerli olan yaşlanma ile doğal baskılanma süreci nedeni ile kullanımı sınırlanmaktadır. Ancak, subklinik Cushing Sendromu, ACTH bağımsız bir ılımlı hiperkortizolemi durumunu yansıttığı için, baskılı ACTH düzeyleri (< 10 pg/ml) veya yaş ile uyumsuzluk gösterecek kadar baskılı DHEAS düzeyleri subklinik Cushing Sendromu tanısının doğrulanmasında önem taşımaktadır.

Yakın zamanda yayınlanan İtalyan Endokrinologlar Birliği rastlantısal saptanan adrenal kitle kılavuzu bu konuda makul bir yaklaşım önermektedir. Bu önerilere göre, deksametazon sonrası 1,8 mcg/dl'nin altında saptanan kortizol değerleri için ACTH bağımsız otonom glukokortikoid salgısının ekarte edildiği net olarak ifade edilmelidir. Deksametazon supresyon testinde, kortizol değerinin 5 mcg/dl ve üzerinde saptanan hastalar ise subklinik Cushing Sendromu (veya klinik bulgular belirgin ise Cushing Sendromu) olarak değerlendirilmelidir. Ara değerler hasta bazlı ele alınmalı ve subklinik Cushing Sendromu tanısı için yukarıda sözü edilen testlerden yararlanılmalıdır.

(iii) Primer Hiperaldosteronizm

Kılavuzda Bölüm 5'te tüm ayrıntıları ile tartışılmış olup burada sadece tarama testinin esasları gözden geçirilmiştir.

Rastlantısal adrenal kitle ile başvuran hastalarda eğer hormonal aktivite ile ilgili ileri test yapılacak ise primer hiperaldosteronizm hipertansif veya hipokalemik hastalarda taranması gereken bir durumdur. Tarama testi serum aldosteron düzeyi (ng/dl)/plazma renin aktivitesinin (ng/ml/saat) hesaplanmasıdır. Bu oran 20'nin üstünde ise doğrulama testleri ve alt tiplendirme testlerine ilenlenmesi gerekmektedir. Ayaktan yapılacak ise test öncesinde tuz alımının kısıtlanmaması dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi postür değişikliklerinden de etkilenebileceği için test uygulanır iken bazı kurallara uyulması gerekmektedir. Hasta sabah aç olarak örnekleme için çağrılmalı, yataktan kalktıktan sonra en az yarım saat geçmiş olmalı ve örnekleme hasta en az 15 dakika oturduktan sonra yapılmalıdır. Plazma renin aktivitesi için alınan kan örneğinin soğuk zincir koşullarında taşınması, fazla beklemeden santrifüje edilmesi örnek güvenilirliği için önemlidir. Test öncesi hastaların antihipertansif tedavileri de gözden geçirilmelidir. Spiroolakton, Epleronon ve diüretikler test öncesi 4 hafta kesilmelidir.

Rastlantısal saptanan sürrenal kitlesi olan bir hastada;

- Lezyon net olarak kist veya myelipom ise hormonal değerlendirme *yapılmayabilir*
- Hormonal değerlendirme yapılacak ise *tüm* hastalarda Feokromasitoma ekarte edilmelidir

İzlem ve Cerrahi

Rastlantı ile saptanan adrenal kitlelerin büyük çoğunluğunun benign ve fonksiyon göstermeyen adenomlar olması, hastaların önemli bir bölümünün konservatif izlemine olanak tanımaktadır.

(i) Adrenal lezyonda boyut değişiklikleri, malign transformasyon riski

Adrenal lezyonların radyolojik yöntemler ile yapılan takip çalışmalarının ortak sonucu benign adrenal lezyonların malign transformasyon gösterme olasılığının son derece düşük olması ve izlemde az sayıda vakada anlamlı boyut değişikliği gözlenmesidir. Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında 150 hasta 24 ay (6–159 ay) boyunca BT ile izlenmiş ve adrenal adenomu olan hastaların %17'sinde adenomda boyut artışı saptanmıştır. Hastaların %4,8'inde ise adenomda boyut azalması gözlenmiştir. Literatürde de benzer veriler mevcuttur. Ortalama 4 yıl izlem sonrasında, 10 mm'den fazla boyut artışı veya kontrateral adrenal glandda lezyon saptanması %5–20 olarak bildirilmiştir. Başlangıçta radyolojik olarak benign olduğu düşünülen adrenal kitlenin izlemde malign transformasyon göstermesine ise %0,1'den de düşük oranda rastlanmaktadır.

(ii) Hormon hipersekresyonu gelişme riski

Başlangıçta hormon aktif olmayan bir adrenal adenomun izleminde aşikar hormon hipersekresyonu sendromları olan Cushing Sendromu, Primer hiperaldosteronizm veya Feokromositoma'nın

ortaya çıkma olasılığı son derece düşüktür. Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında 150 hasta 24 ay (6–132 ay) boyunca hormonal açıdan takip edilmiş ve hastaların hiçbirinde aşikar hormon fazlalığı gelişmezken, %6,6'sında subklinik Cushing Sendromu gelişmiştir. Başlangıçta subklinik Cushing Sendromu olan hiçbir hastada da izlemde aşikar Cushing Sendromu ortaya çıkmamıştır.

(iii) İzlem

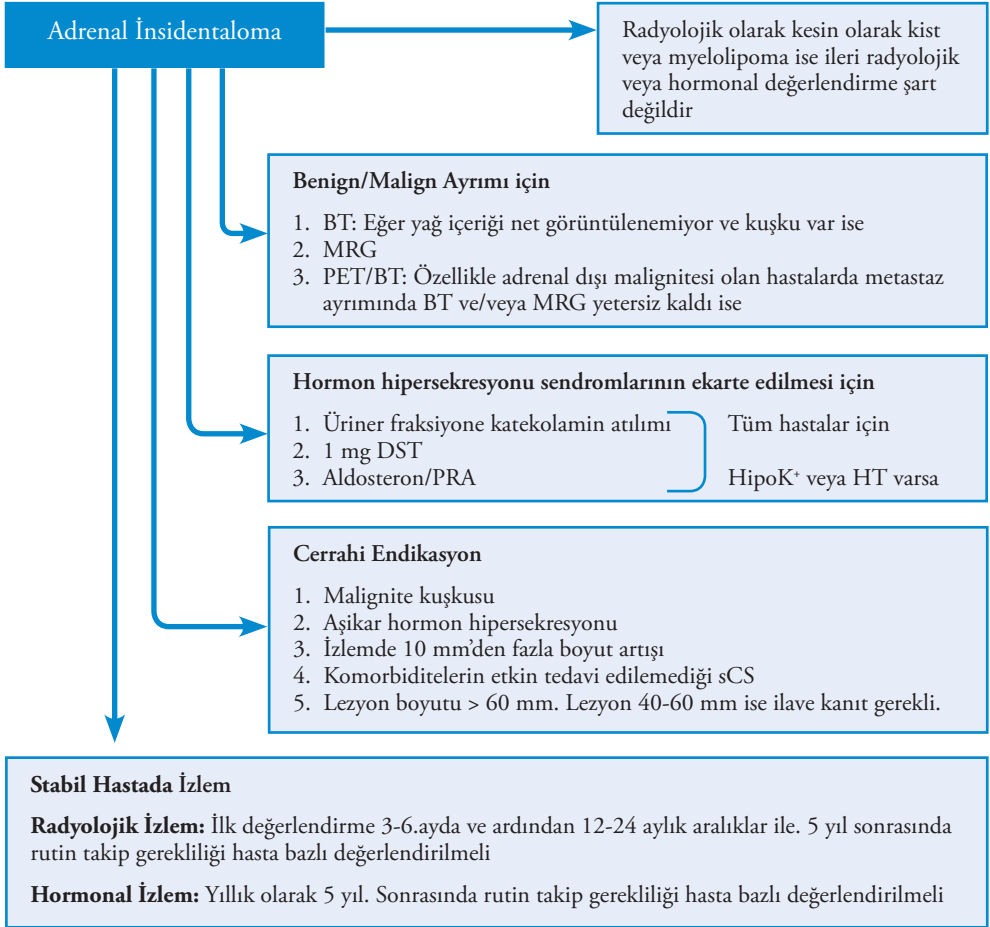
Benign adrenal lezyonların radyolojik ve hormonal izlem sıklığının nasıl olması gerektiği hakkında kesin bir öneri yoktur. Benign görünümlü lezyonların izlemde malign transformasyon gösterme olasılığının, fonksiyon göstermeyen lezyonların da izlemde aşikar fonksiyonel lezyona dönüşme olasılığının son derece düşük olması rutin bir izlem protokolü oluşturma konusunda çekinceler doğmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, tanı anından sonra ilk 3 veya 6. ayda radyolojik değerlendirme yapılması ve stabil bulgular saptanması halinde radyolojik değerlendirmenin 1 veya 2 yılda bir tekrarlanması geçerli bir öneridir. İlk 5 yıl stabil seyreden bir adrenal lezyonun sonrasındaki takip sıklığı net olmamakla beraber rutin yakın takip ihtiyacı yoktur.

Hormonal değerlendirme tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmeler her hastada ayrı ele alınmalıdır. Takipte ortaya çıkabilecek olan tek bozukluk (çok istisnai durumlar dışında) subklinik Cushing Sendromu'dur. Bu nedenle 1 mg DST ile tarama uygun bir yaklaşımdır. Bunun dışında subklinik Cushing Sendromu, feokromositoma veya primer hiperaldosteronizm ile ilişkili spesifik klinik değerlendirme (kan basıncı, VKİ, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk) her vizite yapılmalı ve ileri laboratuvar değerlendirme bundan sonra planlanmalıdır.

Üzerinde görüş birliği olmasa da rastlantısal adrenal kiteli hastaların küçük bir grubunda gerek malign transformasyon, gerekse de subklinik Cushing Sendromu gelişimi riskinin çok düşük olduğunu predikte ettirebilecek ve böylece uzun dönem takibi gereksiz hale getirecek çeşitli kriterler mevcuttur. Bunlar, lezyon boyutunun < 20 mm olması ve atenüasyonun < 10 HU olması; lezyonun kesin olarak kist, lipom veya myelolipom görünümünde olmasıdır.

(iv) Cerrahi

Cerrahi, kuşkulu veya malign radyolojik görünümü olan hastalara, aşikar hormon hipersekresyonu sendromlarında, lezyon boyutunun izlemde 10 mm veya üzerinde arttığı hastalarda, glukokortikoid fazlalığı ile ilişkili komorbiditelerin medikal tedaviyle düzelmediği subklinik Cushing Sendromu olgularında önerilmelidir. Tek başına lezyon boyutunun cerrahi endikasyonu belirlemede gücü sınırlıdır. Konsensus sağlanamasa da uzman görüşleri 60 mm üzerindeki lezyonlar için cerrahinin ön planda tutulması gerektiğini savunmaktadır. Daha küçük lezyonlarda (40–60 mm) ilave kanıtlar ile cerrahi endikasyon kararı netleştirilmelidir. Ülkemizde yapılan çalışmanın sonuçları incelendiğinde lezyon boyutunun 40 mm ve üzerinde olmasının malign adrenal lezyonu (adrenokortikal kanser, metastaz, malign feokromositoma) predikte ettirmesinin duyarlılığı %73,3, özgüllüğü ise %54,8 dir. Benign lezyonların cerrahisinde laparoskopik yöntem tercih edilmelidir. Özellikle, glukokortikoid hipersekresyonu nedeni ile adrenalectomi önerilen hastalarda cerrahi sonrası glukokortikoid replasmanı gereklidir.



Şekil 1. Rastlantısal adrenal kitleye yaklaşım

HASTALAR İÇİN ÖNEMLİ NOKTALAR

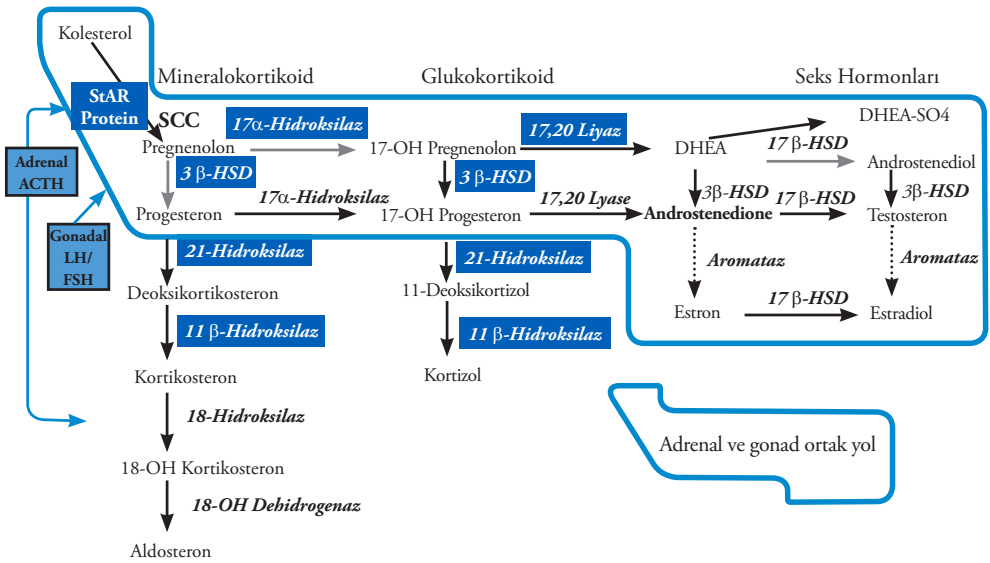
- Böbreküstü bezinde rastlantı ile saptanan kitleler sık görülmekte ve özellikle yaşlanma ile sıklıkları artmaktadır.
- Bu kitleler genellikle (%70-80) herhangi bir cerrahi tedavi gerektirmeyen, iyi huylu ve fazla hormon üretimine neden olmayan kitlelerdir.
- Rutin klinik yaklaşım, radyolojik tetkikler ile iyi huylu/kötü huylu ayrımını yapabilmek ve hormon testleri ile kitle ilişkili fazla hormon salgısı olup olmadığını ortaya koymaktır.
- Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans testleri ile %90 'ın üzerinde bir güçle iyi huylu/kötü huylu ayrımı yapılabilmektedir.
- Cerrahi, kuşkulu kitlelerde, aşırı hormon yapımı ile ilişkili bulgular saptandığında veya kitlenin boyutu izlemede 10 mm'den fazla büyür ise önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice* 2009;15:1–20.
2. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, AME Position Statement on adrenal incidentaloma *European Journal of Endocrinology*(2011)164 851–70.
3. Laurent F, Tenenbaum F, Cazalda M, Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'Endocrinologie* 2008;69:487–500.
4. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Management of the clinically inapparent adrenal mass('Incidentaloma'). *Annals of Internal Medicine* 2003.
5. D. Aron et al. Adrenal Incidentalomas Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 26(2012)69–82.
6. Giorgio Arnaldi Adrenal Incidentaloma Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 26(2012)405–19.
7. Abdurrahman Comlekci, Serkan Yener, Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience *Endocrine* February 2010, Volume 37, Issue 1, pp 40–46.
8. Yener S, Ertilav S, Secil M, Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest* 2010 Jan; 33(1):32–6.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), en sık görülen (klasik tipi; 1:16.000-nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir ve otozomal resesif kalıtılır. Hastalık, kolesterolde kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal süreçte gerekli 5 enzimden birinin eksikliği sonucu meydana gelir (Şekil 1).



Şekil 1. Steroid biyosentez basamakları

Bu 5 enzimde bugüne kadar 100'den fazla mutasyon gösterilmiştir, ancak vakaların %90'ını 10–12 mutasyon oluşturmaktadır (1). Kortizol biyosentezindeki eksiklik (hafif-orta veya ciddi) sonucu ACTH sekresyonu artmakta ve adrenal bezlerin hiperplazisi ve biriken ara ürünlerin (ara hormonların) diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır.

En sık görülen iki enzim eksikliği 21 hidroksilaz (vakaların %90'ı) ve 11 beta hidroksilaz (vakaların %5'i) eksikliğidir, ancak ülkemizde 11 beta hidroksilaz eksikliği daha fazla görülmektedir (2,3). En sık görülen bu iki formda sorumlu olan enzimler sadece adrenal bezlerde eksprese edilirler. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının geri kalanlarını ise daha nadir tipler olan yan zincir klivaj (P450 scc) enzim eksikliği, 17-alfa hidroksilaz ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (1). Bu üç enzim hem adrenal hem de gonadlarda eksprese edildiğinden bunların hastalıklarında hem kortizol hem de testosteron sentezi etkilenir. Sonuçta erkek fetusda yetersiz maskulinizasyon sonucu psödohermafroditizm meydana gelir.

İki KAH nedeni steroidogenetik enzim mutasyonundan kaynaklanmaz: Lipoid adrenal hiperplazi nedeni olan STAR (steroid acute regulatory protein) mutasyonu ve P450 Oksidoreduktaz (POR) eksikliği. KAH'ler arasında en karmaşık olanı POR eksikliğidir, çünkü birden fazla steroidogenetik enzim aktivitesini etkiler, ayrıca endokrin dışı organları (en çok iskelet anomalileri) etkiler ve ilaç metabolizma bozuklukları yapabilir (4). Nadir görülen KAH formları bu bölümün sonunda özetlenmiş olup, bundan sonraki bölümlerde en sık görülen 21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz eksikliği ile ilgili bilgiler daha geniş verilmektedir.

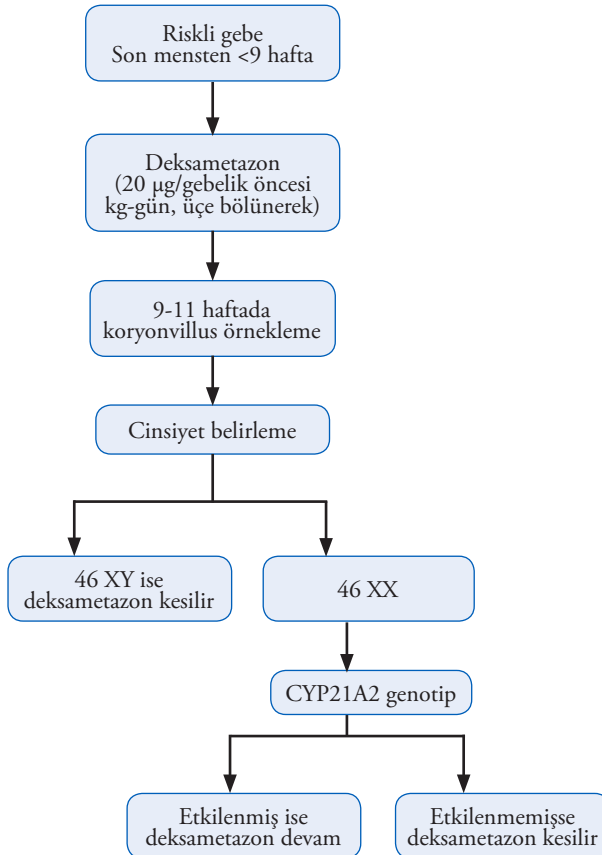
Konjenital adrenal hiperplazi genel olarak klasik ve nonklasik (geç başlangıçlı, NKAH) olarak iki büyük gruba ayrılır (5). Klasik tipte vakalar enzimatik aktivitenin hemen hemen yok olduğu tuz kaybettiren formu ve %1–2 aktivitenin olduğu “basit virilizan” tip olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik tipteki vakaların %75’ini tuz kaybettiren formu oluşturmakta, geri kalanı ise basit virilizan tipi oluşturmaktadır (1,5). Klasik tipte hastalığı olan vakalarda çoğu kez ACTH stimülasyon testine ihtiyaç yoktur ve teşhiste önemli bir hormon olan (bazal) 17-OHP düzeyleri çok yüksektir (> 100 ng/ml, “normal değerler yenidoğan döneminde <10 ng/ml”). ACTH testine 17-OHP cevabı ile fenotip arasında bir ilişki de vardır. ACTH ile poststimülasyon değeri olarak en yüksek 17-OHP değeri (300–1000 ng/ml) tuz kaybettiren formda bulunurken, ılımlı olan (100–300 ng/ml) cevaplar basit virilizan formda, NKAH’da ise 15–100 ng/ml arasındadır. Aldosteron eksikliği “tuz kaybettiren formda” olmasına rağmen 21 hidroksilaz eksikliğinin tüm formlarında subklinik aldosteron eksikliği vardır, bu durum en iyi “aldosteron/plazma renin aktivitesi (PRA)” oranı ile değerlendirilebilir, fenotip ne kadar ağır ise bu oran azalır. Son zamanlarda klasik KAH’ı kesin sınırlarla ayırmak yerine bunun bir bütün olduğu ve az veya çok hastalarda mineralokortikoid ihtiyacı olduğu vurgulanmaktadır. Artan ara ürünler ve en çok da 17-OHP mineralokortikoid antagonisti olarak davranarak hipoaldosteronizmi ağırlaştırır. Mineralokortikoid sensitivitesi kişiler arasında değişkenlik gösterir ve zamanla mineralokortikoid ihtiyacı azalabilir, bu nedenle hastalar periyodik olarak (özellikle adolesan dönemi sonrasında) kontrol edilmelidir.

Tuz kaybettiren formunda vakalar hayatın ilk haftasında ciddi aldosteron eksikliğine bağlı olarak hipotansiyon, hiponatremi, bulantı-kusma, dehidrasyon ve genel durum bozukluğu ile tanınır. Kız çocuklarında eksternal genitalyanın virilizasyonu da tanıdan şüphelenmekte yardımcıdır. Kızlarda karyotip 46 XX’dir, bununla birlikte fetal hayattan itibaren artmış adrenal androjenler genital derideki reseptörlerle ilişkiye girdiğinden gelişmekte olan eksternal genitalyada değişiklikler yapar; klitoral büyüme, labiaların birleşme eğilim/birleşmesi, uretral/vaginal açıklık değişiklikleri görülmektedir. Kızlarda (testikuler sertoli hücreleri olmadığından ve anti-mülleryan hormon üretmediğinden) uterus-fallop tüpleri-overler normal gelişir çünkü mülleryan yapılar regrese olmaz ve kız çocuklar normal iç genital organlara sahip olur. Erkek çocuklarda dış genitallerde anormallik olmayacağı için bu vakalarda klasik tipte KAH tanısı kızlara göre daha güç konmaktadır. Virilizmin ciddiyeti tuz kaybettiren ve basit virilizan tiplerde fark etmeyebilir. Erkeklerde androjen fazlalığı semptomları görülmez, bazı vakalarda genital bölgenin hiperpigmentasyonu olabilir ama normal skrotum, testisler ve Wolfian yapılar vardır. Klasik tipte KAH’a çoğunlukla yenidoğan veya çocukluk döneminde tanı konur ve erişkin yaşlarda tanı almış olarak kliniğe başvurular.

Klasik tipte hastalık taşıma ihtimali yüksek fetuslarda intrauterin tedavi başlanmalıdır. Bu bir anlamda klasik tipte KAH bulunan bir gebenin tedavisi anlamına gelmektedir (6,7). Klasik tipte KAH bulunan vakalar gebe kalırsa gebelik öncesi glukokortikoid (hidrokortizon veya predni-

zolon) ve mineralokortikoid dozuna devam edilmeli, adrenal yetmezlik belirtileri halinde doz artırılmalıdır. Dekسامetazon gibi plasentayı geçen ilaçlar “fetusta muhtemel konjenital hiperplazi bulunması” ve “dişi fetusu androjenlerden koruma” gibi bir amaç yok ise gebede önerilmemektedir. Tanıda amniosentez yerine (moleküler genotip analizi de yaparak) koryonik villus örnekleme önerilir. Amniosentez 12–13. haftalarda yapılırken koryonik villus örnekleme 8–9. haftalarda yapılır. Bir diğer yöntem maternal kandan fetal cinsiyet belirleme (fetal Y kromozom DNA’sı) yöntemi de prenatal tedavi için kullanılabilecek yöntemdir.

Prenatal tedavi 8. Haftadan (mümkünse 6. haftadan) önce (adrenal androjen sekresyonu başlamadan ve dolayısı ile eksternal genitalyanın virilizasyonundan önce) başlanmalıdır. Prenatal tedavi amacı ile deksametazon kullanılır, çünkü kortizol bağlayıcı proteine minimal bağlanır, ayrıca plasental 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin inaktivasyonundan kurtulur. Daha önce etkilenmiş aile bireyi bulunan durumlarda prenatal tedavi başlanır. Prenatal tedavi aslında kör bir tedavidir çünkü fetal cinsiyet henüz bilinmemektedir. Daha sonra karyotipe göre erkek olduğu anlaşılırsa veya DNA incelemesine göre etkilenmemiş dişi fetus olduğu anlaşılırsa tedavi



Şekil 2. Prenatal tedavi prensipleri.

kesilir. Deksa-metazon gebelik anlaşılmıca hemen ve son mensten 9 hafta geçmeden (gebelik öncesi kiloya göre 20 mcg/kg/gün) 3 eşit dozda verilir, 9–11. haftalarda koryon villus örnekleme yapı-lır. Prenatal tedavi rutin bir tedavi şekli değildir, daha önce klasik tipte hastalığı olan çocuk doğuran kadınlarda yapılmalıdır, aksi halde her KAH olan gebeye rutin önerilmez. Özellikle partnerinde ciddi mutaston bulunmayan annelerin gebeliklerinde prenatal tedaviye gerek yoktur, çünkü bu annelerin klasik tipte hastalığa sahip çocuk doğurma durumu yoktur. Prenatal tedavi yaklaşımı şekil 2’de sunulmuştur.

Çocukluk Çağı Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavi Prensipleri

Bu vakalar hemen daima pediatrik endokrinologlar tarafından tedavi edildiğinden erişkin en-dokrinolojisi alanına girmemektedir. Bu nedenle tedavi prensiplerinden kısaca bahsedilecektir. Erkeklerde basit virilizan ve NKAH ayırımı klinik olarak her zaman kolay olmayabilir, ACTH testi ve genetik analiz bu farkı ortaya çıkarır. Erkeklerde sadece skrotal hiperpigmentasyon ve penil büyüklük olabilir. Klasik tipte KAH’dan şüphe edilen erkeklerde 17-OHP, androstenedion, PRA ölçümleri gereklidir. Klasik KAH olan kızlarda yetersiz meme gelişimi olabilir, sebebi an-tenatal hayatta aşırı androjene maruz kalmadır. Her iki cinsten de bazen androjenlerin östrojene aromatisasyonu sonucu LH sekresyonu baskılanır ve “hipogonadotropik hipogonadizm” tablosu olabilir. Bu durum ayırcı tanıda karşılıklıklara yol açabilir. Kadınlara göre erkeklerde reproduktif fonksiyonlar daha iyidir, erkeklerde adolesan çağdan itibaren “testikuler rest tumorler” ola-bilir. Bu tümörler adrenal gland etrafından başlayarak embriyonal yol dolayısı ile çölyak plexus, ligaman, testis (over), spermatik kord da olabilir. Genellikle benign tümörlerdir ve orşiektomi genellikle gerekmez, deksametazona cevap verebilirler.

Çocuklarda hidrokortizon ve 9-alfa fludrokortizol tuz kaybettiren formda tercih edilen preparat-larıdır. Genel olarak glukokortikoidlerin eşdeğerliliği (mg bazında) anti-enflamatuar etkinlikleri bakımındandır, androjen supresyonu, büyüme, mineralokortikoid etkinlikleri bakımından de-ğildir. Dolayısı ile klasik glukokortikoid eşdeğerlik tablolarını biyolojik etkinlik yönünden “her anlamda eşdeğer” olarak anlamamalıyız. 20 mg hidrokortizon 0,05–0,1 mg fludrokortizon akti-vitesi göstermektedir, 0,1 mg fludrokortizon da 1,5 mg hidrokortizon aktivitesi göstermektedir ve bu dozlar çocuklarda önemli olabilir. Büyüme üzerine daha fazla olumsuz etkisi nedeniyle prednisolon ve deksametazon gibi uzun etkili glukokortikoidler çocukluk çağında daha az tercih edilir. Doz titrasyonunda büyüme gelişmenin yanında Cushingoid semptomların gelişip gelişme-diği klinik olarak çok önemlidir. Hormonal olarak ise 17-OHP’nun normalleştirilmesi hedeflen-memeli (aşırı doza neden oluyor), sabah 17-OHP düzeyleri normalin üst sınırı ile 3–4 misli yük-sekli arası hedeflenmeli, buna karşılık testosteron kızlarda bütün yaş grupları için ve prepubertal erkeklerde normalde tutulmaya çalışılmalıdır. Androstenedion da testosteron gibi normale yakın olması doz titrasyonu bakımından önemlidir. Erkeklerde testosteron adrenal androjen aktivitesi ola-rak görülemez çünkü testislerden fazlasıyla yapılmaktadır. Pubertal erkeklerde LH-FSH-testoste-ron tedavinin etkinliğini göstermesi bakımından önemlidir, çünkü artan androjenler aromatize olarak östrojene döner ve bu durum bazı vakalarda “hipogonadotropik hipogonadizm” tablosuna yol açabilir. Mineralokortikoid dozunda ise hastanın kan basıncı, renin, sodyum ve potasyum düzeyleri yol göstericidir. Çocuklarda tedavinin ana prensipleri bu şekildedir ancak, bu vakaları erişkin değil pediatrik endokrinolog takip etmelidir.

Geçiş Dönemi

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 bugüne 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 çözümlidir. Adolesan-erişkin geçiş döneminde pediatrik endokrinolog, erişkin endokrinolog, jinekolog ve ürolog birlikte görev yapmalıdır. Geçiş döneminde büyüme ve gelişme odaklı tedavi yerini uzun dönem riskler, obezite, kemik sağlığı, kan basıncı, cinsel hayat ve fertilite konuları almaktadır (8).

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 cinste 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 (9). 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.

Erişkin KAH vakalarında medikal tedavinin amacı uygun kortizol verilmesi, mineralokortikoid verilmesi, fertilitenin korunması ve steroid yan etkilerinden kaçınılmasıdır. Hastalar adrenal yetmezlik bulguları/Cushing bulguları olmadan doz ayarlanmalı, hirsutizm gibi semptomlar yönünden kontrol altında tutulmalıdır, bu amaçla gereken vakalara anti-androjen, oral kontraseptif verilebilir. Steroidlerin androjen baskılayıcı dozları kullanıldığında Cushingoid tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle steroid yanında ilave anti-androjen vermek (gebelik planlayanlar hariç) tercih edilebilecek bir tedavi şeklidir. KAH vakalarında nadiren bilateral adrenalectomiye başvurulur; bunun en önemli endikasyonları medikal tedavilerle kontrol altına alınamayan infertilite, virilizasyon ve obezitedir.

KAH bulunan erişkin kadınlarda fertilite probleminin nedenleri adrenal androjen ve progesteron yüksekliği, ovaryan hiperandrojenemi, adrenal androjenlerin aşırı aromatisasyonu ve artmış progesteron sekresyonu ve bunların FSH/LH ile etkileşimidir. Pek çok hormonal etkilenimden dolayı menstrual siklusun düzeni iyi bir terapötik kontrol demektir.

Erişkin erkeklerde fertilitede 2 tip problem vardır: adrenal steroid aşırı yapımı, yani androjen ve testosteronun hipofizer düzeyde FSH/LH üretimi ile reaksiyona girmesi sonucu gonadotropin eksikliğine yol açması (daha önce belirtildiği gibi hipogonadotropik hipogonadizmi taklit eder) ve adrenal rest tümörlerin yarattığı sorunlar. Adrenal rest tümörler genellikle glukokortikoid tedavi ile küçülür, genellikle bilateraldir, belirli aralıklarla testis USG yapılmalıdır. Steroidlerle küçülme-yenlerde cerrahi düşünülebilir ama testis fonksiyonlarını daha da bozabilir.

17 Alfa Hidroksilaz Eksikliği

17-alfa hidroksilaz eksikliğinde, steroid biyosentezinde 17 hidroksilaz dışı yolların izlenmesi sonucu mineralokortikoid yolda aşırı yapım, sex steroidleri ve kortizol sentezinde azalma (enzim aktivitesindeki kısıtlılığa bağlı olarak) veya hiç sentezlememe olacaktır. Sonuçta hipertansiyon, hipokalemi ve primer amenore olur. Sekonder sex karakterlerinin gelişmesi için P450 c17'nin en az %25 katalitik aktivitesini koruması lazım. Bu enzim eksikliğinde yüksek progesteron düzeyleri hastalık için bir markerdir. 17 alfa hidroksilaz eksikliği olan erkeklerde seksüel gelişim anomalisi, XX fetuslarda primer amenore ve sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi vardır. Çoğu vaka 46, XY karyotipidir ama 46 XX vakalar da vardır. Tedavide deksametazon, spironolakton, fenotipik kızlara östrojen replasmanı, gerekirse vaginoplasti, genotipik erkeklerle gonadektomi yapılmalıdır. Her iki cinstede mineralokortikoid prekursorlerinin fazlalığına bağlı olarak hipertansiyon ve hipokalemi alkaloz vardır (10,11).

3 Beta HSD Eksikliği

Bu enzim adrenal ve gonadlarda temel steroid hormonların sentezi için gerekli enzimdir. Her iki cinside etkileyen nadir, OR hastalığıdır, ciddi tuz kaybettiren formundan tuz kaybettirmeyen forma kadar değişebilir. Tip 1 enzim plasenta, meme, deri gibi dokularda yaygın olarak bulunurken, tip 2 enzim adrenal, testis ve overlerde bulunur. Tip 1 enzim plasental progesteron sentezi için gereklidir, eksikliği bugüne kadar gösterilmemiştir, muhtemelen eksik vakalar spontan abortus olmaktadır. Klinik spektrumu ciddi tuz kaybından (ambigus genitali +/-) tuz kaybettirmeyip ambigus genitalia veya prematur pubarj-hirsutizme kadar değişir. Erkeklerde yetersiz virilizasyon, mikropenis ve hipospadias olurken kızlarda normal genitalia veya artan DHEAS'ını testosterona dönmesi sonucu klitoromegali olabilir (12). Prematur pubarj, hirsutizm, akne, klitoromegali, ileri kemik yaşı bulguları olup 21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz eksiklikleri ekarte edilen vakalarda bakılmalıdır.

Konjenital Lipoid Hiperplazi

Adrenal ve gonadal hormonların sentezlenemediği, kolesterol esterlerinin birikimine yol açan en ciddi formdur. Hayatın ilk aylarında ciddi tuz kaybı yanında genetik sex ne olursa olsun vakalar dışı eksternal genitalyaya sahiptir. Lipoid adrenal hiperplazide sTAR proteininde mutasyon vardır, tuz kaybı ve erkek fetusta seksüel gelişim anomalileri vardır. XX karyotipi vakalarında de iç ve dış genitaler female'dir (13). sTAR proteini, kolesterolün P450 scc enzimi ile pregnanolo-na döndüğü yer olan mitokondriye taşır, adrenal ve gonadlarda bulunurken plasentada olmaz. P450 scc'de lipoid hiperplaziye yol açan bir hastalık olmasına rağmen vakaların çoğunda sTAR

protein eksiktir. sTAR proteininde bozukluğa yol açan sTAR geninde 40'dan fazla mutasyon gösterilmiştir. Klasik tipte vakalar olmakla birlikte az sayıda hastada nonklasik tip (en sık R188C mutasyonu) de gösterilmiştir ve bunlarda %10–20 enzim aktivitesi vardır. Nonklasik vakalar ilerleyen yaşlarda non-otoimmün adrenal yetmezlik ve hipergonadotropik hipogonadizm göstermektedirler. Ürdün-Hindistan ve Pakistan'dan vakalar bildirilmiştir.

Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

Non-klasik konjenital 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 vermediğinden tanınması daha ileri yaşlarda olmaktadır. Klasik tipteki hastalığın aksine bu vakalarda enzim aktivitesi %30–50 oranlarında korunmuştur, bu nedenle glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği göstermezler. Hastalığın prevalansı hiperandrojenemik hastalar içerisinde %2–8 kadardır (14,15). En sık belirtileri akne, oligomenore, hirsutizmdir, adrenal insidentolomaların etiolojisinde de yer alırlar. Klinik bulguları açısından diğer hiperandrojenemik hastalardan ayırımını sağlayan spesifik bir bulgusu yoktur.

21 hidroksilaz eksikliğinde hormonal tanı için menstruel siklusun folliküler fazında serum 17-OHP düzeyine bakılır. Bu değer <1,7–2 ng/ml ise %90–95 olasılıkla hastalık yoktur, 17-OHP düzeyi (bazal veya ACTH testine pik cevap olarak) > 10 ng/ml ise hormonal olarak 21 hidroksilaz enzim eksikliği tanısı konur (14–16). Tanı genetik test ile konfirme edilmelidir. Hiperandrojenemik her hastada rutin ACTH testi yapma konsensusu yoktur ve günümüzde bazal 17-OHP ile tarama en sık tercih edilen yöntemdir. Bazal 17-OHP düzeyi > 10 ng/ml olan vakalarda ACTH testi yapmaya gerek yoktur.

11 beta hidroksilaz eksikliği tanısında ise bazal veya ACTH testine pik 11 deoksikortizol cevabının 12 ng/ml'nin üzerinde olması tanı koydurur (2,3). 21 hidroksilaz eksikliği kliniği hipertansiyon ve hipokalemi dışında 11 beta hidroksilaz eksikliğine benzer. 11 beta hidroksilaz eksikliğinde %35 vakada HT ve hipokalemi olmayabilir.

21 hidroksilaz eksikliği gösteren NKAH vakalarında CYP21 geninde 2 allelde mutasyon taşırlar, çoğu homozigottur, bir kısmı compound heterozigottur (her bir allelde iki veya daha fazla farklı mutasyonun bulunmasıdır; hastalık ciddiyeti daha büyük residual aktivite gösteren mutasyonun çeşidine bağlıdır). Ülkemiz de dahil olmak üzere pek çok vakada V281L “missense mutasyon” bulunur (14). Farklı çalışmalarda NKAH vakalarının %27–76 kadarı bir allelde ciddi mutasyon (diğerinde hafif mutasyon ki bu birliktelik kombine heterozigot olarak adlandırılır) taşımakta ki bu mutasyon 2 allelde de olsa klasik tipte KAH'ye yol açacaktır (ciddi mutasyon çoğu zaman simple virilizan veya tuz kaybettiren forma yol açabilecek mutasyonlardan bir tanesidir). Bu vakalar partnerlerinin de ciddi mutasyon taşıması halinde klasik tipte hastalık bulunan fetusa sahip olabilirler (5, 17).

Non-klasik adrenal hiperplazi vakalarına adrenal yetmezlik yönünden rutin steroid tedavi gereği yoktur. Özellikle glukokortikoid tedavi planlanırken adrenal yetmezliğe yol açma, Cushing tablosuna yol açma yönünden kar-zarar hesabı yapılmalıdır. Tedavi semptomlara göre olmalıdır, asemptomatik hastada sadece hormonal değişiklikler için tedavi yapılmaz (7). 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.

NKAH'da subfertilitenin sebepleri; artan androjenler, bunların aromatize olması ile östrojene dönme, bunun sürekli negatif feed-back yapması ve gonadotropin sekresyonunun bozması, progesteronun yüksekliği ile GnRH sekresyonunun bozulmasıdır. 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 kadınlarda 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 yatrogenik Cushing ile sekonder olarak adrenal bezlerin hipofonksiyonu riski doğmaktadır.

Tedavinin monitorizasyonunda DHEAS kolayca suprese olduğundan yeri yoktur. Monitorizasyonda testosteron ve androstenedion önemli. Yine NKAH'da (21 hidroksilaz eksikliğinde) generalize bir adrenokortikal hiperaktivite vardır ve bu da bazal ve stimule 11-deoksikortizol düzeyini artırabilmektedir. Bu kortizol prekürsörünün artmış olması da bu vakalarda neden kortizol eksikliği olmadığının bir göstergesidir.

NKAH'da infertilite klasik tip gibi değildir. Özellikle infertilitesi, ovulasyon problemi olan vakalarda ACTH ve dolayısı ile adrenal androjenleri ve progesteronu kontrol altına alma amacı ile deksametazon kullanılabilir, burada gūnaşırı deksametazon kullanımı dahi etkili olmuştur. Gebe kalınca (fetal koruma amacı olmadıkça deksametazon verilmemeli/devam edilmemelidir) ilaç kesilebileceği gibi ortalama 20–30 mg hidrokortizona devamı öneren çalışmalar da vardır, devam edenlerde abortusun 4 misli daha az olduğu bildirilmiştir (18). Infertil NKAH vakalarında genellikle sabah olmak üzere 0,25–0,5 mg deksametazon gerekir. NCAH erkeklerinde adrenal rest tumor ve/veya oligospermi varlığında steroid tedavisi gerekir.

Non-klasik tipte hastalığı bulunan anne adaylarının gebe kalması halinde “diş fetus koruma” amaçlı prenatal tedavi gerekip gerekmediği tartışmalı bir konudur. Non-klasik hastalığı bulunan vakaların %60 kadarında en az bir ciddi mutasyon olduğu gösterilmiştir, partnerinde de ciddi mutasyon olması halinde bu çiftin klasik tipte hastalığa sahip çocukları olabilecektir. Bu nedenle ciddi mutasyon taşıyan anne adaylarının eşleri de genotip yönünden incelenmelidir. Daha önce klasik tipte hastalığı olan bebek doğuran annede prenatal tedavi başlanmalı ve karyotip analizine göre karar verilmelidir. Ancak genetik durumu bilinmeyen NKAH tanısı olan anne ve genetik durumu bilinmeyen baba varlığında prenatal deksametazon tedavisi önerilmemektedir. Bunun nedeni; hastalık otozomal resesif olduğu için, bu gebenin KAH'lı bebek sahibi olma ihtimali 1/4 olacak, ayrıca 1/2 fetus erkek olacağından ($1/4 \times 1/2 = 1/8$ ihtimalle hasta diş fetus olacak), bu durumda 7/8 fetus gereksiz yere tedavi edilmiş olacaktır. 7/8 fetusda hastalığın çıkma olasılığı olmadığından (ambigus genitale riski olmadığından) ve NKAH'lı bir annenin klasik tipte KAH'lı bebek doğurma oranı %2,5 olarak gösterildiğinden, genetik durumu bilinmeyen annelerin fetusları için, daha önce KAH'lı bir çocuk doğurmadıysa deksametazon rutin önerilmemektedir.

HASTAYA NOTLAR

- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) genetik bir hastalıktır.
- Klasik başlangıçlı (erken dönemde, başka bir ifade ile yenidoğan döneminden itibaren) ve geç başlangıçlı (belirtileri ergenlik döneminde ortaya çıkan) olarak iki tipi vardır.
- Klasik tip daha ciddi bir hastalıktır.
- Klasik tip kız çocuklarında cinsel gelişim bozukluğu şeklinde kendini gösterir. Erkek bebeklerde ise ilk anda tanımak daha zordur. Erkek çocuklar 5-10 yaş arasında erken ergenliğe girerek de tanınırlar.
- Klasik tip yenidoğan döneminde her iki cinste de tuz kaybının yol açtığı bir şok tablosu ile de ortaya çıkabilir.
- Geç başlangıçlı tip kızlarda ergenlikle birlikte tüylenme ve adet düzensizliğine yol açar. Toplumda daha çok bilinen “polikistik over hastalığına” benzer.
- Geç başlangıçlı tip erkeklerde belirgin klinik bozukluk göstermez, bazen infertilite sebebi aranırken tespit edilebilir.
- Bu hastalığın tedavisi hastanın yaşına bağlı olarak çocuk veya erişkin endokrinoloji uzmanı tarafından yapılır.

Kaynaklar

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349:776–782, 2003.
2. Sahin Y, Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 137:670–674, 1997.
3. Kelestimur F, Şahin Y, Ayata D, Tutuş A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol* 45:381–384, 1996.
4. Fukami M, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: rare congenital disorder leading to skeletal malformations and steroidogenic defects. *Pediatr Int* 56:805–808, 2014.
5. Auchus RJ. The classic and non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Pract* 21:383–389, 2015.
6. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Prac Res Clin Endoc Metab* 2015(In pres).
7. Reisch N. Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Best Prac Res Clin Endoc Metab* 29:33–45, 2015.
8. Reisch N, Weibke A, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Pediatr* 76:73–85, 2011.
9. van der Grinten HLC, Stikkelbroeck NMML, Otten BJ et al. Congenital adrenal hyperplasia — Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther* 132:1–14, 2011.
10. Şimşek Y, Polat S, Riepe FG, ve ark 17-alfa hidroksilaz eksikliği: primer amenore ve hipertansiyonla seyreden nadir bir olgu. *Türk JEM* 18:137–139, 2014.
11. Li H, Qiao J, Guo H 17 alpha hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol Endocrinol* 26:521–523–2010.
12. Mermejo LM, Elias LL, Mauri S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1287–1293, 2005.
13. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 20:1–7, 2015.
14. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M et al. The prevalence of non-classical adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 26:139–143, 2010.
15. Moran C, Azziz R, Carmina E et al 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 183:1468–1474, 2000.
16. Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 10:469–485, 2004.
17. Bidet M, Bellanne-Chancelot C, Galand-Portier MB et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1570–1578, 2009.
18. Reichman DE, White PC, New MI et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 101:310–309, 2014.

PRİMER ADRENAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI)

Giriş

Kronik primer adrenal yetmezlik (Addison Hastalığı) ilk kez 1855 yılında Thomas Addison tarafından tarif edilmiştir. Hastalığın yaygınlığı batı ülkelerinde milyonda 35–144 olarak bildirilmektedir (1, 2). Thomas Addison hastalığı tarif ettiğinde en sık neden tüberküloz iken, günümüzde otoimmünite hastalığının en sık nedenidir. Primer adrenal yetmezlik (PAY) nedenleri tablo 1’de gösterilmiştir. Otoimmün adrenal yetmezlikte, hem hümmoral hem de hücre aracılı immün mekanizmalar ile adrenal korteks harabiyeti görülmektedir. İmmün mekanizma çoğu kez adrenal bezlerle birlikte diğer endokrin bezlere de karşı aktive olur (poliglandüler otoimmün sendromlar). Bununla birlikte, başka bir otoimmün hastalığı bulunan kişilerde adrenal yetmezlik nadir görülür. Poliglandüler sendromların bir parçası olarak adrenal yetmezlik kadınlarda daha sık görülür. İzole otoimmün adrenal yetmezlik ise genç erkeklerde daha sıktır. Streoid sentezinde rol alan enzimlere karşı gelişen antikorlar (en sık 21 hidroksilaz) genellikle adrenal bezin üç histolojik katmanını da etkiler. Bu antikorlar hastaların %86’sında saptanabilir. İnfeksiyöz nedenler içinde tüberküloz hala gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde önemini korumaktadır. Yaygın tüberküloz saptanan vakaların %10’unda adrenal yetmezlik gelişebilir. Bu hastaların %50’sinde direk grafilerde, sürrenal bölgede kalsifikasyonlar görülebilir. Tüberküloza bağlı gelişen adrenal yetmezlikte, sürrenal bezler adrenal BT ve MR’ da büyük ve kalsifiye görülür.

Tablo 1. Primer adrenal yetmezlik nedenleri

Otoimmün

- Sporodik
- Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1(OPS tip1): Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, mukokütanöz kandidiazis, primer gonadal yetmezlik, malabsorbsiyon
- Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2 (OPS tip 2, Schmidt sendromu): Addison hastalığı otoimmün tiroid hastalıkları, primer gonodal yetmezlik, hipoparatiroidizm, tip 1 diabetes mellitus

İnfeksiyonlar

- Tüberküloz
- Yaygın mantar enfeksiyonları
- HIV
- Sifilis

Metastatik tümörler (Akciğer, meme, gastro-intestinal, vb.)

Bilateral adrenal kanama (meningokoksempis, anti-koagulan kullanımı)

İlaçlar; aminoglutatamide, etomidate, ketakonazol, metyropone, mitotone) rifampin, flukanazole, fenitoin, barbituratlar (adrenal rezervi kısıtlı kişilerde)

İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz)

Adrenolökodistrofi

ACTH direnç sendromları

Konjenital adrenal hipoplazi

Bilateraladrenalektomi

Tanı

Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni olan otoimmün adrenal yetmezlikte tablo yıllar içinde yavaş ilerlemektedir. Adrenal antikorları pozitif ancak adrenal yetmezlik bulgusu olmayan hastalar 3–5 yıl süreyle izlendiğinde, adrenal yetmezliğe gidişte 4 dönem olduğu gözlenmiştir (3).

Dönem I: Yüksek renin aktivitesi ve normal veya düşük aldosteron

Dönem 2: ACTH uyarısına bozulmuş kortizol yanıtı

Dönem 3: Normal serum kortizol düzeyi ile birlikte artmış sabah ACTH düzeyi

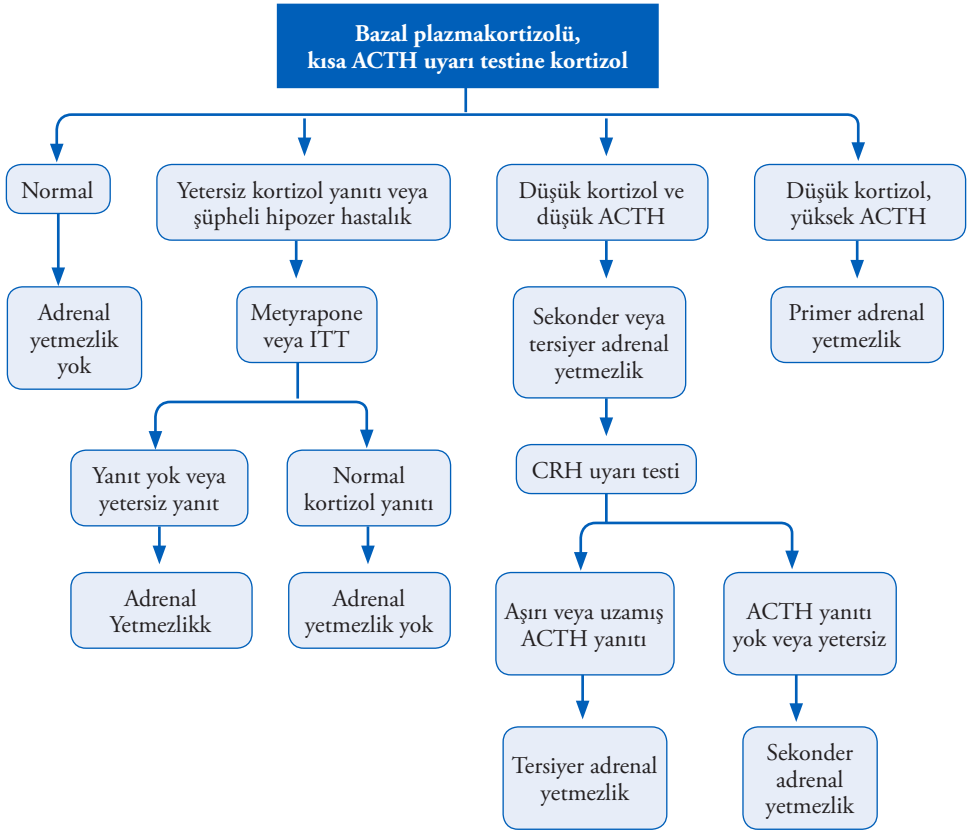
Dönem 4: Düşük sabah kortizolü ve aşık adrenal yetmezlik

Bu nedenle düşük sabah kortizol seviyeleri tespit edildiğinde adrenal harabiyet neredeyse tamamlanmıştır. Tanıda kullanılabilecek laboratuvar testleri:

1. Serum kortizol düzeyi: Sağlıklı kişilerde sabah serum kortizol düzeyi genellikle 10–20 µg/dl düzeyindedir. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl' nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür ancak tek başına tanı koydurucu değildir (4, 5). Sabah kortizolünün 18–20 µg/dl (500–550 nmol/L) üzerinde bulunması hastada yüksek CBG düzeylerine yol açabilecek bir durum (oral kontraseptif kullanımı vb) yoksa tanıdan uzaklaştırır.
2. ACTH uyarı testi: Adrenal yetmezlik düşünülen her hastada, bazal kortizol seviyesi 20 µg/dl üzerinde saptanmadığı sürece, uygulanması gereken bir testtir. Sentetik ACTH (1,24) (cosyntropin) 250 µg şeklinde IV veya IM olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda kan kortizol düzeyi ölçülür. Zirve kortizol düzeyi, 18 µg/dl üzerinde saptanırsa primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır. Testin 1 µg ACTH ile uygulanmasının, özellikle kısmi adrenal yetmezliğin tanısında daha üstün olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak bu dozda ticari formun olmayışı, klinik uygulamaya girmesini zorlaştırmaktadır. Bu test özellikle çok erken önemde ACTH eksikliği düşünülen hastalarda (hipofiz cerrahisinden 1–2 hafta sonra) kullanılabilir. ACTH tayini, genellikle primer-sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında kullanılır.
3. İnsülin tolerans testi: Hipofizer-adrenal aks değerlendirilmesinde “altın standard” test olarak kabul edilmektedir. Ancak yaşlı hastalarda, koroner kalp hastalığı veya serebro-vasküler olay hikâyesi bulunan kişilerde ciddi yan etkilere neden olabilir. Test 8–10 saat açlık sonrası 0,1–0,15 U/kg insülinin IV yoldan verilmesi sonrası oluşacak hipoglisemi esnasında ölçülen serum kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Hipoglisemi esnasında kortizol düzeylerinin 18–20 µg/dl üzerine çıkması beklenir.

Ayırıcı Tanı

Tanı ve tedavi açısından primer, sekonder ve tersiyer adrenal yetmezliğin ayırıcı tanılarının yapılması önemlidir. Klinik olarak sekonder ve tersiyer yetmezlikte hiperpigmentasyon görülmez. Hipotansiyon daha az belirgindir, dehidratasyon görülmez. Bazal plazma ACTH seviyeleri bu ayırmada önemli yer tutar. ACTH düzeyi daima serum kortizol seviyeleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Primer adrenal yetmezlikte serum kortizol seviyeleri düşük iken ACTH yüksek, sekonder ve tersiyer de ise ACTH seviyeleri normal veya düşüktür. Bunların dışında uzun ACTH uyarı testi, metyropone testi, CRH uyarı testi gibi tanısal testler primer-sekonder-tersiyer adrenal



Şekil 1. Adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda tanısal yaklaşım (UptoDate “Diagnosis of adrenal insufficiency” uyarlanmıştır.)

yetmezlik ayırıcı tanısında nadiren kullanılabilir. (bkz Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal ve Gonadal Aksın Dinamik Testler ile Değerlendirilmesi.)

Klinik Seyir

Kronik primer adrenal yetmezlik tanısı alan hastalarda glukokortikoid, mineralokortikoid ve kadınlarda androjen hormonların eksikliğine bağlı çeşitli belirti ve bulgular gelişir. Sık görülen belirti, bulgu ve laboratuvar anormallikleri ile sıklıkları tablo 2’de gösterilmiştir.

Hastaların hemen tümünde kronik yorgunluk, halsizlik, isteksizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi özgün olmayan belirtiler mevcuttur. Bulantı, mide-bağırsak sistemiyle ilgili en sık rastlanan belirtidir. Bazı hastalarda kusma ve karın ağrısı da gözlelenebilir. Kilo kaybı, iştahsızlığa bağlıdır ancak sıvı kaybının da katkısı vardır. Birçok hastada kan basıncı düşüktür ancak bazılarında sadece postural hipotansiyon saptanır. Hipotansiyon çoğunlukla aldosteron eksikliğine bağlıdır.

Hiponatremi hastaların %85–90' nında saptanır. Hiponatremi, minerolokortikoid eksikliğine bağlı Na ve sıvı kaybı ile, glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak gelişen artmış vasopressin salgılanmasına bağlıdır. Bazı hastalarda aşırı tuz yeme isteği belirgindir. Hastaların %60–65' inde ise hafif bir hiperkloremik asidoz ile birlikte hiperkalemi saptanır. Hipoglisemi genellikle uzun açlık dönemlerinden sonra görülür. Erişkinlerde enfeksiyon, ateş veya alkol alımı gibi kolaylaştırıcı bir etken olmaksızın hipoglisemi nadiren görülür.

Hiperpigmentasyon kronik primer adrenal yetmezlikli hastaların hemen tümünde saptanan karakteristik bir fizik muayene bulgusudur. Ciltte melanin artışına bağlıdır. Hiperpigmentasyon yüm vücutta yaygın olarak görülmekle birlikte, en sık güneşe maruz kalan bölgelerde (yüz, boyun, ellerin arka yüzleri) ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde (dirsekler, dizler, bel ve omuzlar) saptanır. Ayrıca dudakların iç yüzlerinde ve bukkal mukozada da hiperpigmente alanlar saptanır. Bunun dışında ariola, perineum, aksilla ve umbilikus bölgelerinde pigmentasyonun belirgin olduğu alanlardır.

Özellikle kadın hastalarda androjen eksikliğine bağlı koltuk altı ve pubik kıllarda dökülme ve libido kaybı görülür. Erkeklerde androjen üretimi esas olarak testislerde gerçekleştiğinden bu belirtiler belirgin değildir. Yaygın miyalji ve artralji sık rastlanan bir bulgudur. Erkek hastalarda auriküler kartilaj kalsifikasyonu görülebilir. Hastaların pek çoğunda unutkanlık, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik belirtiler saptanır. Otoimmün nedenli adrenal yetmezlikli hastaların %10–20' sinde vitiligo görülebilir.

Tablo 2. Primer adrenal yetmezlikte görülen belirti, bulgu ve laboratuvar anormallikleri ve görülme sıklıkları

Belirti, bulgu ve laboratuvar anormallikleri	Sıklık (%)
Güçsüzlük, çabuk yorulma, halsizlik	100
İştahsızlık	100
Mide-bağırsak sistemi belirtileri	92
<i>Bulantı</i>	86
<i>Kusma</i>	75
<i>Kabızlık</i>	33
<i>Karın ağrısı</i>	31
<i>İshal</i>	16
Tuz açlığı	16
Baş dönmesi	12
Kas ve eklem ağrısı	6-13
Kilo kaybı	100
Hiperpigmentasyon	94
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <110 mm Hg)	88-94
Vitiligo	10-20
Auriküler kalsifikasyon	5
Elektrolit bozuklukları	92
<i>Hiponatremi</i>	88
<i>Hiperkalemi</i>	64
<i>Hiperkalsemi</i>	6
Azotemi	55
Anemi	40
Eozinofili	17

Tedavi

Tedavide yaklaşım, eksik olan glukokortikoid, mineralokortikoid ve gerekirse androjenleri yerine koymaktır. Primer Adrenal Yetmezlik tedavisinde ideal bir glukokortikoid tedavisi;

- endojen kortizol ritmini taklit edebilmeli,
- metabolizması esnasında, bireyler arası değişkenlik az olmalı,
- kolay doz ayarlaması yapılabilmesi,
- yan etkileri mümkün olduğunca az olmalıdır.

Kısa etkili (hidrokortizon) ve uzun etkili (prednizolon, deksametazon) glukokortikoid replasman tedavilerinin başa baş karşılaştırmalı çalışmaları ne yazık ki yoktur. Genellikle 2–3 doza bölünmüş halde, kısa etkili glukokortikoid (hidrokortizon) tedavide tercih edilir. Normal bir kişide ortalama kortizol salınımı 2,7–14 mg/m²/gündür (6). Hidrokortizon için önerilen günlük doz ortalama 10–12 mg/m² dir. Günlük doz 2 veya 3 parçaya bölünebilir. Günlük doz ikiye bölünüyor ise, toplam dozun 2/3' ü sabah uyanınca 1/3' ü ise öğleden sonra uygulanır. Uzun etkili steroidler tercih ediliyorsa, hastalar genellikle günlük 2,5–5 mg prednizolon kullanılabilir. Yeni kılavuzlar Cushingoid yan etkiler ve doz titrasyon güçlüğü nedeniyle deksametazon gibi uzun etkili steroidleri replasman tedavisinde önermemektedir (8). Glukokortikoidlerin, osteoporoz gibi yan etkilerini engellemek için mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. Doz ayarının ACTH veya idrar serbest kortizolüne bakılarak yapılması önerilmez. Bununla birlikte düşük-normal ACTH seviyeleri aşırı replasmanı işaret edebilir. Doz ayarlamasında klinik belirtiler büyük önem taşır. Adrenal yetmezlik belirtilerinde düzelme olması dozun yeterli olduğunu, cushingoid bulguların oluşmaya başlaması ise aşırı dozu işaret eder. Uzun süreli tedaviyle hiperpigmentasyonda azalma beklenir. Yerine koyma tedavisi esnasında araya giren üst solunum yolu enfeksiyonu, gastro-enterit gibi hafif hastalıklarda kullanılan glukokortikoid dozu 2–3 misline çıkılmalıdır. Ancak ciddi enfeksiyonlar veya ameliyatlarda esnasında doz 10 misline kadar artırılır ve paranteral tedaviye geçilir.

Mineralokortikoid replasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon 0,05–0,2 mg/gün dozunda kullanılır. Aşırı terleme nedeniyle su ve tuz kaybının olduğu yaz aylarında mineralokortikoid dozunu artırmak gerekebilir. Tedavi etkinliği, postural hipotansiyon bulgularının olmaması, ayakta ve yatarak ölçülen kan basınçlarının normal seviyede bulunması, serum K düzeylerinin normal sınırlarda olması ile değerlendirilir (7).

Primer adrenal yetmezlik saptanan kadınlarda, DHEA tedavisinin hastanın yaşam kalitesi üzerine bir miktar olumlu etki yaptığına dair yayınlar çoğunluktadır. Bu nedenle yeterli glukokortikoid ve mineralokortikoid tedaviye rağmen düşkünlük hali devam eden kadın hastalarda 25–50 mg DHEA tedavisi 3–6 ay kullanılabilir. Hastanın genel durumu ve yaşam kalitesinde objektif bir düzelme tespit ediliyorsa tedaviye devam edilir.

Akut Adrenal Kriz Tedavi Yaklaşımı

Akut adrenal kriz en sık primer adrenal yetmezlikte görülmesine rağmen, sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlikte de oluşabilir. Krize yol açan ana faktör mineralokortikoid eksikliğidir. Primer adrenal yetmezlikte oluştuğunda tabloya sıvı açığı ve hipotansiyon hakimdir. Hayatı tehdit edici ve acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tanıdan şüphe edildiğinde doğrulama testlerinin sonuçları beklenilmeden tedaviye başlanılmalıdır. Tedavi algoritması aşağıdaki şekilde yapılmalıdır. Sıvı tedavisi, glukokortikoid tedavi ve krizi tetikleyen durumların tedavisine aynı anda başlanılmalıdır.

- Damar yolu açılmalıdır.
- Serum elektrolitleri, glukoz, bazal plazma kortizol ve ACTH ölçümü için kan alınır.
- Sıvı tedavisi: 2–3 lt izotonik saline solüsyonu hızla infüze edilir (2–6 saat). Bu esnada hemodinamik parametreler, idrar çıkışı ve serum elektrolitleri yakın takip edilmelidir. Tabloya hipoglisemi eşlik ediyorsa izotonik ile birlikte %5 Dekstroz solüsyonları da verilebilir. Hipotonik solüsyonları kullanmaktan kaçınmak gerekir. Sıvı tedavisine hastanın genel durumuna göre 24–48 saat devam edilir.
- Daha önce adrenal yetmezlik tansı almamış hastalarda serum kortizol düzeyini etkilemediği için IV deksametazon tercih edilebilir. 4 mg deksametazon IV olarak 1–5 dk. içinde infüze edilir. Doz 12 saat arayla tekrar edilir. Bilinen adrenal yetmezliği olan hastalarda ise tedavide, hidrokortizon 100 mg IV olarak tercih edilebilir, doz 6 saat arayla tekrar edilir. Bu dozlarda her iki glukokortikoidin de yeterince mineralokortikoid aktivitesi vardır. Ancak daha önce bilinen adrenal yetmezliği bulunan ve serum K düzeyi >6 meq/L olan hastalarda, daha etkin bir mineralokortikoid aktivite sağlayan hidrokortizon tercih edilebilir. Hastanın genel durumu düzeliyorsa, önerilen doz her gün %50 azaltılarak, oral replasman tedavisine geçilene kadar devam edilir. Sıvı tedavisi kesildiğinde veya glukortikoid dozu azaltıldığında mineralokortikoid replasman tedavisine başlanılmalıdır.
- Krizi tetikleyen durumlar (bakteriyal infeksiyon, viral gastroenterit vb.) uygun şekilde tedavi edilmelidir.

HASTAYA NOTLAR

Primer Adrenal Yetmezlik (Addison Hastalığı) nedir?

Addison hastalığı vücutta böbrek üstü bezleri, fonksiyon görmediğinde ortaya çıkan hastalığın ismidir. Normal şartlarda böbrek üstü bezleri yaşamsal bazı hormonlar salgılar. Bu hormonlar kan şekeri ve tansiyonun normal sınırlarda tutulmasına yardımcı olur. Addison hastalığında böbrek üstü bezleri normal çalışmadığı için bu hormonların eksikliği görülmektedir.

Addison hastalığının belirtileri nelerdir?

Birçok kişide halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, baş dönmesi, cilt renginde koyulaşma, kas ve eklem ağrıları gibi belirti ve bulgular gözlenir. Bazen bu bulgular aniden şiddetlenebilir ve tabloya ateş, karın ağrısı bilinç kaybı gibi ciddi bulgular eklenebilir. Bu tabloya “adrenal kriz” adı verilir.

Addison hastalığına nasıl tanı konulur?

Böbrek üstü bezlerinin salgıladığı hormon düzeylerini değerlendiren çeşitli kan testleri ile tanı konulur.

Hastalığın tedavisi var mıdır?

Böbrek üstü bezlerinin yetersiz salgıladığı hormonları ilaç olarak yerine konularak hastalık tedavi edilir. İlaçları hiç aksatmadan belirtilen saat ve dozlarda almak çok önemlidir. Tedavi genellikle yaşam boyu sürecektir. İlaçların yan etkileri açısından yeni şikayetler ortaya çıktığında bunları bildirmek önemlidir. Doktorunuz bulgular şiddetlendiğinde (adrenal kriz) ne yapmanız gerektiğini size anlatacaktır. Bu önerilerin yaşam boyu akılda tutulması gerekir. Ayrıca araya giren ciddi başka hastalıklar veya cerrahi işlemlerde aldığınız ilaçların dozlarının ayarlanması gerekmektedir. Bu durumlarda sizi takip eden sağlık personeli ile temas geçmeniz gerekir. Yanınızda daima hastalığınızı belirten bir kimlik kartını taşımanız acil durumlarda müdahale etmek için gereklidir.

Kaynaklar

1. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry UK. *Postgrad Med J* 1997;73:286.
2. Lauretti S, Vecchi L, Santeusano F, Falomi A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1762.
3. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23(3):327.
4. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26(2):221.
5. Finucane FM, Liew A, Thornton E, Rogers B, Tormey W, Agha A. Clinical insights into the safety and utility of the insulin tolerance test (ITT) in the assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(4):603.
6. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1059.
7. UpToDate. Lynnette K Nieman. Primary Adrenal Insufficiency, Definition, clinical sign and symptoms and treatment 2014.
8. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Feb; 101(2):364–89.

ERKEK HİPOGONADİZMİ TANI ve TEDAVİSİ

Giriş

Hipogonadizm; yetersiz gonadal fonksiyon olarak tanımlanır. Gametogenezis veya gonadal hormonların sekresyonundan birinin eksikliği sonucu ortaya çıkabileceği gibi her ikisinin eksikliği sonucu da ortaya çıkabilir. En yaygın gonadal fonksiyon bozukluğudur.

Gonadal fonksiyonlar, hipotalamik GnRH ve hipofizer FSH ve LH hormonları kontrolü altındadır. Hipofizer LH uyarısı ile testisten testosteron üretimi uyarılırken hipofizer FSH da spermatogenezi uyarır. Hipofizer hormonal eksikliğe bağlı hipogonadizme sekonder hipogonadizm veya hipogonadotropik hipogonadizm denilirken gonad fonksiyonlarının doğrudan kaybı primer hipogonadizm veya hipergonadotropik hipogonadizm olarak adlandırılmaktadır.

Erkeklerde seksüel gelişim ve üreme fonksiyonlarının tümünün gelişebilmesi hipotalamik hipofizer ve gonadal hormonların belli bir düzen içinde aktivasyonu sonucu olabilmektedir. Androjen yetmezliği (Erkek Hipogonadizmi) tanısı uygun semptom ve bulgular ile uyumlu düşük testosteron düzeyleri varlığında konulur. Tablodaki yakınmaları olanlarda serum testosteron düzeyleri bakılmalıdır.

Tablo. Erkeklerde Androjen Yetmezliği Düşündürecek Semptom ve Bulgular

A.Özgün semptom ve bulgular	B.Daha az özgünlükteki semptom ve bulgular
İnkomple veya gecikmiş seksüel gelişim, önkoidizm	Gücünde, motivasyonunda, kendine güvende azalma
Libido ve seksüel aktivite azalması	Kendini kötü hissetme, depresif düşünce, distimia
Spontan ereksiyon azalması	Konsantrasyon ve hafıza zayıflığı
Jinekomasti	Uyku bozukluğu ve uyuklamada artış
Vücut kıllanmasında azalma, traş olma sıklığında azalma	Anemi (kadın değerlerine yakın normokrom normositer)
Küçük veya küçülmüş testis (<5 ml)	Kas gücü ve kitlesinde azalma
Çocuk sahibi olamama, sperm yokluğu veya düşüklüğü	Beden kitle indeksi ve yağ oranında artış
Boy kısalması, düşük travmalı Fraktür, kemik mineral yoğunluğunda azalma	Fiziksel veya çalışma performansında azalma
Ateş basması, terleme	

Tanı

Sabah total testosteron düzeyi uygun yöntemler ile ölçülmelidir. Tanı en az 2 kez tekrarlanan ölçümler ile teyid edilmelidir. SHBG düzeyinde değişikliğe yol açan hastalıkları olanlarda veya alt limitlere yakın total testosteron düzeyi nedeniyle tanı da tereddüt edilen olgularda serbest testosteron düzeyleri ölçülmelidir.

SSHBG düzeyinde değişikliğe yol açan hastalıklar

SHBG ↓	SHBG ↑
Obezite	Yaşlanma
Nefrotik sendrom	Hepatik siroz
Glukokortikoid, progestin, androjen kullanımı	Antikonvülzan kullanımı
Hipotiroidizm	Hipertiroidi
	Östrojen kullanımı
	HIV enfeksiyonu

Androjen yetmezliği araştırmaları akut veya subakut hastalık dönemlerinde yapılmamalıdır.

Androjen yetmezliği tanısı kondu ise olgudan serum LH ve FSH düzeyleri istenerek primer ve sekonder hipogonadizm ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Sekonder hipogonadizmde hipotalamik veya hipofizer ayırıcı tanısı için serum PRL ve demir saturasyonu ile hipofiz fonksiyonunun değerlendirilecek testler ile hipofiz MR'ı istenmelidir.

Primer yetmezlik düşünülen olgularda özellikle testis volümü 6 ml den düşük olanlarda mutlaka karyotip analizleri ile Klinefelter Sendromu ekarte edilmelidir.

Düşük travmalı fraktürü olanlarda ve şiddetli androjen yetmezliği olanlarda DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir.

Genel popülasyonda androjen yetmezliği taraması önerilmemektedir.

Aşağıdaki durumlarda ise düşük testosteron düzeyleri kuvvetle muhtemel olması nedeniyle serum total testosteron düzeyleri istenmelidir:

Şu durumlarda total testosteron istenmelidir

Hipofiz kitlesi, hipofiz bölgesine radyoterapi veya sella bölgesinin diğer hastalıkları
Testosteron yapım veya metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı (Örn: glukokortikoid ve Opioidler)
HIV'e bağlı kilo kaybı
Son dönem böbrek yetmezliği ve devam eden hemodiyaliz tedavisi,
Orta düzeyden- ileri düzeye kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Osteoporoz veya düşük travmalı kırık özellikle genç erkeklerde
Tip 2 diabetes mellitus

Ayırıcı Tanı

Adolesanlarda testosteron genellikle normalin alt sınırlarında veya daha da düşüktür. Normalin üzerindeki FSH ve/veya LH yükseklikleri primer hipogonadizmi, düşük veya uyumsuz olarak normal saptanması sekonder hipogonadizmi düşündürmelidir.

Serum total testosteron ölçümü en önemli testtir. SHBG değişikliğine yol açan bir başka hastalık var ise (obezite gibi) serbest testostere ölçülebilir. Total testosteronun genç erkeklerde saat 08.00'de en yüksek ve saat 20.00'de yaklaşık olarak %70 azalma gösteren diurnal bir ritmi olduğundan kan örneğinin sabah saatlerinde saat 11.00'den önce 07.00-11.00 saatleri arasında alınması ve en az iki kez tekrarlanması uygundur.

Serum FSH ve LH konsantrasyonları hipogonadizmin primer mi sekonder mi olduğunu ortaya koymada yeterli olacaktır. GnRH uyarı testi pitüiter hipotalamik hastalık ayırıcı tanısını tam ortaya koymaz. hCG uyarı testi ise özellikle testislerin fonksiyon görüp göremeyeceği ve tedavinin gonadotropinler ile yapılabileceğini göstermesi nedeniyle sekonder hipogonadizmde önemli yeri olan bir testir.

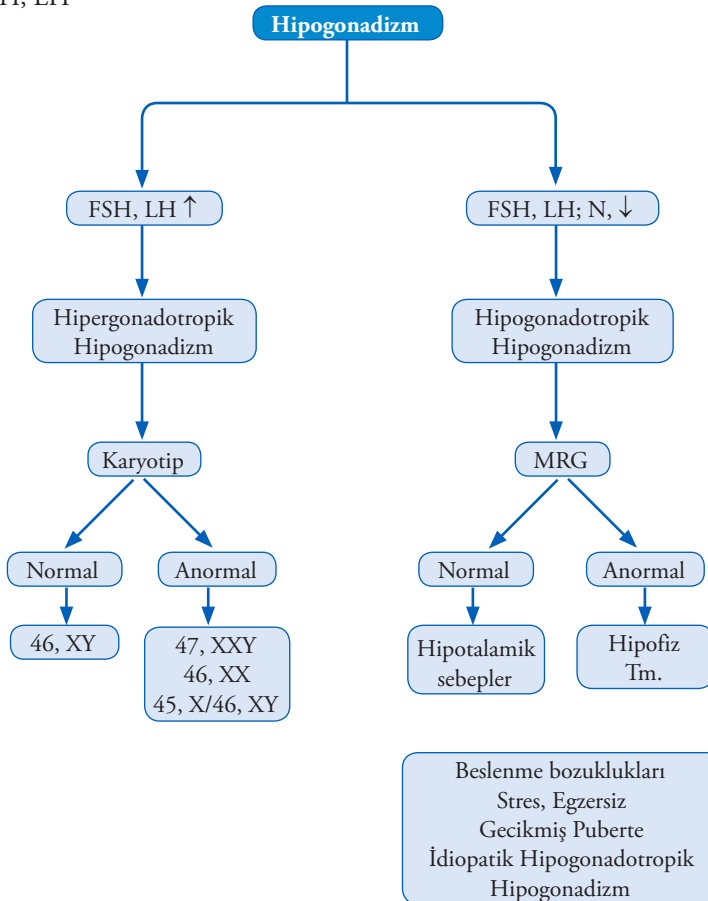
Klinefelter sendromu tanısının da periferik lökosit karyotiplemesi, sekonder hipogonadizm düşünülen hastalarda sella ve hipotalamik bölgenin magnetik rezonans görüntülemesi yapılmalıdır.

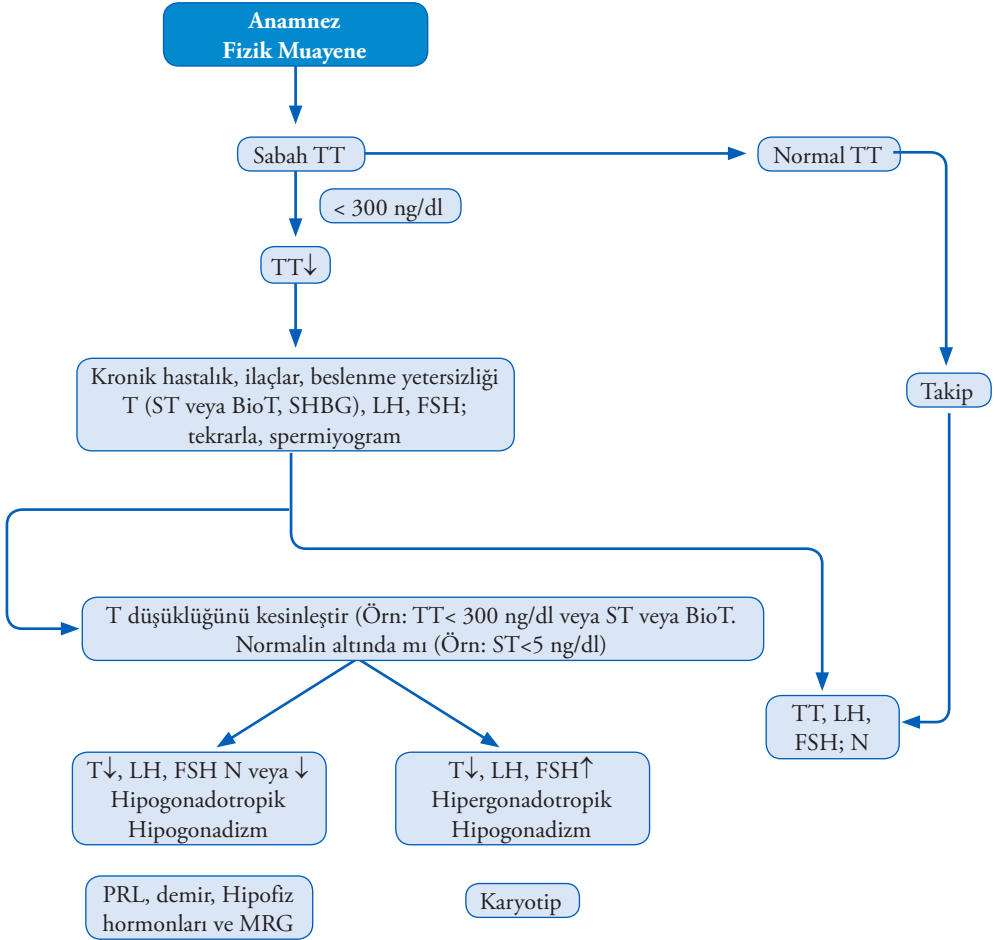
Özellikle erişkinlerde gözlenen hipogonadizmde spermiyogram ile hastanın değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

Genç erişkinlerde gecikmiş puberte ve hipogonadotropik hipogonadizm ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalı ve soygeçmiş ve gerekir ise diğer aile bireyleri taranmalıdır.

Algoritm 1: Erkek Hipogonadizmi ile Gecikmiş Puberte Tanısal Algoritmi

1. TSH, sT4, PRL
2. TT, FSH, LH



Algoritm 2: Androjen Yetmezliği Düşünülen Erişkin Erkekde Tanısal Yaklaşım

- Total testosteron düzeyi en az 2 kez saat 11.00 den önce bakılmalıdır.
- Androjen yetmezliği araştırmaları akut veya subakut hastalık dönemlerinde yapılmamalıdır.
- Genel popülasyonda androjen yetmezliği taraması önerilmemektedir.

Klinik Seyir

Hipogonadizmin klinik formlarının ve hastalığa tanının konduğu yaş grubu ile ilgili olarak farklı klinik yakınmalar olabilmektedir. Örneğin puberte öncesi tanı konuldu ise Tanner evresi geri olgular ile karşılaşmak mümkün iken 30-40 yaşlarında infertilite problem ile başvuran olgular

olabilmektedir. Yine yenidoğan döneminden itibaren seksüel diferansiasyon bozukluğu kliniği önlunda olgular diğler taraftan libido azlığı ya da osteoporoz tabloları ile olgular görebiliriz. Bu farklı klinik görünümner nedeni ile bu hastalar farklı branşlardan hekimlere müracaat edebilmektedirler. Yine uygulanan farklı tedaviler ile klinik bulgularda değışiklikler olabilmektedir.

Ülkemizde klinik seyir ve takip sırasında hasta hekim arasına üçüncü kişiler girebilmektedir. Bu hastaların özel durumları gözönüne alınarak hasta bilgilendirilmesi etik kurallar içinde ve hasta müsaadesi alındıktan sonra üçüncü kişilere yapılmalıdır.

Tedavi

Prepubertal ve yetişkin hipogonadizmde tedavinin hedefleri;

- Seksüel fonksiyon, libido, sağık durumu ve davranışının iyileştirilmesi
- Virilizasyonun sağlanması ve sürdürülmesi
- Kemik dansitesinin artırılması ve osteoporozun önlenmesi
- Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak
- Fertiliteyi sağlamak olmalıdır.

Tedaviye başlar iken

Hastanın temel gereksinimleri gözden kaçırılmadan talepleri de değlerlendirilerek hastanın durumu tam olarak anlatılmalıdır.

Bundan sonra özellikle ikincil seks karakterleri yeterince gelişmemiş olan olgularda ve primer hipogonadizimli olgularda tedaviye androjen preparatları ile başlanmalıdır. Bu konu “Geç Ortaya Çıkan Erkek Hipogonadizm Hasta Yönetimi” bölümünde detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

Androjen eksikliğinde gonadotropin tedavisi

- Başlangıç hCG rejimi genellikle bir haftada 2-3 kez İM. Uygulanan 1000-2000 İÜ dür.
- Klinik yanıt takip edilir ve T düzeyleri her 2-3 ayda bir ölçülür.
- hCG’nin T’na üstünlüğü bazı erkekler için önemli olabilen testiküler büyümenin uyarılmasıdır.
- hCG kullanımı T düzeylerinin daha büyük oranda stabilizasyonuna ve hipogonadal semptomlarda daha az dalgalanmalara da neden olabilir.
- İlave olarak hCG tedavisi spermatogenezin başlaması için yeterli intratestiküler T’nun uyarımı için gereklidir.
- hCG’nin dezavantajları daha sık enjeksiyonlardır.
- Göreceli olarak fiyatları ucuzlamış olan bu preparatlardaki son yıllardaki en önemli problem ise bu ilaçların temininde yaşanan güçlüklerdir.

Spermatogenezin uyarımı için gonadotropin tedavisi

- Prepubertal Hipogonadotropik hipogonadizmde
- Kısmi gonadotropin eksikliği olan veya peripubertal hCG ile stimüle olan erkeklerde hCG tedavisi tek başına sperm üretimini başlatabilir,
- Fertilite sperm sayısı fertil olduğunu düşündüren değlerlerden çok aşağı olduğunda da mümkündür.

- hCG ile tedavi genellikle 1000-2000 İÜ, 2-3 /hafta olarak başla, T aylık takip et-doz ayarla
- Sperm sayısı da bir yıllık period boyunca aralarla ölç.
- Tek başına yeterli olabilir.
- Başlangıç testis volümü başarıda etkindir.
- hCG 6-12 ay kullandıktan sonra hMG (FSH) ekle,
- Çalışmalar kombine pürifiye FSH ve T'nun LH veya hCG olmaksızın gerçek hipogonadotropik erkeklerde spermatogenezi stimüle edemeyeceğini gösterdi.
- Eğer spermatogenez hCG veya LH ile tedavinin 6-12. ayları sonuna kadar başlamazsa hCG enjeksiyonları ile birlikte haftada 3 kez İM. 75 İÜ dozda FSH preparatları başlanmalıdır.
- 6 ay sonra doz, diğer 6 ay için haftada üç kez İM. 150 İÜ 'ye artırılmalıdır.
- Tedavi rejimi, hamilelik oluştursa takip eden potansiyel hamilelikler için spermatogenezin devamını sağlamak için sadece hCG'e ile değiştirilmelidir.
- hCG'ye karşı antikorlar oluşabilir ve tedaviye yanıtı önler.
- hLH seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Takip

Testosteron replasman tedavisinin takibinde tavsiyeler:

Başlangıç -Tavsiyeler

- Prostat hiperplazisi ile ilgili semptomları sorgula, uyku apnesi hikayesi sorgula,
- Dijital rektal muayene yap
- Bazal testosteron, PSA ve Hb, Hct seviyelerini ölç,
- PSA seviyeleri 4ng/ml den yüksek veya dijital rektal muayene anormal ise prostat biyopsisi öner

Takip-Tavsiyeler

- Suboptimal cevap varsa ilk 1-2 ay doz ayarlaması için iyi değerlendirme yap
- İlk yılda 6 ayda bir sonra yıllık kontrol testleri tekrarla
- Üriner semptomları değerlendir, jinekomasti ve uyku apnesinde artışı değerlendir.
- Dijital rektal değerlendirme yap,
- Testosteron, PSA ve Hb, Hct seviyelerini ölç,
- Dijital rektal muayenede değişiklik varsa ve PSA da anlamlı artış varsa prostat biyopsisi öner.

HASTAYA NOTLAR

Aşağıdaki durumlarda gerek kendiniz gerekse yakınlarınız da ortaya çıkabilecek testiküler yetersizlikler yönünden dikkatli olun ve hekime müracaat edin

- Testisin skrotuma inmesinde gecikme veya yetersizlik
- Konjenital üriner sistem anomalileri,
- Gecikmiş veya tamamlanmamış ergenlik,
- Ergenlik döneminde veya geç başlangıçlı meme büyümesi,
- Sertleşme problemleri, libido azalması,
- Genital enfeksiyonlar, kabakulak orşiti,
- İlaçlar, alkol kullanımı, pestisitler, kimyasal maddelere ve radyasyona maruz kalma,
- Uzun süreli vücut ateşi de dahil ısıya maruz kalma,
- Kanser kemoterapisi,
- Uzun süreli ve birden fazla vücut fonksiyonlarını etkileyen hastalıklar sırasında.

Kaynaklar

1. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, LampropulosJF ve ark.. Adverse Effects of Testosterone Therapy in Adult Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. JCEM 2010; 95: 2560–2575.
2. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. N Engl J Med 2010;363:109-22.
3. Brioude F, Bouligand J., Trabado S., Francou B., ve ark., Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype–phenotype relationships. EJE 2010;162: 835–851.
4. Cunningham GR, Toma SM. Why Is Androgen Replacement in Males Controversial? JCEM 2011; 96: 38–52.
5. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36: 283–296.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM ve ark. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. JCEM 2006;91:1995-2010.

GEÇ ORTAYA ÇIKAN ERKEK HİPOGONADİZM HASTA YÖNETİMİ

Giriş

Geç gelişen erkek hipogonadizmi (EH) normal pubertel gelişim ve normal sekonder seks karakterlerine sahip erkeklerin ileri yaşta düşük testosteron, yaşa bağlı komorbiditeler ve genel sağlık durumu bozukluğunun da eşlik ettiği klinik ve biyokimyasal bulguların bir arada olduğu bir sendromdur. Klinik önemi giderek artmakla birlikte, genel popülasyondaki prevalansı bilinmemektedir. Geç ortaya çıkan erkek hipogonadizm tanısı konulamayan, dolayısıyla tedavisi yapılmayan pek çok hasta bulunmaktadır.

Normal pubertel gelişim ve sekonder seks karakterlerine sahip erkeklerde düşük testosteron düzeyleri ve buna bağlı komorbiditelerin eşlik ettiği bir sendrom. Genel popülasyondaki prevalansı bilinmemektedir.

Tanı ve Klinik

Geç ortaya çıkan EH tanısını koyabilmek için azalmış libido, impotans, konsantrasyon bozukluğu, cinsel isteksizlik, sabah ereksiyon sıklığında azalma gibi testosteron eksikliğini gösteren semptom ve bulguların olması gerekir. Geç ortaya çıkan EH şüphesi olan hastaların fizik muayenelerinde vücut kılı miktarı ve dağılımı mutlaka değerlendirilmelidir. İnsülin direnci ile birliktelik gösteren akantozis nigrikans varlığı, meme büyümesi varlığı ve derecesi, testis boyu ve kıvamı, skrotumun yapısı ve penis boyu değerlendirilmelidir. Prostat muayenesi yapılmalı ve yaşlı hastalarda prostat büyümesinin düşük testosteron dışında yaşa bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Testosteron eksikliğine bağlı olarak boy kısalması, kas kitlesinde ve kuvvetinde azalma, VKI ve vücut yağ miktarında özellikle abdominal yağlanmada artış olacağı için hastaların boy, kilo, VKI ve bel çevresi ölçümleri yapılmalıdır. Erkek hipogonadizm tanısı için kullanılan tarama anketlerinin sensitivitesi yüksek iken spesifitesi düşüktür. Özellikle “Aging Males Symptoms Scale” (AMS) anketi testosteron replasman tedavisine klinik yanıtı takip etmek amaçlı kullanılmaktadır.

Aşağıdaki semptomlara sahip hastalarda geç ortaya çıkan EH den şüphelenilmelidir;

- Azalmış libido
- Zayıf sabah ereksiyonu
- Eretil disfonksiyon
- Depresif mood ve yorgunluk
- Kognitif bozulma
- Akantozis nigricans
- İnsülin rezistansı

- Obezite, Metabolik sendrom, DM tip 2
- Kas kitle ve kuvvetinde azalma
- Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz
- Vitamin D eksikliği
- Glukokortikoid ve opiyat kullanımı

Ayrıca benign prostat hipertrofisi (BPH) ve alt üriner yol semptomları olan obez yaşlı hastalarda geç ortaya çıkan EH akla gelmelidir. Tanının doğrulanması için bu semptomları olan hastaların mutlaka serumda düşük testosteron düzeylerinin tespiti ile desteklenmesi gerekmektedir.

Tanı

- Erken yaşta normal pubertal gelişim ve normal sekunder seks karakterleri
- İleri yaşta testosteron eksikliğini gösteren semptom ve bulgular
- Azalmış sabah ereksiyonu ve seksüel düşünce, erektil disfonksiyon

Geç Ortaya Çıkan Erkek Hipogonadizm Bulgular

Azalmış libido	Zayıf sabah ereksiyonu
Erektil disfonksiyon	Depresif mood ve yorgunluk
Kognitif bozulma	Akatozis nigrikans
İnsülin rezistansı	Obezite, Metabolik Sendrom, DM tip 2
Kas kitle ve kuvvetinde azalma	Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz
Vitamin D eksikliği	Glukokortikoid ve opiyat kullanımı

Laboratuvar

Hipogonadizm tanısı konabilmesi için öncelikle serum total testosteron (TT) düzeyi ölçülmelidir. TT ölçümü için immunoassay (IA) metodu, Massspectrometry (=steroid ölçümü için gold standart), Modular E170 electroimmunoassay, gas chromatography mass spectrometry (MS) metodu ile kullanılabilir. Bu metodların hepsinin birbirine üstünlükleri ve dezavantajları bulunmaktadır. Endokrin Society bu yöntemlerden herhangi birinin düşük testosteron düzeylerini tespit edebileceğini ama mutlaka sabah TT ölçümlerinin iki defa tekrarlanmasını önermektedir. TT ölçümü için serum ölçümü testosteron düzeyinin en yüksek olduğu saat 07.00 ile 11.00 arasında yapılmalıdır. Genellikle testosteron eksikliği tanısı koymak için TT düzeyinin yeterli olduğuna ilişkin yeterli konsensusa varılamadığı gibi testosteron eksikliği için belirlenmiş TT düzeyi için alt limit de bulunmamaktadır. Ancak TT düzeyi $>12\text{ nmol/L}$ (346 ng/dL) olan hastalarda hipogonadizm olmadığı söylenebilir. Primer ve sekonder hipogonadizm ayırımının yapılabilmesi için serum LH düzeyi bakılmalıdır. Sekonder hipogonadizm nedeni olarak hipofizer tümör düşünülen hastalarda serum prolaktin düzeyleri ölçülmelidir. TT düzeyi $>8\text{ nmol/L}$ ve $<12\text{ nmol/L}$ ve beraberinde hipogonadizm semptomları olan hastalar testosteron replasman tedavisi için değerlendirilmelidir. Yaşlı hipogonadizm semptomları olan özellikle obez erkeklerde TT düzeyleri belirgin olarak diagnostik değilse serbest testosteron ölçümleri yapılmalıdır. Serbest testosteronun doğru metod (equilibrium dialysis) ile ölçülmesi gerekmektedir. Alternatif olarak

serum steroid binding globülin ve albümin kullanılarak Vermeulen formülü ile (<http://www.is-sam.ch/freetesto.htm>) serbest testosteron hesaplanabilir. Hesaplanan serbest testosteron ölçümü 225 pmol/L (65 pg/mL) altında ve beraberinde en az bir tane geç ortaya çıkan EH bulguları eşlik ediyorsa replasman tedavisi için kuvvetli bir kanıt olabilir.

Ayrırcı Tanı ve Etiyoloji

Geç ortaya çıkan EH tanısını koyarken ölçülen serum total testosteron düzeyi düşüklüğüne geçici olarak pek çok akut hastalıkta da rastlanıldığı için mutlaka dikkatli klinik inceleme ve tekrarlayan ölçümlerle tanı doğrulanmalıdır. Tip 2 DM gibi kronik hastalıklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperprolaktinemi, kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOAH), romatoid artrit, renal hastalıklar, HIV, obezite, metabolik sendrom, stres, hemokromatozis geç başlangıçlı EH için risk faktörleri olabilecek kronik hastalıklar olduğundan bu durumların varlığı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Vitamin D eksikliği de hipogonadizm patogenezinde hayati rol almaktadır. Ayrıca TT seviyeleri depresif erkeklerde depresif olmayanlara göre belirgin olarak düşük tespit edilmiştir. Özellikle tedaviye dirençli, ciddi depresyonu olanlarda TT düzeyleri belirgin olarak düşüktür.

Antiinflatuvar tedavide yaygın olarak kullanılan glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı sırasında hipogonadizm görülmektedir.

Morfin ve ayrıca statinlerin de TT düzeylerini düşürdükleri pek çok çalışmada gösterilmiştir.

Ayrırcı tanı	
Tip 2 DM	Hemokromatozis
Tiroid fonksiyon bozukluğu	KOAH
Hiperprolaktinemi	Vitamin D eksikliği
Obezite, metabolik sendrom	Depresyon
Romatoid Artrit	Glukokortikoidler
HIV	Bazı ilaçlar (morfin, statin)
Renal hastalıklar	

Tedavi ve Takip

Geç ortaya çıkan EH yönetiminde iki tür müdahale olabilir. Bunlardan birincisi fizik aktivite ve kilo vermeye yönelik yaşam tarzı değişikliği diğeri ise medikal tedavidir. Tedavinin gerekliliği hipogonadizmin natürüne ve fertilitite ihtiyacına göre planlanmalıdır. Geç ortaya çıkan EH ine bağlı gelişen komorbitelerin tedavisi EH tedavisi esnasında esastır. Tip 2 DM, metabolik sendrom ve obezitesi olan hipogonadizimli hastalar mutlaka yaşam tarzı değişikliği için cesaretlendirilmelidir.

Geç ortaya çıkan EH medikal tedavisini planlarken problem primer testiküler yetersizliğe bağlı ise testiküler hasar geri döndürülemeyeceği için sadece testosteron yerine koyma tedavisi önerilir. Sekonder hipogonadotropik hipogonadizm (HH) söz konusu ise seçim fertilitite ihtiyacına göre yapılmalıdır. Amaç fertilitite ise gonadotropin veya pulsatif GnRH tedavisi uygulanmalıdır.

Anti östrojen ajanlar hipotalamus ve hipofizde östrojen etkisini bloklayarak özellikle obezite ilişkili HH olan erkeklerde testosteron düzeyini artırıcı ve endojen testosteron düzeyini koruyucu etkisi ile hem testiküler volumu hem de spermatogenezi artırır. Fertilite gerekemediği zaman tedavide gold standart testosteron replasman tedavisidir (TRT). Testiküler testosteron sentezini azaltarak hipotalamo-pitüiter aksda baskılanma yapar.

Gonadotropin releasing (salgılatıcı) hormon ve Kiss1 analogları

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları puberte indükleyici ve fertilite sağlanması amacıyla hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Fakat geç ortaya çıkan EH hastalarında sistematik olarak kullanımı yoktur. Yeni bir ajan olan peptid yapılı TAK-683'ün faz 1 çalışmaları devam etmektedir. TAK-683 potent Kiss-1 (kisspeptin-54) den türetilen peptid yapılı reseptör (GPR54) agonistidir. GnRH, LH ve FSH üzerine stimülatör bir etkisi vardır.

Gonadotropin

Fertilite isteyen geç ortaya çıkan EH hastalarının tedavisinde tercih edilir. İlk olarak β -hCG ile başlamış ve FSH ile devam etmiştir. Mevcut kanıtların gösterdiği kadarıyla hipogonadotropik hipogonadizmde (HH) hastaların yarısında fertilite sağlanabilmiştir.

Antiöstrojenler

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), farklı östrojen hedef dokularına karşı hem agonist hem de antagonist etkinlikleri olabilen ajanlardır. Gonadotropin salınımını regüle eden hipotaloma-pitüiter merkezde östrojen reseptörüne karşı antagonistik etkileri mevcuttur. SERM ler kandaki FSH ve LH düzeylerini artırarak hem spermatogenezi hem de stereiodogenezi artırır. SERM ler özellikle östrojen etkisinin patogeneizde rol oynadığı obez ve metabolik sendrom olan HH de tercih edilmelidir.

Testosteron

Testosteron (T) replasman tedavisi için kullanılabilen pek çok T preparatı formu bulunmaktadır. Bunlar oral, intramuskuler, subkutanöz, bukkal, transdermal uygulamalar şeklinde olabilir. Oral veya parenteral yolla alındığında hızlı bir şekilde hepatik veya periferik metabolizmaya uğrar. Oral alım sonrası olan 17α alkalizasyon hızlı hepatik katabolizmaya engel olur fakat bu form oldukça hepatotoksik olduğu için artık pek tavsiye edilmemektedirler.

Oral Testosteron Preparatları

17α alkalize preparatlardaki metabolik sorunlar nedeniyle tek önerilen oral T preparatı T-undecanoate (TU)'dır. TU karaciğere uğramadan lenfatik yolla sistemik dolaşıma katılmaktadır.

Transbukkal Testosteron Preparatları

Oral TRT uygulamanın başka bir şekli mukozaya yapışan yavaş salınımlı bukkal-T-tablet (Striant SR) dir. Dış etine günde iki defa uygulanır. Uygulama bölgesinde irritasyon, inflamasyon, gingivitis oluşabilir.

Transdermal Testosteron Preparatları

Transdermal uygulamanın yapışkan skoratal deri yamaları, jel, solüsyon uygulamaları şeklinde değişik varyantları olabilir. Avrupa ve USA'de en çok kullanılan preparatlardır. İstenilen zamanda çıkarılabilir ve doz titrasyonu kolaydır. Başlangıç dozu %1 ve ya 2 hidroalkolik renksiz T jel is 5 g/gün şeklindedir. Dezavantajı partnere geçme olasılığı ve ciltte yaratabileceği irritasyondur.

Enjekteable Testosteron Preparatları

Yağda depolanan 17 β -hidroksil esterleri formu enjekteable uygulanan şeklidir. Oldukça etkili bir TRT sağlar. Pik serum T düzeylerine 72 saatte ulaşılır ve steroid ve androjen yanıtına göre 7-21 gün de bir uygulanır. Bu preparatların dezavantajı sirkadiyen T salınımı eksikliği sonucu uygulamanın 2-3. gününde supra fizyolojik düzeyde T olması ve bunu izleyen haftalarda hipogonadal düzeylerin altına inmesi. Bu testosteronun aşırı salınımı özellikle yaşlı hastalarda polisitemi gibi tehlikeli yan etkilere neden olabilir. T-undecanoate (TU) isimli yeni uzun salınımlı enjekteable T preparatı ile bu problemler çok daha az sıklıktaadır.

Pellet implantı Testosterone Preparatları

Başka bir uzun ömürlü preparat da pellet implantasyondur. Kalça veya karın cilt altı yağ dokusu içine yerleştirilir. Bir çalışmada 3-6 ay süre ile sabit T düzeylerini sağladığı gösterilmiş. İnvaziv bir uygulama ve enfeksiyon riski var.

TRT Takibi ve Etkisi

- Testosteron tedavisi alan hastanın önce 3-6 aylık aralıklarla daha sonra yıllık takibi önerilir.
- Hedef testosteron düzeyinin sağlıklı erişkin erkeklerde TT düzeylerinin alt limitininin (280–300 ng/dl [9,7–10,4nmol/l]) düzeyinde tutulmasını önerilmektedir fakat bu düzey yaşlı erkeklerde testosteron klirensinin%20 azalmayla karakterize olmasından dolayıda 200 veya 300 ng/ml'dir.
- TRTnin yaşlı hastalarda eritropoeze olan etkisi daha sensitiftir. Hematokrit için 3-6 ayda bir ve sonrasında yıllık takip yapılmalıdır. Hematokrit düzeyi %54 üzerinde olursa hematokrit değeri güvenli aralığa inene kadar tedavi sonlanır.
- Her vizitte dijital rektal muayeneyi içeren klinik ve androlojik değerlendirme yapılmalıdır.
- Biyokimyasal değerlendirme PSA, hematokriti içermeli ve metabolik parametrelerden glisemi ve lipid profili bakılmalıdır. Yeni T preparatları ile karaciğer fonksiyonu değerlendirilmesine gerek yoktur.
- Prostat kanseri taraması için; klinik şüphe varlığında muayenede ele gelen nodül varlığında veya

- PSA>0,6 ng/ml üzerinde ise rektal tuşe yapılır ve PSA 3-6. Ayda tekrarlanır. Daha sonra prostat kanser tarama klavuzuna göre davranılır. TRT tedavisi başlangıcından 12 ay içinde>1,4 ng/ml artış olduğunda. Bunlara ek olarak prostat kanseri risk faktörleri varsa.
- Bening prostat hipertrofisi açısından ciddi üriner obstrüksiyon semptomları olanlara dikkat edilmeli.
- • TRT tedavi edilmemiş obstruktif uyku apnesi olan, ciddi KKY olan hastalarda kötüleşmeye neden olabilir.
- • KMD ölçümü osteoporozu veya küçük travma fraktürü olan hastalarda tedavinin 1-2. yılında yapılır.
- • TRT aynı zaman da kas kitle ve kuvvetini artırarak da düşme riskini azaltıp fraktür riskini minimize eder.
- • TRT ile vücut kompozisyonu düzelir. Vücut yağ miktarı azalır. Metabolik sendrom komponentlerinde iyileşme tespit edilmiştir.

Testosteron tedavisinin kontrendike olduğu durumlar*

İnvaziv ileri evre prostat kanseri öyküsü olanlar

Benign prostat hiperplazisi nedeniyle ciddi alt üriner sistem semptomu bulunanlar

PSA > 4 ng /dL veya > 3 ng/dL olup prostat Ca riski yüksek etnik kökene mensup olanlar**

Erkte meme kanseri

Ciddi uyku apne sendromu

İnfertilite tedavisi alan veya yakın zamanda çocuk sahibi olmayı planlayanlar

Başlangıçta Hematokrit > %50 olanlar

Trombofil öyküsü olanlar

Son 6 ay içerisinde inme veya MI öyküsü olan hastalar

NYHA Evre IV ciddi kalp yetmezliği olan hastalar

**Testosteron içeren ilaçların kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığına dair verilere dayanarak 2015 yılında FDA tarafından bu ilaçlara uyarı koyma zorunluluğu getirilmiştir. Ancak bu tarihten sonra yapılan çalışmalar ve meta analizler, genel kanaatin aksine, testosteron tedavisinin kardiyovasküler olayların sıklığını ve bu sebeplerle ölüm riskini azalttığını ortaya koymaktadır. Ancak; bu hastaların heterojen bir hasta grubunu oluşturmaları, kullanılan ilaçların çok farklı formülasyonlar içermesi, farklı yollarla uygulanabilmeleri ve tedavi öncesinde hastaların yeterli düzeyde değerlendirilememesi nedeniyle daha büyük kapsamlı, prospektif ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.*

***Yapılan çalışmalar ve meta analizler testosteron tedavisinin prostat volümünü arttırdığı ve PSA düzeyini yükselttiğini göstermesine karşın, prostat Ca riskinde belirgin bir artışa yol açmadığını belirtmektedir*

Tablo 1. Fertilité beklentisi olan sekonder hipogonadizm olgularında tedavi seçenekleri

Grup	İçerik	Üretim	Preparatlar	Dozu
GnRH analogları	LHRH- Gonadorelin		LH-RH Ferring	Pulsatil olarak pompa ile uygulanmalıdır Sürekli uygulama aksı baskılar
Gonadotropin analogları	FSH	<i>Rekombinant Follitropin alfa</i>	Elonva	100-150 IU
			Gonal F	300-450-900 IU
	FSH-LH	<i>İdrar</i>	Menogon	75 IU
			Merional	75-100 IU
			Menopur	75-600-1200 IU
	hCG	<i>İdrar</i>	Pregnyl	1500-5000 IU
			Choragon	5000 IU
			Choriomon	2000-5000 IU
		<i>Rekombinant Koriogonotropin alfa</i>	Ovitrelle	250 mcg
Selektif östrojen reseptör modölatörleri	Klomifen sitrat		Klomen	50 mg tablet
			Serophene	
			Gonaphene	
Aromataz inhibitörleri	Anastrozol		Arimidex	1 mg mg tablet
			Anazol	
			Aridex	
			Santra	
			Veridex	
	Letrozole		Femera	2,5 mg tablet
			Letresan	
			Letroks	
			Letrol	
	Exemestane		Aromasin	25 mg tablet

Tablo 2. Testosteron preparatları ve genel özellikleri

Testosteron tipi	Uygulama sıklığı ve dozu	Etki başlangıcı ve süresi	Önerilen ölçüm dönemi	Avantaj ve dezavantajı
Testosteron Undecanoate *Nebido	3 ayda bir ABD 750 mg Bizde 1000 mg	1 ay sonunda etki başlar, 3 ay sonunda kararlı düzeye ulaşır	Planlanan ikinci doz öncesi	Stabil T düzeyi ve uygulama kolaylığı Enjeksiyon yerinde ağrı ve maliyeti yüksek
Testosteron Enathate (veya Cypionate)	1-4 haftada bir ABD 50-75-100-200	3-4 hafta	2-3 siklustan sonra İki doz arasında	Ucuz, uygulama kolay Uygulama sıklığı, fluktuasyon ve Enjeksiyon yerinde ağrı
Testosteron ester karışımı T propiyonat + fenilpropiyonat + isokaproat + decanoate *Sustanon	2-4 haftada	1-2 hafta	İki doz arasında	Ucuz, uygulama kolay Uygulama sıklığı, Fluktuasyon ve Enjeksiyon yerinde ağrı
Transdermal testostereone gel/ solution/bantları *Testogel	Günlük olarak %1, %1.6, ve % 2 gel 25-50-100 mg uygulama Bant	3-4 saat içinde 12-24 saat	2-4 haftadan sonra uygulamadan 2 saat sonra İstenen dönemde ölçülebilir	Daha stabil T düzeyi, uygulama kolay, eritrositoz daha az Yakın temasla partnere ve çocuklara transfer riski var, ciltte irritasyon yapabilir
Testosteron Implantları (Pellets)	3-6 ay 600-1200 mg	1 ayda pik yapar 6 ay etkisi sürebilir	1. Ölçüm 3-4 hafta sonunda, 2. ölçüm 3 ay sonunda	Uzun etki süresi Cerrahi işlem, rejekt riski, lokal irritasyon ve fibrozis
Oral testostereone undecanoate *Virigen testocaps	Günde 2-3 defa 40-80 mg	Oral alımdan 3-4 saat sonra 24-48 saat	İstenen dönemde ölçülebilir	Kullanımı kolay, maliyeti düşük İstenen etki zayıf, GİS ve hepatotoksitesite riski var
Nasal / Buccal testostereone	11 mg her puff	4 haftada başlar, 6-12 ayda maksimuma erişir	Kararlı düzey sağlandıktan sonra istenen dönemde ölçülebilir	Uygulama kolay Nazal irritasyon riski vardır

*ülkemizde bulunabilen ilaçlar

HASTAYA NOTLAR

- Geç ortaya çıkan erkek hipogonadizmi şüphesi olan hastalar mutlaka ayırıcı tanı açısından olası sebeplere yönelik tetkik edilmelidir.
- Hastalar tetkik edilirken mutlaka total testosteron ölçümleri sabah saatinde 07.00-11.00 saatleri arasında yapılmalıdır.
- Tanı konularak tedavi başlanan hastalara olası yan etkiler anlatılmalı ve hastalar rutin takip ve kontrolleri için periyodik olarak çağrılmalıdır.

Kaynaklar

1. Trinick TR, Feneley MR, Welford H, Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men. *Aging Male* 2011;14:10–15.
2. Zengerling F, Schrader AJ, Cronauer MV, et al. The “AgingMales Symptoms” Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male* 2012;15:253–7.
3. Brunton SA, Sadovsky R. Late onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. *J FamPract* 2010;59:1–8.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–59.
5. Kaplan SA, O'Neill E, Lowe RS, et al. Testosterone in aging men with benign prostatic hyperplasia: data from the Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS). *Aging Male* 2013;16:48–51.
6. Bruno Lunenfeld, George Mskhalaya, Svetlana Kalinchenko, Yulia Tishova: Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. *Aging Male*, 2013; 16(4): 143–15.
7. Lee DM, Tajar A, Pye SR, et al. The EMAS StudyGroup. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:77–85.
8. Ekrem Kara, Özlem Çelik, Ateş Kadioğlu, Pınar Kadioğlu. Late-Onset Hypogonadism in Male Patients Over 60 Years of Age with Metabolic Syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism* 17.2 (2013).
9. Schooling CM, AuYeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013;11:57.
10. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405–13.
11. G. Corona, MD, PhD, Endocrinologist, b, G. Rastrelli, MD, PhD, Endocrinologist, M. Maggi, MD, PhD, Endocrinologist. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27: 557–579
12. Huhtaniemi I & Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Urology* 2011; 8: 335–344.
13. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L et al. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2012; 17: 239–259.
14. Matsui H, Takatsu Y, Tanaka A et al. Potent and efficient testosterone suppression by chronic administration of novel metastatin analogues, TAK-448 and TAK-683, in male rats. *European Journal of Cancer Supplements* 2012; 8: 66 Abstract 251.
15. Saad F, Aversa A, Isidori AM et al. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Current Diabetes Reviews* 2012; 8: 131–143.
16. McCullough AR, Khera M, Goldstein I et al. A multi-institutional observational study of testosterone level after testosterone pellet (Testopel) insertion. *Journal of Sexual Medicine* 2012; 9: 594–601.
17. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blind placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:602–12.

JİNEKOMASTİ

Giriş

Jinekomasti Yunanca “gyne” (kadın) ve mastia (meme) sözcüklerinden köken alır ve kadın gibi göğüslere sahip olmak anlamına gelmektedir. Jinekomasti genellikle; erkek meme glandüler dokusunun klinik olarak meme ucundan itibaren konsantrik, lastiksi veya kitle şeklinde, histolojik olarak tanımlanmış ifadesiyle 0,5 cm’den fazla benign proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Glandüler proliferasyon olmaksızın yağ toplanmasına ise yalancı jinekomasti (lipomasti) denilir ve sıklıkla obez erkeklerde görülür.

Lipomasti saptandığı zaman genellikle ileri bir klinik araştırmaya gerek duyulmamaktadır. Jinekomasti hayatın çeşitli dönemlerinde fizyolojik olabildiği gibi bir çok çeşitli sebebe bağlı olarak da patolojik bir zeminde gelişebilir. Jinekomasti genellikle çift taraflı olmasına rağmen tek taraflı da olabilir. Yapılan bir çok çalışma jinekomastinin vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir.

Jinekomasti sebep ve sıklığı sırasıyla: %25 idiyopatik, yine %25 prepubertal, %10–20 ilaçlara bağlı, %8 siroz veya malnutrisyon, %8 hipergonadotropik hipogonadizm, %3 testiküler tümör, %2 HH, %2 hipertiroidizm, %1 renal hastalıklar ve %6’sını ise diğer sebepler oluşturur.

Sirozularda jinekomasti prevalansı oldukça yüksek olup %67’dir.

Jinekomasti genellikle yenidoğan, adolesan ve orta yaş-yaşlı erkeklerde görülür. Yeni doğanların %60–90’ında gebelik boyunca yüksek östrojen maruziyeti nedeniyle geçici jinekomasti görülür.

İkinci artış puberte döneminde ve değişik çalışmalarda %4–69 gibi çok farklı yüzdelere bildirilmiştir. Bu değişkenliğin nedeni: normal subareolar glandüler dokunun ne olduğu tanımı, uzman farklılığı ve belki de en önemlisi adolesan yaşların dağılım farklılığıdır.

Jinekomasti üçüncü artışını yaşlı erkeklerde yapar. En yüksek prevalans 50–80 yaşlı ve %24–65 arası gibi yüksek bir erkek kitlesi etkilenir.

- Jinekomasti erkek meme glandüler dokusunun klinik olarak meme ucundan itibaren konsantrik, lastiksi veya kitle şeklinde, histolojik ise 0.5 cm’den fazla benign proliferasyondur. Glandüler proliferasyon olmaksızın yağ toplanmasına ise yalancı jinekomasti (lipomasti) denilir. Hayatın çeşitli dönemlerinde fizyolojik olabildiği gibi bir çok çeşitli sebebe bağlı olarak da patolojik bir zeminde gelişebilir.

Tanı

Hastaların bir çoğunda dikkatli hikaye alımı ve fizik muayene ile birlikte bir kısım tanısal testler (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal ve Gonadal Aksın Dinamik Testler ile Değerlendirilmesi” bölümüne bakınız); jinekomasti sebebinin saptanmasında yeterlidir (9).

Fizik muayenesi başparmak ile işaret parmakları birlikte kullanılarak ve yavaş bir biçimde memenin her bölgesi muayene edilerek yapılmalıdır. Eğer hasta adölesansa genel fizik ve genital fizik muayenesi normale büyük olasılıkla bu kişi de pubertal jinekomasti vardır. 6 aylık aralarla tekrarlanan muayeneler durumun kalıcı olup olmadığını gösterecektir, jinekomastide düzelme ilk düşünülen pubertal nedeni güçlendirecektir.

- **Tanı;** Hastaların bir çoğunda dikkatli hikaye alımı ve fizik muayene ile birlikte bir kısım tanısal testler jinekomasti sebebinin saptanmasında yeterlidir.

Ayırıcı Tanı

Pubertal jinekomasti genellikle başlangıçtan sonra 6 ay içinde kendiliğinden düzelir. Fakat bazı olgularda puberte sonrası genç erişkin çağa kadar sürebilir ve kalıcı pubertal jinekomasti olarak sonuçlanır.

Jinekomastiyi ayırıcı tanıda en önemli olarak meme kansinomundan ayırmak gerekir. Meme kanseri daha az sıklıkta ve genellikle tek taraflıdır, meme ucu-areoladan simetrik olmaktan çok ayrıksı yerleşimlidir, meme başında çekinti ve akıntıya ve aksiller lenfadenopatiye yol açabilir.

Karında kitle adrenal kansinomayı, testis büyüklüğünde ve yapısında değişiklik neoplazmı düşündürülebilir.

Hastaya jinekomastiye sebep olabilecek ilaçları alıp almadığı sorulmalıdır. Jinekomasti ile ilişkili birçok ilaç vardır (Tablo 1). İlacın bırakılması veya değiştirilmesi sonucu 1–2 ay sonra düzelme varsa ilaç kaynaklıdır denilebilir.

Tablo 1. Jinekomasti ile ilişki olduğu bildirilen ilaçların listesi.

Antiandrojenler/androjen sentez inhibitörleri	Siproteron asetat, Flutamid, Finasterid
Antimikrobiyaller	Etiyonomid, İzonyazid, Ketokonazol, Metranidazol
Antiülser ilaçlar	Simetidin, Ranitidin, Omeprazol
Kemoterapötik ilaçlar	Alkilleyiciler, Metotreksat, Vinka alkaloidleri, Kombine kemoterapötikler, Imatinib
Kardiyovasküler ilaçlar	Amiodaron, Kaptopril, Digitoksin, Diltiazem, Enalapril, Metildopa, Nifedipin, Reserpin, Spironolakton, Verapamil
Madde suiistimali	Alkol, Amfetaminler, Eroin, Marihuana, Metadon
Hormonlar	Androjenler, Anabolik steroidler, Koryonik gonadotropin, Östrojenler, Growth hormon
Psikoaktif ilaçlar	Diazepam, Haloperidol, Fenotiyazinler, Trisiklik antidepresanlar
Diğer	Auranofin, Dietilpropion, Domperidon, Etretinat, Metoklopramid, Fenitoin, Penisilamin, Sulindak, Teofilin

Prostat kanserinin Antiandrojenler ile kombine GnRH agonistleri tedavisinde jinekomasti prevalansı yaklaşık %15 iken Antiandrojen monoterapisinde ise bu oran %75'lere çıkmaktadır.

Karaciğer ve böbrek hastalığı, hipertiroidizmin bulgu ve belirtileri gözden geçirilmelidir.

Kişi hipogonadizmi düşündürecek semptom ve bulgular açısından da değerlendirilmelidir. Sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bildirildiği gibi toplum temelli taramalarda da jinekomasti olgularının %25'inde etiyolojik neden tespit edilememektedir. Askerlik çağındaki bireylerin oluşturduğu bir çalışmada etiyolojik sebep tespit edilemeyen grup %40 dolayında saptanmıştır.

Östrojenik veya antiandrojenik özellikleri ile çevresel maddelerin de jinekomastiye sebep oldukları rapor edilmiştir. Bir çalışmada yüksek konsantrasyonda fitoöstrojenler içeren soya fasulyesi formüllerinin jinekomasti ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

- **Ayrırcı Tanı;** Jinekomastiyi en önemli olarak meme kansinomundan ayırmak gerekir. Ayrıca; bir çok ilaç, adrenal kansinomlar, prostat kanseri, karaciğer ve böbrek hastalığı, hipertiroidizm, hipogonadizm, östrojen veya antiandrojenik özellikleri ile çevresel maddeler akla gelmelidir.

Endokrin Patogenez

Androjen üretiminde azalma, östrojen üretiminde artış veya östrojene periferik dönüşüm için artmış kullanılabilir östrojen öncüllerinin varlığı temel jinekomasti mekanizmalarıdır. Androjen reseptör blokajı ve SHBG (seks hormonu bağlayan globulin) artması diğer mekanizmalardır.

Erkek veya kadın meme glandüler dokusunun hormonal uyarıya cevabında bariz bir fark yoktur. Duktal farklılaşma ve glandüler proliferasyonun miktarı bireyin meme dokusunun duyarlılığı, hormonal ortam ve hormonal uyarının şiddeti ile süresine bağlıdır.

Östrojen duktal epitelyal hiperplazi, duktal uzama ve dallanma, periduktal fibroblastların proliferasyonu ve damarlanmada artışı uyarır. Östrojene maruziyet sonrası kadın ve erkek meme dokusunda histolojik yapı benzerdir. Kadınlarda luteal fazda progesteron asiner gelişimine yol açarken erkeklerde bu görülmez.

Jinekomasti ile ilişkili çeşitli durumlar genellikle androjenin önleyici etkisi ve östrojenin uyarıcı etkisi arasında dengesizlik gibi görünmektedir. Net östrojen/androjen denge tanımı olan faktörler;

- Plasenta (kadınlarda), adrenaller ve testisler; steroid üretimi yapan bu üç dokudan steroid veya öncüllerinin üretimi,
- Ekstraglandüler (yağ, karaciğer, deri, kas, böbrek gibi) androjenlerin östrojenlere dönüşümü,
- SHBG'in dolaşımdaki seviyesi,
- Hormon hedef hücrelerinin androjen ve östrojenlere cevap kabiliyeti.

Gebelik: Hem anne hem de fetustan elde edilen gebelik sırasında dihidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEAS plasenta tarafından östron (E1) ve E2'e çevrilir, bunlarda fetal dolaşıma katılarak geçici yenidoğan jinekomastisi ile sonuçlanan meme doku proliferasyonunu uyarır.

Erkeklerde östrojen: Erişkin erkeklerde dolaşımdaki testosteronun %95'i, E2'ün %15'i ve E1'un %5'inden daha azı testisler tarafından sekrete edilir. Adrenal bezler tarafından sekrete edilen major androjen androstenediondur. Dolaşımdaki E2 ve E1'un çoğunluğu karaciğer, deri, yağ, kas, kemik ve böbrek gibi aromataz enzimi içeren dokularda ekstrasglandüler olarak testosteron ve androstenedionun E2 ve E1'a dönüşümü sonucu oluşur. Testosteron ve androstenedion ile E2 ve E1 arasındaki büyük miktardaki dönüşüm 17-hidroksisteroiddehidrogenaz (17-ketosteroid redüktaz) yolu ile ekstrasglandüler dokularda olmaktadır.

SHBG: Androjen ve östrojenlerin çoğu dolaşıma girdiklerinde SHBG'ye sıkı, albumine zayıf bağlanır. SHBG androjenlere östrojenden daha yüksek bağlanma eğilimi gösterir. Karaciğer sirozu, hipertiroidi gibi SHBG'in arttığı durumlarda serbest E2/ST oranı göreceli olarak artacaktır. Bağlı olmayan veya zayıf bağlı östrojen ve androjenler hedef hücrelere girer ve hormon etkisine sebep olurlar.

Östrojen ve androjen arasındaki dengesizlik: Östrojen ve androjen etkisi arasındaki dengesizlik serbest östrojenlerdeki mutlak artış, serbest androjenlerin endojen üretiminde azalma, serbest östrojen/serbest androjen artışı, androjen duyarsızlığı veya östrojen benzeri etkisi olan ilaç kullanımı benzeri gibi durumlarda ortaya çıkar. Jinekomastili bazı hastalarda örneğin; dolaşımda normal androjen konsantrasyonu varlığında bile dolaşımda östrojen seviyeleri normal olsa da meme dokusunda östrojene hassasiyet artmış olabilir. Bu durum jinekomastili hastaların pubik deri fibroblastlarında aromataz aktivitesindeki artış gösterildiği gibi meme dokusunun kendisinin de androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun arttığını da gösterir.

Beraberindeki Durumlar ve Patogenezleri

Puberte: Çalışmaların çoğunda jinekomastisi olan pubertal çocuklarla normal çocuklar kıyaslandığında; testosteron, E2, E1 veya gonadotropinlerin serum düzeyleri arasında her hangi bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla beraber bazı bildirilerde jinekomasti gelişecek erkek çocuklarında puberte başlangıcında E2 değerlerinde geçici artış olduğu bildirilmiştir. Bu çocuklar aynı zamanda E2 seviyelerinde geniş dalgalanmalar, 24 saatlik E2 seviyelerinde mutlak artış, adrenal androjenlerin östrojenlere dönüşümlerinde artış gösterebilirler. Adrenal androjen sekresyonu adrenarş sırasında yükselir. Bu durum gonadarş (hipotalamik gonadal aks) maturasyonundan önce ve ondan bağımsız olarak artar. Puberte sırasında serum E2 seviyeleri testosteron seviyelerinden önce yetişkin seviyesine ulaşır. Bu geçici dengesizlik pubertal jinekomastiye işaret eder.

Erişkin Erkekler: Genellikle yetişkinlerde jinekomasti birden fazla sebebe bağlıdır. Vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir. Yağ dokusu testosteronun E2'ye ve androstenedionun E1'e ekstrasglandüler aromatisasyonu için aktif bir bölgedir. Bununla beraber yaşlanma ile birlikte testislerde testosteron üretiminde kademeli bir düşüş, SHBG seviyelerinde artış, buna mukabil LH'da artışa karşın ST konsantrasyonunda düşme ile sonuçlanır. Bu iki faktör çoğu idiyopatik hastada mevcuttur. Yaşlı erkeklerde genç erkeklerden daha fazla, kullanılan tıbbi tedaviye bağlı olarak jinekomasti görülür.

İlaçlar: Bazısında östrojen veya antiandrojen gibi patofizyolojik mekanizma çok bariz olmakla birlikte spironolakton gibi bazılarında mekanizma karışıktır. Spironolakton testosteronun E2'ye dönüşümünü artırabilir. Testislerde testosteron üretim hızını düşürür, SHBG'den testosteronu ayırır. Böylece testosteronun metabolik klirensini artırır. Spironolakton androjen reseptörlerine bağlanarak ve testosteron ve dihidrotestosteronun (DHT) kendi reseptörüne bağlanmasını önleyerek antiandrojen gibi hareket edebilir. 25–50 mg/gün spironolakton kullanılan kalp yetmezliği mevcut hastalardan oluşan plasebo kontrollü bir çalışmada, jinekomasti, mastalji, impotans, libido kaybı gibi yan etkiler plasebo ile karşılaştırıldığında plaseboda %3'e karşı çalışma grubunda %10 olarak görülmüştür. Tablo 1'de listelenen ilaçların çoğunun alımı ile jinekomasti arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Az sayıdaki yapılan bireysel epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen sonuçlara dayanılarak ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Aynı sınıf ilaçların hepsi jinekomastiye aynı oranda sebep olmamaktadır.

Bitkisel Ürünler: Çay ağacı yağı ve lavanta yağı gibi bitki kökenli yağlar ve özellikle cilt koruyucu ürünleri kullananlarda jinekomasti görülebilir. Bu durum bu tip yağ içeren ürünleri kullanan 3 prepubertal çocukta gösterilmiştir. Bu yağlar hem zayıf östrojenik ve hem de antiandrojenik özellikleri yanı sıra kullanımları kesildiğinde jinekomastinin gerilediği görülmüştür.

Siroz: Sirozla birlikte olan değişiklikler jinekomasti gelişimini açıklayabilir; Adrenallerden androstenedion üretim hızının artması, androstenedionun E1'e dönüşümünün artması ve E1'un E2'e dönüşümünün artmış olması. Aynı zamanda serum SHBG'de yükselme ST konsantrasyonunun azalmış olması sonucu göreceli olarak serbest östrojen artar, serbest östrojenin de SHBG'ye eğilimi düşüktür. Buna ilaveten sirozlularda yüksek doz spironolakton kullanımı jinekomasti patogenezinde önemlidir.

Malnutrisyon: İkinci Dünya Savaşı sonunda serbest bırakılan Amerikan esirlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda açlık esnasında %10 oranında jinekomasti geliştiği ayrıca; %5–50 oranında memelerde hassasiyet, ağrı ve serbest bırakıldıktan sonra 2–3 ay içinde memelerde büyüme olduğu görülmüştür. Tekrar beslenme periyoduna girmeden; %80 impotans, %85 libido kaybı ve %73 testiküler atrofi bildirilmiştir. Açlık sırasında hem gonadotropin hem de testosteron seviyeleri azalmışken adrenal öncüllerden östrojen üretimi normaldir. Bu değişiklikler jinekomasti gelişimini uyarır. Yeniden beslenme sırasında gonadotropinler yükselir, testosteron artar ve normal puberteye uygun E2'de yükselme gözlenir.

Erkek hipogonadizmi: Primer hipogonadizm; Klinefelter Sendromu (KS) gibi doğumsal olabilir veya testiküler travma, infeksiyon, infiltratif hastalıklar, vasküler yetmezlik veya yaşlanmaya bağlı testosteron biyosentez yolağındaki enzim defektleri sonucu ortaya çıkabilir. Testosteron üretim azalması, ST seviyesinde azalma ve kompensatuvar olarak LH'da artışla birlikte. Aşırı LH yükselmeleri 17, 20 liyaz ve 17-hidroksilaz aktivite inhibisyonu ile leydig hücre stimülasyonu oluşur ve testosteronun E2'e aromatisasyonu artar. E2, testosteron sekresyonuna göre belirgin artar.

İkincil hipogonadizm hipotalamik veya pituitar kaynaklı olabileceği gibi doğumsal veya edinilmiş de olabilir. Ve jinekomasti ile de birlikte olabilir. Bu hastalarda LH üretiminde hata vardır. Bunun sonucu olarak testislerden testosteron ve E2 üretimi düşüktür. Aynı zamanda adrenal korteks ekstraplandüler dokularda aromatize edilecek östrojen öncüllerini üretmeye devam eder. Bunun sonucunda östrjen/androjen dengesizliği ortaya çıkar.

Testiküler Neoplazmlar: Testiküler neoplazmların yaklaşık %95'i germ hücreli tümör olup, tanı anında %2,5–6'sının jinekomastisi vardır. Jinekomasti, koryokarsinoma veya tümördeki trofoblastik hücreler tarafından salınan human koryonik gonadotropin (hCG) ile ilişkilidir. hCG'in yüksek seviyeleri 17–20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktivitelerini kontrol eden sitokrom p450 c17 enzimini inhibe ederek leydig hücre disfonksiyonuna yol açar. hCG leydig hücre aromataz aktivitesini uyarır ki bu da androjen öncüllerini E1'a ve E2'e çevirir. Net etkisi E2/testosteron oranını rölatif olarak arttırmasıdır. Tümör teşhisi anında jinekomasti varsa bu kötü prognostik belirtidir.

Jinekomasti aynı zamanda daha seyrek olan testisin leydig hücreli tümörlerinin %20–30'unda da bulunabilir. Bu tümörler 6–10 yaşındaki erkek çocuklarında erken puberte ile 26–35 yaşındaki erkeklerde testiküler kitle, jinekomasti, impotans ve libido kaybı ile kendini gösterir. Bu tümörlerin %10'u habisdır. Leydig hücre tümörleri yüksek miktarlarda E2 salgılar ve aynı zamanda androjen öncüllerini östrojenlere çevirir. Erişkinlerde testosteron üretimi azalır çünkü artmış E2 seviyeleri gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek ikincil hipogonadizm oluşturur.

Sertoli hücreli tümörler jinekomasti ve feminizasyon ile ilişkilidir. Fazla aromataz aktivitesi, androstenedionun E1'a dönüşümü ve testosteronun E2'e dönüşümü ile feminizasyon oluşur. Bu tümörler münferit olabileceği gibi Peutz-Jegher Sendromu ve Carney kompleks gibi bozuklukların bir bulgusu da olabilir.

Aynı zamanda %15 hastada radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi girişim sonrasında da görülebilir. Bu tür jinekomasti kemoterapi ve radyasyona ikincil hipogonadizm nedeni ile olabilir, serumda hCG yoktur. Genellikle 1 yıl içerisinde kendiliğinden düzelir.

Hipertiroidizm: Graves hastalığına bağlı hipertiroidisi olan erkeklerin %25–40'ında jinekomasti rapor edilmiştir, fakat bir çalışma gerçek prevalansın %10'un altında olduğunu iddia etmektedir. Serum LH seviyeleri genellikle yüksektir. E2'ün testosterona oranı rölatif olarak yüksektir. Hipertiroid hastalarda SHBG konsantrasyonları yüksektir, bu da testosteronun E2'e göre daha fazla bağlanmasına yol açarak ST'un E2'e göre rölatif olarak düşmesini sağlar. Testosteronun E2'e dönüşümü artmıştır. Böylece jinekomasti serbest androjen seviyelerinin azalması ve östrojenlerin fazla üretiminin bir araya gelmesinin bir sonucudur.

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Diyaliz: Hemodiyaliz ile tedavi edilen hastaların %50'sinde jinekomasti oluşur. Jinekomastinin primer sebebi leydig hücre disfonksiyonudur. Serum testosteron seviyeleri düşük ve gonadotropinler yüksektir. Aynı zamanda LH'un metabolik klirensi azalmıştır. Renal transplantasyon sonrası gonadal fonksiyonun düzelmesi ile ve siklosporin gibi ilaç kullanımı ile jinekomasti oluşabilir.

Feminize Adrenokortikal Tümörler: Bu seyrek tümörlerin %75'i habisdır. Ortalama yaşam süresi 1,5 yıldır, 52 hastalık bir serinin %98'inde jinekomasti saptanmıştır, serum DHEAS, 17 OH progesteron ve E2 artmış, TT ve ST düşmüştür.

Ektopik hCG Üretimi: Çok çeşitli nontrofoblastik neoplazmaların yaklaşık %18'inde artmış serum immünoreaktif hCG bulunur. Genellikle hCG seviyeleri orta düzeyde yükselir ve klinik bulgu vermezler ancak istisnai durumları vardır: hCG sekrete eden hepatoblastomalar, büyük hücreli akciğer karsinomları, gastrik karsinoma ve renal hücreli karsinomalar da jinekomasti ve

artmış serum hCG düzeyleri ile birlikte olabilir. Jinekomastinin patogenezi testisin germ hücreli tümörleri gibidir.

Gerçek Hermafroditizm: Gerçek hermafroditlerde hem testis hem de over dokusu vardır. Bu nedenle fazla östrojen sekresyonu jinekomastiye neden olabilir. Artmış östrojen üretimi testosteron üretimini baskılayabilir.

Androjen Duyarsız Sendromlar: Bu Sendromlar androjenin hedef dokularında hücre içi andojen reseptör defekti ya da yokluğuna bağlı bir grup bozukluktur. Klinik bulguları değişken olabilir. Spektrumun bir ucunda tam androjen duyarsızlığı (testiküler feminizasyon da denir), dış yapısı ile tamamen normal bir kadına benzer hasta, bu genotipik erkekler fenotipik kadın olarak değerlendirilirler. Görünümü kadın olduklarından jinekomasti de görülür. Puberte sırasında LH seviyeleri yükselir testislerden testosteron ve E2 salınımını stimüle eder. Androjen duyarsızlığında LH seviyeleri leydig hücrelerinin fazlaca stimülasyonu nedeni ile yükselir böylece hem androjen hem östrojen sekresyonu artar. Artmış serum testosteronu E2'e aromatize olur. Artmış serum östrojen seviyeleri androjen aktivite yokluğu ile birlikte meme büyümesine yol açar. Spektrumun diğer ucunda görünümü erkek olanlarda jinekomasti parsiyel androjen etkisinin tek bulgusu olarak ortaya çıkması vardır. En sık androjen reseptör geninde nokta mutasyonu söz konusudur.

Fazla Ekstra Glanduler Aromataz Aktivitesi: Östrojen öncüllerinin östrojene aromatisasyonunda ciddi artma olarak bildirilmiş bir kaç olgu mevcuttur. İlk olarak 8 yaşında erkek de hızlanmış büyüme ve kemik gelişimi, ciddi feminizasyon ve jinekomasti ile birlikte ekstrasglanduler aromatisasyonda 50 kat artma saptanmıştır. Bu gibi olgular idiyopatik jinekomasti olarak tanı almış hastaların bir kısmının aslında fazla ekstrasglanduler aromataz aktivitesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Endokrin Patogenez; Jinekomasti ile ilişkili çeşitli durumlar genellikle androjenin önleyici etkisi ve östrojenin uyarıcı etkisi arasında dengesizlik gibi görünmektedir. Net östrojen/androjen denge tanımı olan faktörler;

- Plasenta (kadınlarda), adrenaller ve testisler; steroid üretimi yapan bu üç dokudan steroid veya öncüllerinin üretimi,
- Ekstrasglandüler (yağ, karaciğer, deri, kas, böbrek gibi) androjenlerin östrojenlere dönüşümü,
- SHBG'in dolaşımdaki seviyesi,
- Hormon hedef hücrelerinin androjen ve östrojenlere cevap kabiliyeti.

Tedavi

Genel prensip: etiyolojiye durumun ciddiyetine ve ağrı/hassasiyetin olup olmadığına bağlıdır. Çoğu vakada tedavisiz geriler. Gerçek jinekomasti ile yalancı jinekomasti ayırımı ile glandüler doku miktarı fizik muayene ile tespit edilmelidir.

Spontan regresyon: jinekomasti hem adolesan ve hem de erişkinlerde sıklıkla 6 aydan daha kısa sürede spontan geriler. Çoğu hastada sebebe yönelik sadece izlem önerilir. Yenidoğan jinekomastisi; Doğumu takiben 2-3 haftalık dönemde geriler.

Pubertal jinekomasti: Pubertal jinekomasti genellikle 10–12 yaş arasında başlar ve 13–14 yaşları arasında da %65 oranında görülür. Genellikle (%85–90) 6–24 ay içinde gerilediği görülür, nadiren 17 yaş sonrası geriler.

Erişkinler: ağrı genelde ciddi değildir. ciddi ağrı veya hassasiyetli ağrı veya hassasiyet varlığında tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 6–12 ayda fibrotik değişikliklerle kendini sınırlayabilmektedir.

Jinekomastili erişkinler: hipogonadizm, hipertiroidi gibi tedavi edilebilir hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir ve sebebe yönelik tedavi irdelenmelidir.

İlaçlar: jinekomastiye yol açan ilaçlara devam etmemek veya bunları kullanmaktan kaçınmak en basit methodur.

Meme kanseri: Klinefelter sendromu kaynaklı jinekomasti artmış meme kanseri riskine sahiptir. Rutin mammografi önerilmemesine rağmen yıllık meme muayenesi önerilmektedir.

Normal günlük aktiviteye sahip jinekomastili hastalarda ciddi meme büyümesi, ağrı, hassasiyet, utanma duygusu erken tedavi için potansiyel indikasyonlardır. Adolesan veya erken erişkin dönemi takiben sebat eden inatçı pubertal jinekomastiyi de içeren tekrarlayan jinekomastiye de karışmak gerekebilir.

Meme glandüler dokusunun cerrahi olarak çıkarılması ve ilaç tedavisi tedavi seçenekleridir. Medikal tedavi jinekomastinin aktif fazı olan erken dönemde etkin olabilirken geç fibrotik evrede fayda sağlamaz. Buna karşın cerrahi ise; fibrotik evre geliştiği zaman tipik olarak yapılır.

İlaç tedavisi; klinik çalışma verileri sınırlı olmasına rağmen 3 tip ilaç tedavisi denenmektedir: androjenler, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri. Hiç biri jinekomastiyi tam olarak gerilemez ancak kısmi gerileme ve hassasiyette rahatlama sağlayabilir. Hiçbiri jinekomasti tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır.

Androjenler: hipogonad erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisi sıklıkla jinekomastiyi düzeltir, fakat ögonad erkeklerde kullanımında testosteronu östradiole aromatize ettiği için jinekomastiyi çok daha kötü yapabilir.

Aromatize edilemeyen androjen olan dihidrotestosteron kontrolsüz çalışmalarda jinekomasti için etkin olduğu rapor edilmiştir fakat bazı ülkelerde onay aldığı halde ABD’de onay almamıştır.

SERM: klinik çalışmalar sınırlı olmasına rağmen 6–9 ay kadar tamoksifen (10–20 mg/gün) ve raloksifen (60 mg/gün) verilen jinekomastili erişkin ve adolesanlarda meme hacmini azaltmışlardır.

Aromataz inhibitörleri: östrojen biyosentezini bloke eder ve teorik olarak östrojen/androjen oranını azaltarak jinekomasti için etkili olabilir. Aromataz inhibitörlerinde en iyi veri plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada pubertal jinekomastili 80 kişide 6 ay boyunca mg/gün dozunda kullanılan anastrozoldür. USG’de meme hacmini yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiştir. Bu preparat aynı zamanda prostat kanser tedavisinde de kullanılmaktadır.

Cerrahi: medikal tedavi ile veya spontan gerilemeyen, 12 aydan uzun süren psikolojik stress veya konfor bozukluğu yaşayan jinekomasti hastaları için düşünülebileceği önerilmektedir. Ancak adolesanlar için yestis hacmi erişkin ölçülere ulaşana dek genellikle cerrahi önerilmiyor. Cerrahinin genişliği aşırı yağ dokusunun olup olmaması ve meme büyümesinin ciddiyetine bağlıdır.

Tamoxifen: antiandrojen ilişkili jinekomastiyi önlemede SERM olan tamoxifen etkilidir. Tek başına yüksek doz bicalutamide veya Tamoxifen ile verilen prostat kanserlilerde 3 çalışmada bu etkinlik gösterilmiştir (48,49,50).

Anastrozole: antiandrojen ilişkili jinekomastiyi önlemede tamoxifenden daha az etkilidir (50).

RT: antiandrojen ilişkili jinekomastiyi önlemede bazı hastalarda proflaktik RT etkilidir (51). Bilateral memeye düşük doz (10–15 Gy ya 3 gün boyunca veya tek fraksiyon) proflaktik RT uygulanan 4 çalışmada; tek başına bicalutamide uygulananların %72'sinde gelişirken bicalutamide ile birlikte RT uygulananlarda ise jinekomasti oranı %33'lerde tespit edilmiştir (48, 49, 52–53)

Tamoxifen ile RT kıyaslaması: radikal prostatektomi sonrası yüksek doz bicalutamide (150 mg/gün) monoterapisi verilenlerde jinekomastiyi önlemede tamoksifenin combine kullandığı hastalarda proflaktik RT'den daha etkili olabileceği gösterilmiştir (48, 49).

Tedavi: Genel prensip; etiyolojiye, durumun ciddiyetine ve ağrı/hassasiyetin olup olmadığına bağlıdır. Çoğu vakada tedavisiz geriler. Gerçek jinekomasti ile yalancı jinekomasti ayırımı ile glandüler doku miktarı fizik muayene ile tespit edilmelidir. Jinekomasti hem yenidoğan ve adolesan ve hem de erişkinlerde sıklıkla 6 aydan daha kısa sürede spontan geriler.

Çoğu hastada sebebe yönelik sadece izlem önerilir. Yine sebebe yönelik tedavide gerileme olmaması durumunda cerrahi tedavi ve radyoterapi alternatif tedavilerdir

HASTAYA NOTLAR

- Erkek meme büyümesi (jinekomasti) hayatın çeşitli dönemlerinde normal gelişim sürecinde-fizyolojik olabildiği gibi birçok çeşitli sebebe bağlı olarak da patolojik bir zeminde gelişebilir.
- Jinekomasti genellikle androjenin önleyici etkisi ve östrojenin uyarıcı etkisi arasındaki dengenin değişmesinden kaynaklanmaktadır.
- Hastaların bir çoğunda dikkatli hikaye alımı ve fizik muayene ile birlikte gerekirse bir kısım tanısal testlerin yapılması jinekomasti sebebinin saptanmasında yeterli olabilmektedir.
- Bu konuda en önemli nokta Jinekomastiyi meme karsinomudan ayırmaktır.
- Bir çok ilaç bu duruma sebep olabilmektedir. Bu nedenle kullanılan her türlü ilaç, bitkisel destek ürünü doktorunuza belirtilmelidir.
- Jinekomastinin hem yenidoğan ve adolesan ve hem de erişkinlerde sıklıkla 6 aydan daha kısa sürede kendiliğinden gerileyebilmektedir.

Kaynaklar

1. Kocatürk, U. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü, s 327, 1997.
2. Braunstein, GD. Pubertal gynecomastia. In: Pediatric Endocrinology, Lifshitz, F (Ed), Marcel Dekker, New York, p.197, 1996.
3. Braunstein, GD. Diagnosis and treatment of gynecomastia. Hosp Pract (Off Ed), 28:37, 1993.
4. O'Hanlon, DM, Kent, P, Kerin, MJ, Given, HF. Unilateral breast masses in men over 40: a diagnostic dilemma. Am J Surg; 170:24, 1995.
5. Volpe, CM, Raffetto, JD, Collure, DW, et al. Unilateral male breast masses: cancer risk and their evaluation and management. Am Surg; 65:250, 1999.
6. Carlson, HE. Gynecomastia. N Engl J Med; 303:795, 1980.
7. Murray, NP, Daly, MJ. Gynaecomastia and heart failure — Adverse drug reaction or disease process? J Clin Pharm Ther; 16:275, 1991.
8. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia critical review. Andrologia 2012;44:621–626.
9. Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. Cleve Clin J Med 2004;71:511–517.
10. Braunstein, GD. Gynecomastia. N Engl J Med; 328:490, 1993.
11. Biro, FM, Lucky, AW, Huster, GA, Morrison, JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. J Pediatr; 116:450, 1990.
12. Hassan HC, Cullen IM, Casey RG, et al. Gynaecomastia: an endocrine manifestation of testicular cancer. Andrologia 2008;40:152–157.
13. Moore, MP. Male breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Hellman, S (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, p.859, 1996.
14. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, De Placido S. Management of gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2005;6:972.
15. Chang A, Yeap B, Davis T, et al. Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. J Clin Oncol 1996;14:2250.
16. Dobs A, Darkes MJ. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. J Urol 2005;174:1737.
17. Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 2000;82:283.
18. Ersoz H, Onde ME, Terekci H, et al. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. Int JAndrol 2002;25:312–316.
19. Yazici M, et al. Evaluation of breast enlargement in young males and factors associated with gynecomastia and pseudogynecomastia Ir J Med Sci 2009.
20. Block SL. The possible link between gynecomastia, topical lavender, and tea tree oil. Pediatr Ann 2012;41:56–58.
21. Martinez J, Lewi JE. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. Endocr Pract 2008;14:415–418.
22. Wilson, JD, Aiman, J, MacDonald, PC. The pathogenesis of gynecomastia. Adv Intern Med; 25:1, 1980.
23. Rochefort, H, Garcia, M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. Pharmacol Ther; 23:193, 1983.
24. Lee, PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. J Pediatr; 86:212, 1975.
25. Moore, DC, Schlaepfer, IV, Paunier, L, Sizonenko, PC. Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: Abnormal androgen-estrogen ratios. J Clin Endocrinol Metab; 58:492, 1984.
26. Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. Can Fam Physician 2010;56:344–345.
27. Pitt, B, Zannad, F, Remme, WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med; 341:709, 1999.
28. Smith, SR, Chhetri, MK, Johanson, AJ, et al. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. J Clin Endocrinol Metab; 41:60, 1975.
29. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. Acta Paediatr 2011;100:814–818.
30. Jones, TM, Fang, VS, Landau, RL, Rosenfield, R. Direct inhibition of Leydig cell function by E2. J Clin Endocrinol Metab; 47:1368, 1978.
31. Narula HS, Carlson HE. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36:497–519.
32. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. N Engl J Med 2007;357:1229.

33. Gabrilove, JL, Nicolis, GL, Mitty, HA, Sohval, AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: Personal observations and a review of the literature. *Cancer*; 35:1184, 1975.
34. Braunstein GD. Placental proteins as tumor markers. In: Immunodiagnosis of cancer, Herberman RB, Mercer DW (Eds), Marcel Dekker, New York 1990. p.673.
35. van Niekerk WA. True hermaphroditism. In: The Intersex Child, Josso N (Ed), S Karger AG, Basel, Switzerland 1981. p.80.
36. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16:271.
37. Binder G, Iliev DI, Dufke A, et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:484.
38. Gruntmanis U, Braunstein GD. Treatment of gynecomastia. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:643.
39. Gikas P, Mokbel K. Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract* 2007;61:1209.
40. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3469.
41. The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double-blind study. *Hepatology* 1986;6:807.
42. Kuhn JM, Roca R, Laudat MH, et al. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:513.
43. Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *J Pediatr* 1986;109:144.
44. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 2004;145:71.
45. Braunstein, GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer*; 6:315, 1999.
46. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4428.
47. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:41.
48. Di Lorenzo G, Perdona S, De Placido S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005;174:2197.
49. Perdona S, Autorino R, De Placido S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:295.
50. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:808.
51. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynecomastia caused by anti-androgen monotherapy. *Lancet Oncol* 2003;4:30.
52. Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:476.
53. Widmark A, Fosså SD, Lundmo P, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003;61:145.
54. UpToDate 2016.

PRİMER OVERYAN YETERSİZLİK (POY); TANI ve TEDAVİSİ

Primer overyan yetersizlik, kadınlarda 40 yaşın altında ortaya çıkan primer hipogonadizm (hipergonadotropik hipogonadizm) olarak tanımlanır. Prematür over yetersizliği de denilmektedir. POY; oosit kaybı, folikülogenez-over östrojen üretiminin eksikliği ve infertilite ile karakterizedir.

Seks steroidleri düzeyi azalmış (kendi yaşına ait referans değerlerinin 2 standart sapma kadar altında), gonadotropin düzeyi artmış ve amenoresi olan kadınlarda POY tanısı konur. Ortaya çıkan semptomlar menopoz benzeridir. POY bir erken menopoz değildir, erken menopoz ile de karıştırılmamalıdır. Doğal menopoz süreci, bir kadının herhangi bir neden olmaksızın adet dönemlerinin 12 ay süre ile kalıcı kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Normalde menopoz için medyan yaş 51,4 yıldır. Erken menopozda mens kesilir ve gebe kalmak mümkün değildir. POY'da overyan yetersizlik intermittandır, 40 yaş altındadır, gebelik mümkün olabilir. Aradaki benzerlikler, terminolojik karışıklıklara neden olmaktadır. Erken over yetmezliği veya POY olgularının %95'i sporadiktir. Spontan primer over yetmezliği yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde 20 yaş öncesi 1/10000, 30 yaş öncesi 1/1000, 35 yaş öncesi 1/250 iken 40 yaş altı kadınların %1'ni etkilemektedir.

Etyoloji ve Patogenezi

POY'un nedenleri çok çeşitlidir. İyatrojenik veya spontan olabilir. Kromozomal ve genetik anomaliler, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve tedaviler (örneğin pelvik cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi) nedenlerin bazılarıdır. Ancak, olguların önemli bir kısmında, herhangi bir etiyolojik faktör tanımlanamamaktadır. Başlangıçtaki folikül havuzunun küçük olması ve/veya graaf foliküllerinin uygun olmayan lüteinizasyonu spontan POY'un oluşma nedenleri olarak ileri sürülmüştür. Patogenetik mekanizmalar iki ana kategoriye ayrılabilir:

- I- Hızlandırılmış foliküler tükenme
- II-Oosit kaybı olmadan foliküler disfonksiyon (steroid üretiminde azalma)

I. Foliküler tükenme

POY'da, over foliküllerinin azalması/tüketilmesi daha erken ortaya çıkar. Hızlanmış bir tükenme mevcuttur. Menopozun aksine, POY'un ortaya çıkışından 16 yıl sonrasına kadar intermittan over fonksiyonu gözlenebilmektedir. Hatta over biyopsisinde folikül bulunmayan olgularda dahi gebelik geliştiği bildirilmiştir. Erken menopoz ile sonuçlanan foliküler tükenme, genetik bozukluklar ve overyan toksinlerin etkisi ile hızlanabilir. POY'da foliküler tükenme nedenleri:

1. X kromozom monozomi/anöploid veya mozaizm (Turner Sendromu, 47XXX gibi)
2. X kromozom anormallikleri (Xr, Xi, ring chromosome, t (X; A), frajil X premutation gibi)
3. Galaktozemi
4. Sitotoksik tedavi
5. Radyasyon
6. İnflamasyon

1) Turner sendromu: İkinci bir X kromozomu eksikliğidir (45X0) ve insanlarda en sık görülen kromozom kusurudur. POY'un en sık nedenlerinden biridir. Meydana gelen gebeliklerin %1,5, spontan düşüklerin %10 ve 1/2500 canlı doğumda bir görülür. TS'de atrezik folikül (çizgi gonad) oluşur. Pubertal gelişimin olmaması, primer amenore ve morfolojik kusurlar (boy kısalığı, perdeli boyun ve kare şekilli göğüs gibi) başlıca kliniği oluşturur. Over disfonksiyonu derecesi değişkendir. 45X0 karyotipine sahip fetuslarda overlerin inutero gelişimi normaldir. Ancak, doğumdan sonra, ikinci X kromozomunun yokluğu nedeni ile POY'a yol açan hızlanmış bir foliküler atrezi görülür. TS'de, X kromozomunun tam yokluğundan çok genellikle mozaizm; 45, XO/46 XX; 46XX/47XXX genetik yapıları daha sık saptanır. İnsan X kromozomu üzerindeki X inaktivasyon merkezi, Xq13 bölgesinde lokalizedir. Bu bölgeye yakın bir delesyon/translokasyon X inaktivasyon merkezini etkileyebilir ve bireyde hafif bir Turner benzeri görünüm oluşturabilir. İnsan X kromozomu üzerindeki diğer kritik bölgeler Xq13-q22 ve Xq22-q26 bölgeleridir. Xq21,3-q27 bölgesinde bulunan POF (POY) tip I geni, overin işlevi açısından önemlidir. TS'nin önemi sadece overyan yetersizlik değildir ve TS'de sadece üreme sağlığı bozulmaz. TS'de; erken kardiyovasküler sorunlar (aort anevrizması, kapak hastalıkları, hipertansiyon), işitme kayıpları, obezite, lipid, diyabet gibi metabolik problemler, tiroid hastalıkları, kemik erimesi, yaşam kalitesinde eksiklikler, normal bireylere göre yaş ilerledikçe daha çok ve sık ortaya çıkar. TS genetik analizinde Y kromozomu saptanması halinde gonadal tümör gelişim riski vardır, bu grup hastalarda erken cerrahi tedavi önerilmektedir.

2) X kromozom anormallikleri:

- a) Xp (kısa kol) gen delesyonları: Xp11, Xp22.1-21.3
- b) Xq (uzun kol) gen delesyon, translokasyonları: Xq13-21, Xq22-25, ve Xq26-28.
 - i) FMR1 gen: Bu gen Xq27.3 lokalizedir. Xq27.3 gen bölgesinde bulunan ailevi mental retardasyon FMR-1 geninde oluşan bir değişimdir. Kısmi veya tam mutasyonlar olabilir. Hastalardaki klinik bulgular arasında otizm, dikkat eksikliği/sendromu, hiperaktivite bozukluğu, bağ doku bozuklukları ve konvülsiyonlar sayılabilir. Mozaizm durumunda bulgular daha hafiftir ve daha zor tanınırlar. Premutasyonda ise, tam mutasyonun görüldüğü bireylerdeki problemler genelde görülmemekle birlikte, 3 farklı klinik bozuklukla karşılaşılabilir: 1.Frajl X yelpazesi içinde hafif bilişsel ve/veya davranışsal bozukluklar, 2.POY, 3.Daha yaşlı yetişkinlerde Frajl X ile ilişkili tremor ya da ataksi sendromu (*Fragile X-associated tremor/ataxiasyndrome-FXTAS*).
 - ii) XIST locus (X inactivation site) ile sessiz X kromozomu veya DIA gene (diaphanous gene) anormallikleri saptanabilir .

3) Otozomal anormallikler:

- Trizomi 13 ve 18 POY'la ilişkilidir.
- 46,XX gonadal disgenezis/agenesis; Perrault sendromu
- Otozomal resesif sendromlar: Bloom sendromu, Werner sendromu vs
- *ATM* gen (ataksi-telenjektazi, mental retardasyon geni)

II. Foliküler disfonksiyon

Bu bozukluklar normal FSH negatif feedback kaybı ve östradiol üretiminin azalması ile sonuçlanan estradiol prekürsör üretiminin veya aromataz fonksiyonunun genetik hastalıklarıdır. İki temel mekanizması vardır: Gonadotropin ve gonadotropin reseptör bozuklukları ile steroidojenik en-

zim kusurları. Biyolojik olarak inaktif gonadotropinlerin salgılanması, FSH'nin β alt biriminde mutasyon bunlara örnek gösterilmiştir. Steroidojenik enzim kusurlarına konjenital adrenal hiperplazi örneklerdir ve kortizol biyosentezine ek olarak androstendion ve estradiol biyosentezine katılan enzimlerindeki genetik kusurlar nedeniyle oluşur. Bu kusurlar, düşük östrojene neden olabilir ve foliküler deplesyon olmadan yüksek FSH bulunan hipergonadotropik hipogonadizm saptanabilir.

Spesifik gen defektleri

FOXL2 gendefekti: Bu durum, forkhead transkripsiyon faktörü geni FOXL2'de görülen bir mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir bozukluktur. Forkhead transkripsiyon faktör geni kromozom 3q22–23'dedir. Klasik olarak blefarofimozis, ptozis, epikantus inversus sendromu ve telekantus (BPES) ana özellikleridir. BPES tip I'de bu 4 ana özelliğe ek olarak POY da görülürken, BPES tip II'de yalnızca bu 4 ana özellik görülür.

FSH reseptör gene anormallikleri

LH reseptör gen defektleri

Enzim eksiklikleri: Overyan yetmezlik yapabilirler: Cholesteroldesmolase, 17-alpha-hydroxylase, (hypertension, hypokalemia, and ovarian failure), 17–20-desmolase,

Sinyal defektleri: FSH ve LH receptor anormallikleri, Pseudohypoparathyroidism (overyan rezistans nedeni).

Galaktozemi: POY, galaktozemili kadınlarda sık görülür. Galaktoz metabolitlerinin toksik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Galaktozemi, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enziminin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Nadir görülen otozomal resesif geçişli bir bozukluk olup, gen üzerindeki yeri 9p13 olarak belirlenmiş olan GALT genindeki mutasyona bağlıdır. Bu bozuklukta zeka geriliği, katarakt, hepatosellüler ve renal hasar görülür. Erken tanı ve katı galaktoz kısıtlı bir diyet uygulanması ile bu çocuklar sağlıklı bir yaşam sürebilirlerse de, etkilenen kız çocuklarının büyük bir kısmında ileride POY görülür.

Otoimmünite: Önemli bir POY nedenidir, olguların %10–30'unda görülür. Adrenal otoimmünite ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Adrenal otoimmünite ile birlikte olan formda otoimmün nooforit vardır. Antiadrenal antikorlar pozitifdir. Addison hastalığı ile birlikteliği sıktır. POY, otoimmün poliglandüler sendromun bir bileşeni olarak, karşımıza çıkabilir. APS tip I, otoimmün poliendokrin kandidiazis-ektodermal distrofi (*APECED*), olgularının %60'ı POY ile birlikte. APS tip II, (*Schmidt Sendromu*), Addison hastalığı, insülin bağımlı diabetes mellitus, hipotiroidi ve POY'u kapsayan bir bozukluktur. Adrenal otoimmünite olmadan yani izole otoimmün ooforitte antiadrenal antikorlar yok tersine ise FSH reseptör bloke edici antikorlar vardır.

Overyan toksinler: POY ile ilişkili toksinler, sitotoksik tedavi ve radyoterapi sayılabilir. Meme kanseri, çocukluk çağı kanserleri, hematolojik ve diğer malignitelerde sağ kalım sürelerinin uzaması, aralarında gonadal yetmezliğin de yer aldığı çeşitli yan durumları ortaya çıkarmıştır. Bu etki, doğrudan doza bağlı olduğu gibi, tedavide kullanılan ajana, tedavi süresine ve tedavi gören hastanın yaşına da bağlıdır. En gonadotoksik kemoterapötikler, alkilleyici ajanlardır. Siklofosfa-

mid, metotreksat ve fluorourasil kombinasyonundan oluşan bir tedavi rejimini takiben amenore görülme olasılığı, 40 yaşın üzerindeki kadınlar için %76, 40 yaşın altındakiler için ise %40 olarak saptanmış. Her 2 overe de radyoterapi uygulanmış ise gonadotoksisite daha belirgindir ve gonadotoksik etki ile toplam radyasyon dozu arasında doğrudan bir korelasyon vardır.

Virüsler: Kabakulak gibi virüsler, erkeklerde orşit ve testiküler yetmezliği ile ilişkilidir ve bu nedenle kadınlarda da ooforit ve yumurtalık yetmezliğine neden olabileceği tahmin edilmiştir. Ancak, akut ooforiti teşhis etmek çok daha zordur. CMV, sıtma, varisella ve shigella enfeksiyonlarından sonra POY görüldüğüne dair kanıtlar bulunmakta ise de, nedensel bir ilişki ortaya konmamıştır. İmmün sistemi baskılanmış olan hastalarda CMV'nin etkisinden söz edilmektedir. Kabakulak geçiren kadınların %2–8'inde kabakulak ooforiti gelişebilir, hastalar iyileştikten sonra over fonksiyonları genellikle normale döner.

Diğer: Sigara içenlerin, içmeyenlere göre yaklaşık iki yıl önce menopoza ulaştığı belirtilmekte, sosyal statünün ve artan paritenin de POY'da etkili olduğuna dair iddialar bulunmaktadır.

Klinik Bulgular

Primer over yetmezliği POY, menstrüel fonksiyon değişikliği (oligomenore ve/veya amenore), yüksek serum gonadotropin, düşük serum östradiol konsantrasyonları ve sıcak basmaları, vajinal kuruluk gibi östrojen eksikliği belirtileri ile karakterizedir. İntermittan overyan fonksiyonu, spontan POY olan kadınların yaklaşık %50–75'inde saptanır. Adet bozuklukları olan kadınlarda nadir olarak sıcak basmaları ve/veya vajinal kuruluk varlığı da POY düşündürür. Adet bozukluğu olmaması POY'u ekarte ettirmez. Birçok kadında foliküler gelişim, normal östrojen düzeyleri ve normal regl ile aralıklı yumurtalık fonksiyonu olabilmektedir. POY, 4 klinik durumla seyredebilir. Bu durumlar sabit seyirli değil, öngörülemeyen bir şekilde başka bir duruma geçebilir şeklindedir.

- *Gizli primer over yetersizliği:* Normal bazal serum FSH düzeyi ve açıklanamayan infertilite vardır.
- Sonraki durum, *biyokimyasal primer over yetersizliği;* yüksek bazal serum FSH düzeyi ve açıklanamayan infertilite vardır.
- *Aşıkır primer over yetersizliği; erken over yetersizliğidir.* Oligomenore, polimenore veya düzensiz adet döngüsü ve yükselmiş bazal serum FSH düzeyleri ile karakterizedir.
- *Prematüre over yetmezliği;* tam primordial folikül tükenmesidir. Amenore, kalıcı infertilite ve yüksek menopozal gonadotropin seviyelerinin varlığıyla karakterize geri dönüşü olmayan bir durumdur (Tablo 1).

Biyokimyasal özellikleri: Normal menopozda görülene benzer şekilde, düşük serum östradiol ve yüksek serum FSH konsantrasyonları içerir. Birçok kadında intermittan overyal fonksiyon vardır ve bu yüzden normal bulgular da saptanabilir.

Transvajinal ultrason-Spontan POY olan 46 XX kadınların %75 inde endokrin aktif görümlü antralfolikül, transvajinal ultrasonografi ile tespit edilmiştir. Otoimmün ooforit, büyük luteinize folikül kistlerin gelişimi ile ilişkili olabilir; US de karakteristik olarak büyümüş kistik over görünümü ile karşılaşılabılır.

Tablo 1. POY'da klinik durum ve laboratuvar bulguları.

Ovaryan Klinik Durum	Mens	FSH, LH	Fertilite
Gizli yetersizlik	Normal	Normal	Azalmış
Biyokimyasal yetersizlik	Anormal	Artmış	Azalmış
Aşkar yetersizlik	Anormal	Artmış	Azalmış
Prematür overyan yetmezlik	Yok	Artmış	Yok

Tanı

Düzensiz menstruasyonlu ve 40 yaşından daha genç kadınlarda, serum FSH konsantrasyonları ölçümü yapılmalıdır. Amenore olması gerekmez. İntermittan overyan yetersizlik ve spontan mens vardır. FSH düzeyi postmenopozal düzeyde (>30 ila 40 IU/L) çıkması ile POY tanısı konur. Serum FSH ölçümü intermittan over fonksiyonu nedeni ile normal çıkabileceği gibi oligo-amenoreli olguda postmenopozal düzeyde de çıkabilir ve yanıltıcı olabilir. 1 ay ara ile 2 kez bakılması uygun olabilir. Çoğu tahlillerde, adet döngüsünün 3. gününde bakılan serum FSH düzeyi >10 ila 15 IU/L iken eş zamanlı serum östradiol ≥ 80 ug/mL ise daha düşük doğurganlık ve 'gizli POY' düşünülmelidir.

Gizli POY'da, infertilite varlığında azalmış over rezervinden bahsedilmektedir. Ayrıca 3. gün FSH ve östradiol ölçümlerine ek olarak, serum antimüllerian hormon konsantrasyonu ve transvajinal ultrason ile antralfolikül sayısının ölçümü de tanı ve rezerv amacıyla kullanılmaktadır. FSH ile eş zamanlı bakılmış LH düzeyi otoimmünooforit nedeni ile ortaya çıkan yetersizliklerde çok daha fazla yükselmiş iken FH düzeyi orta düzeyde yüksek bulunabilir.

Over rezervini doğru olarak gösteren ve over fonksiyonlarının sonlanacağı zamanı güvenilir bir şekilde önceden gösteren tek bir test yoktur. Her ne kadar klinik, biyokimyasal ve biyofiziksel belirteçler ümit verici gibi görünse de daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Over rezervinin araştırılmasında kullanılabilecek 3 grup belirteç önerisi mevcuttur:

- FSH ölçümü, inhibin A ve B ve antimüllerian hormon;
- Dinamik testler: GnRHagonist uyarı testi, klomifensitrat testi, ekzojen FSH over rezerv testi, HMG uyarı testi gibi dış uyaranlara yanıtının araştırılması;
- Biyofiziksel belirteçler: Over volümünün hesaplanması, antrum foliküllerinin sayılması, ultrasonografi ile over stromasındaki kan akımının ölçülmesi ya da over biyopsi materyalinde over folikül yoğunluğunun araştırılması gibi yöntemler yer almaktadır.

Ayırıcı Tanı

Menstrüel döngü disfonksiyonu ile ilgili diğer nedenleri ekarte etmek için;

- *gebelik testi* yapılmalı,
- serum *prolaktin* konsantrasyonuna bakılmalı ve
- *progesterin çekme testi* yapılmalıdır
- altta yatan nedenin aydınlatılması için otoantikörlere bakılabilir.

Adrenal otoantikorlar: Spontan POY olan kadınların yaklaşık %3'ünde asemptomatik otoimmün adrenal yetersizlik bulunmaktadır. Asemptomatik otoimmün adrenal yetmezlik varlığı için serum antiadrenal ve anti 21-hidroksilaz otoantikorları 46, XX kadınlarda ölçülmelidir. Anti 21-hidroksilaz antikorları otoimmün adrenal yetmezlik için tarama amacıyla ve otoimmün ooforit tanısında yardımcı olduğundan ikili amaca hizmet edebilir. Genel olarak, semptomatik adrenal yetmezlik gelişimi overden önce gelir. POY'a potansiyel otoimmün mekanizmalara sahip kadınları belirlemek için geçerliliği olan serum belirteci yoktur.

- Otoimmün ooforiti tanımlamak için *yumurtalık biyopsisi* tavsiye edilmez.
- *Diğer otoimmün değerlendirme*-Spontan POY olan genç kadınlarda otoimmün hipotiroidi riski de vardır ve bu durum için hasta taranmalıdır.

Karyotip- TS belirtileri olan veya olmayan, POY olan tüm hastalara, temel değerlendirmenin bir parçası olarak karyotip yapılmalıdır. X kromozom anormallikleri saptanabilir, Y kromozom ihtiva eden bulgulara gonadal tümör gelişim riski nedeni ile ooferektomi gerektireceğinden önem arz eder.

FMRI mutasyon için test- POY ve kalıtsal akıl geriliği en sık nedenidir. X-bağılı bir bozukluktur. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) 40 yaşından önce bilinen bir neden olmaksızın POY veya yükseltilmiş FSH düzeyi olan kadınların FMRI taranmasını önermektedir. POY olan kadınlarda göreceli kısırlık olmasına rağmen, çoğunun hala aktif üretken olabilmesi nedeni ile gebelik açısından önem arz ettiği gibi ailesel açıdan risk belirlemede önem arz etmektedir.

- DEXA ile kemik mineral yoğunluğu değerlendirmek önerilir.

İzlem

Hastanın ruhsal sağlığı, doğurganlık, cinsel fonksiyon, kemik sağlığı, kalp ve damar sağlığı açısından POY tanısı ile takip ve tedavi yanında ek sorunların saptanması ve tedavisi önemlidir.

Hastanın Bilgilendirilmesi

Spontan POY tanısı konulduktan sonra en önemli adım, hastayı anlamak, duygusal destek ve hastayı bilgilendirmedir. Çoğu hasta taniya hazırlıksızdır ve zaten süreç içinde mutsuzdur.

İlk aşamada sorunu fark ederek ve anlayarak hastalar öncelikle acil bir gebelik elde etme ihtiyacı hissetmektedirler. Doğru bilgi verme, önerilerde bulunma ve yönlendirme, şoke olmuş, şaşkın ve harap vaziyette kendini tanımlayan bir kadın için hem acil hem de en önemli adımdır.

Tedavi ve Yönetim

POY'da erken hormonal eksikliği yerine koymak önemlidir ve gereklidir. Bu nedenle POY tanısı konur konmaz hastaya mutlaka hormon replasman tedavisi (HRT) teklif edilmelidir. HRT'nin şekli hastanın tercihi göre seçilebilir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda kullanılan HRT rejimleri düşünülebilir. Fakat, POY'lu kadınlar, postmenopozal kadınlara göre daha yüksek düzeyde estrogen desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. Oral kontraseptifler, postmenopozal HRT'ye göre iyi bir alternatiftir. Hormon tedavisinin amaçları, pubertal gelişimi sağlamak, östrojen eksikliği semptomlarını tedavi etmek ve bunun uzun dönemde bırakabileceği sekelleri en aza in-

dirmektir. Bunun için de egzogen östrojen replasmanı önerilir. Replasmanın yokluğunda POY'da kadınlar artmış risk altındadır. Bunlar:

- Vazomotor semptomlar, sıcak basması, vajinal kuruluk, gece terlemesi, yorgunluk ve ruh hali değişiklikleri de dahil olmak üzere östrojen eksikliğinin belirtileri vardır.
- Osteopeni ve osteoporoz ve kırıklar daha yüksek oranda görülür.
- Bozulmuş endotel fonksiyonu vardır, kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmıştır. İskemik kalp hastalığı, iskemik inme toplam mortalite ve mortalite küçük artışlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Azalmış cinsel esenlik
- Bozulmuş bilişsel fonksiyon, bilişsel gerileme risk artışı mevcuttur.

Hormon tedavisini belirleyen faktörler; hastanın yaşı, cinsel olgunluk düzeyi, amenore süresi, amenorenin primer ya da sekonder oluşu ve hormon tedavisinin kullanımını etkileyecek risk faktörlerinin varlığıdır. Hormon tedavisi her hastanın kendi gereksinimine göre ve özellikle hastanın yaşı ve risk/yarar oranı göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir.

Primer amenore ile seyreden POY'da sekonder seks karakteristikleri gelişmemiştir ve kemik mineral dansitesi düşüktür. Olmayan ya da gecikmiş pubertenin tedavisi için önerilen tedavi şemaları arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Tedavinin ortak temel özellikleri, düşük doz ile başlayıp giderek artan östrojen tedavisi; eş zamanlı olarak sekonder seks karakteristiklerinin gelişiminin izlenmesi ve daha geç bir dönemde, endometriumun korunması amacı ile siklik progesteron verilmesidir. Ardından uygulanan hormon tedavisinin amacı ise elde edilen sonuçların sürdürülmesi ya da infertilite tedavisine katkıda bulunmaktır.

Sekonder amenoresi olan ve pubertal gelişimini tamamlamış olan hastalara standart hormon tedavisi uygulanarak; vazomotor semptomların kontrol altında tutulması, kardiyovasküler risk ve osteoporozla ilişkin sorunların en aza indirilmesi ve bunların yanında, normal cinsel fonksiyonun sürdürülmesi amaçlanmaktadır.

Östrojen tedavisi; mutlak bir kontrendikasyon olmadığı sürece, POY olan kadınlara (bir progestin ile veya tek başına) kemik kaybını önlemek için verilir. Osteoporozun tedavisi değil de önlenmesinde kullanıldığının altı çizilmelidir. Kemik kaybı önlenmesi için östrojen tedavisine ek olarak, kemik sağlığı için önemli önlemler egzersiz, sağlıklı bir diyet, yeterli kalsiyum ve D vitamini verilmeli ve sigaradan kaçınması vurgulanmalıdır. Mevcut yaklaşım, doğal menopoza (yaş 50–51) ortalama yaşına kadar mümkün olduğunca normal fizyolojiyi taklit eden bir hormon replasman rejimi ile tedavi etmektir.

Menopoz öncesi işleyen overden üretilen başlıca östrojen, 17-beta Estradioldür. Düzenli adet gören kadınlarda serum östradiol düzeyi adet döngüsü boyunca ortalama yaklaşık olarak 104 pg/ml (382 pmol/L)'dir. Teorik olarak, primer yetersizlikte genç kadınların normal over fonksiyonunu mümkün olduğu kadar taklit gerekir. POY olan kadınlar için uygun östrojen rejimleri bilinmemekle birlikte, transdermal östradiol (genellikle 50–100 mcg) veya oral östradiol (genellikle 1–2 mg/gün) olarak başlanabilir. Bu doz da konjüge at östrojeni 1,25 mg veya etinilestradiol için yaklaşık 10 mcg eşdeğerdir.

Tablo 2. Östrojen ve progesteron dozları

Düşük günlük östrojen dozları	Endometrium etkinliği açısından en düşük progesteron dozları
Konjuge Östrojen: 0.3 & 0.45 mg; Oral Mikronize: 0.5 mg; Transdermal: 14&37.5 mikrogram (Climara 3.9mg/12.5cm ² (50mikrog)) (Climarafort 7.8mg/25 cm ² (100 mikrog))	MPA: 1.5 mg; NETA: 0.1 mg; Drospirenone: 0.5 mg; Mikronize: 100 mg

Postmenopozal dönem için 2 kat daha fazla dozlar kullanılması; transdermal östradiol 50 mcg yerine 100–150 mcg, konjuge östrojen günde 0,625 mg yerine 1,25 mg, oral östradiol için günde 1 mg yerine 2–4 mg önerilmektedir (Tablo 2–3). Bu dozlar genellikle POY olan genç kadınlarda vajinal epitel için yeterli östrojenizasyona ulaşmak ve yaşa uygun kemik yoğunluğunu korumaya yardımcı olmak içindir. Östrojenler (21 gün açık, 7 gün kapalı) sürekli veya periyodik olarak uygulanabilir. Östrojen tedavisi bu hastalarda ovulasyonu engellemez ve teorik olarak LH seviyesini düşürmesi ve erken luteinizasyonu engellemesi ile gebelik olasılığını artırabileceği unutulmamalıdır. Bu arada hastaya, hormon tedavisinin bir kontrasepsiyon yöntemi olmadığı ve gebelik riskinin olduğu hatırlatılmalıdır. Gebe kalmak istemeyen kadınlara, kombine oral kontraseptif haplar alternatif olarak sunulabilir. Kadınlar adet takvim tutmalıdır. Bir adet döneminin ertelenmesi halinde gebelik testi yaptırılmalıdır. Pozitifse östrojen ve prostestin tedavisini durdurulmalıdır (Tablo 4–5).

Tablo 3. Reçete seçenekleri

	Oral	Transdermal	Intravaginal
Östrojen Tedavisi (ET)	Mikrojenize östradiol Konjugeat (equine) östrojen (CEE) Sentetik konjuge östrojen Esterifiye östrojen Estropipate Estradiol asetat	Patch Gel Emulsiyon Sprey	Krem İntravaginal tablet Ring
Östrojen Progesteron Tedavisi (EPT)	CC-EPT CS-EPT	E+P (kombinasyon) patch	

Tablo 4. Östrojen tedavisinde oral tabletler

ET oral tablet			
Ürün	İsim	Standard doz	Düşük doz
Estradiol acetat	Estrofem	2 mg	
Micronized E ₂			

Transdermalöstradiol içeren yamalar birçok potansiyel avantajlara sahiptir : Daha fizyolojik güne eşit dağılmış, daha az toksik,daha az yan etkili (venöztromboemboli safra kesesi hastalığı (kolestistit, taş) olabilir . Primerover yetmezliği olan kadınlarda tedavi gebelikten koruyucu değildir ve spontanover aktivitesi ortaya çıkabilir ve gebe kalabilirler.

Tablo 5. Östrojen tedavisinde transdermalpatch (yama) seçenekleri

ET Transdermal: Patch		
İsim	Mg/24 saat	Kullanım/ hafta
Climara	3.9 mg/12.5 cm ² , 7.8 mg/25 cm ²	2
Estraderm	0.05, 0.1	2

Tablo 6. Östrojen tedavisi için oral ve transdermal dışı diğer seçenekler

ET Transdermal: Vaginal Tablet, Gel, Emulsion, Spray			
İsim	Tip	mg/24 saat	Kullanım
Estriol	krem	1 mg/ paket	1 /g
Vagifem	Vaginaltb	25 mcg	*
Estreva	gel	%0.1	1/g

Sıklıkla, POY tanısı, amenorenin ortaya çıkışından aylar, hatta yıllar sonrasına kadar gecikmektedir, bu nedenle hormonal tedaviye osteoporoz iyice ilerlemeden başlanılmamaktadır. Sekonderamenoresi olan olgularda, hormon tedavisine düşük doz östrojen ile başlanması, hastanın tedaviyi sürdürmesini kolaylaştırır. Histerektomi olmamış hastalarda uygun dozda progesteron ile endometriyal hiperplazi ya da kanserin önlenmesi koşuldur. Önerilen rejim her ay 10–12 gün boyunca her gün 10 mg medroksiprogesteron (Provera) veya her ay 10–12 gün boyunca her gün mikronizeprogesteron 200 mg şeklindedir. Mikronizeprogesteronsıklık bir rejim (12 gün boyunca 200 mg) halinde ya da bir sürekli rejim (günlük 100 mg) olarak tatbik edilebilir. Sürekli veya sıklık tedavi gebelik hedefi veya duygudurum değişikliklerinin yönetimine göre seçilebilir (Tablo7).

Hastalar hormon eksikliği ile osteoporozun ortaya çıkabileceğinin farkında oldukları gibi uzun süreli tedavisi ile kardiyovasküler komplikasyon ve meme kanseri riski nedeni ile endişe duymaktadırlar. Bu risk östrojen-progesteron kombine tedavide görülür. Meme Ca riski öncelikle postmenopozal hormon replasman tedavisinde, östrojen reseptör pozitif olan olgularda (aile hikayesinin önemi yok), sadece ilacı kullananlarda (ilaç bırakıldıktan 5 yıl sonra risk kalkıyor) ve 4 yıllık kullanımla (kısa süreli kullanım riski artırmaz) risk artışı olabilir.

Tablo 7. Östrojen progesteron tedavisinde oral tablet seçenekleri

EPT Oral Tablet			
	Estrogen	Progestin	Doz
Kliogest	17b-E2 2 mg	NETA 1 mg	1/g
Angeliq	17b-E2 1 mg	Drosperinone 0.5 mg	1/g
Trisequens	E22mg	NETA 1 mg	1/g
Climen	17b- E2 2 mg	Cyproteron 1 mg	1/g
Divina	E2 2 mg	MPA 10 mg	1/g
Cycloprogynova	E2 2 MG	Norgestrel0.5 mg	1/g

Bu tedavinin postmenopozal dönemdeki replasman tedavisiyle aynı olmadığı bu durum olmasının halinde en az 50 yaşına kadar bu hormonlara yeterlice sahip olacağı ve bu durumdada yerine koymak gerektiği primerover yetersizlik olan genç kadınlara detaylıca anlatılmalıdır.

Androjen eksikliği: overyan yetmezliği olmayan genç kadınlara göre primerover yetmezliği olan kadınlarda daha çok olabilir. bir çalışmada serum overandrojen konsantrasyonları (androstendion ve / veya testosteron) over yetmezliği olmayan aynı yaştaki kadınlara göre daha düşük, yaşlı postmenopozal kadınlara göre benzer saptanırken, bir adrenal androjen olan DHEA –SO₄ seviyesi normal bulunmuş. Androjeni yerine koymada potansiyel yan etkileri olan hirsutizm, akne ve dislipidemi ortaya çıkabilir. Androjen eksikliğinin, libido azlığı, genital ve öznel uyarılma yetersizliği, orgazm sorunları, motivasyon eksikliği, kendini iyi hissetmeme ve erken yorulmanın önemli bir nedeni olduğuna inanılmaktadır. Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (hypoactivesexual-desiredisorder-HSDD) olarak tanımlanan libido azlığı, hasta için çok sıkıntı verici olabilir. Cinsel uyarılabilirlik düzeyinin normale döndürülmesi ve HSDD ile ilişkili stresin azaltılmasında, östrojenler ile birlikte testosteron ya da dehidroepiandrosteronreplasmanı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Uygun dozda testosteron kullanılması, istenmeyen metabolik etkiler ya da virilizasyon belirtilerine yol açmadan, normal kas kütlelerinin sürdürülmesine de yardımcı olabilecektir.

Psikososyal destek: Primerover yetersizliği tanısının çoğu kadın için duygusal travmatik olduğu, depresyon ve anksiyete skorlarının arttığı bilinmelidir.

Fertilite tedavisi: iyatrojenik POY gelişme riski olan hastalar, gonadotoksik tedaviye başlamadan önce infertilite riski açısından uyarılmalı ve ortaya çıkabilecek infertilite durumunda izlenecek tedaviye ilişkin stratejik karar baştan verilmelidir. Kломifen, gonadotropinler ya da GnRH analogları ve gonadotropinkombinasyonu ile ovülasyonun indüksiyonu, gebelik oluşma şansını yalnızca hafif derecede artırır. Bazı çalışmalar, radyasyonun gonadotoksik etkilerinin, tedaviye başlamadan önce overtranspozisyonu ile en aza indirilebileceğini ortaya koymuştur. Bu, kombine cerrahi ve radyolojik tedavi gören olgular için iyi bir seçenek olabilir. Radyoterapi almaya hazırlanan olgular için alternatif bir yaklaşım ise, laparoskopikovertranspozisyonu olabilir. Transpozisyon bölgesinin dikkatli seçilmesi, hem koruyucu etkiyi en fazla düzeye çıkarmak hem de radyasyonun gonadotoksik etkilerini en aza indirmek açısından koşuldur. Hipotalamus-hipofiz-over ekseninin işleyişinin baskılanması, kemoterapiningonadotoksik etkilerini azaltmak açısından önerilmiş olup, etkili olduğu düşünülmektedir.Ancak, kabaca, POY olan hastalarda hiçbir müdahalenin ovulasyon oranını artırmadığı veya fertiliteyi geri kazandırmadığı söylenebilir. Gonadotropin tedavisinin otoimmün POY alevlenmesi için teorik bir risk taşıdığı unutulmamalıdır. Otoimmünover yetmezliği şüphesinde overyan fonksiyonu sağlamak için steroid kullanımının klinik endikasyonu yoktur. Kullanım osteonekroz riski taşır. Spontanfertilite kazanımlarının olabileceği unutulmamalı ve kanıtlanmamış tedavilerden kaçınılmalıdır. Fertilitenin yeniden oluşturulabilmesi için başarı ile uygulanan diğer bir yöntem ise, daha sonra ototransplantasyon yapılmak üzere over dokusunun kriyo ile (dondurularak) saklanmasıdır.

HASTAYA NOTLAR

Primer Over (Yumurtalık) Yetersizliği (POY) 40 yaşından daha genç olan kadınlarda yumurtalıkların normal işleyişini aralıklarla durdurduğu durumdur. Bu durum bir erken menopoz ya da yaşlanma değildir, kişinin yumurtalıklarının tutuk olduğu düşünülmelidir.

Nedenleri: POY'un nedeni çoğunlukla bilinmemektedir. Bazı durumlarda genetik anormallikler, toksinler, otoimmün hastalıklar neden olarak saptanabilmektedir.

- Genetik nedenler: Turner Sendromu, Fajil (Kırılğan) X sendromu;
- Toksik nedenler: En sık nedeni kanser tedavisinde kullanılan ilaçları ve radyasyon tedavisidir.

Belirtileri: Çoğu kadın normal ergenlik sürecini geçirmiş ve düzenli adet dönemlerine sahip olmuşlardır. Birden mens olamama, uzun zamandır devam eden adet düzensizliği ya da kanama görülebilir. Bazı kadınlarda hap kullanımı sonrası adet olamama ya da doğum sonrası adet olamama şikâyetleri ile karşımıza çıkabilirler. Hap kullanmak adeti kesiyor demek değildir. Bazı hastalarda da gelişen östrojen eksikliği ile sıcak basmaları, ağrılı ilişki ve vaginal kuruluk ilk başvuru şikâyetleri olabilirler.

Tanı: 40 yaşından genç bir kadında, üç ay veya daha uzun süre düzenli adet alamıyorsa hekime başvurulmalıdır. Hamilelik istenmiyorsa da başvurulmalıdır. Ayrıca vaginal kuruluk, sıcak basmaları, ağrılı ilişki, yumurtalık ameliyatı olmak, kemoterapi veya radyasyon tedavisi almış olmak, bireyin veya aile üyelerinden herhangi birinin otoimmün hastalıkları, primerover yetersizlik, Fajil X sendromu, mentalretardasyon, ya da gelişimsel gecikme öyküsü, işitme kaybı varsa bir endokrinoloğa başvurulmalıdır. Bu hastalar osteoporoz ve kalp hastalığı için risk altındadır. Tanısı için, serum FSH düzeyi yüksek olmalıdır. Tanı konulursa ardından olası bir neden aramak gerekir. Bozukluğun nedenini belirlemek için: Genetik analiz, antikor ölçümleri (otoimmün nedenleri araştırmak için) yapılabilir.

Tedavisi: Östrojeni yerine koyma tedavisi yapılır. Bu tedavi ile şikâyetleri azalır, osteoporoz ve kırık, kalp hastalık riski azaltılmış olur. Normal adet görmenin devam etmesi uygun bulunan kadınlarda rahim kanseri riskini önlemek için östrojenle birlikte projestin-progesteron alınması da önerilir. Bu östrojen tedavisi gebeliği önlemek için yeterli değildir, gebeliğin önlenmesi için hap veya rahim içi araç önerilebilir. POY olan kadınların %5-10'unun kendiliğinden gebe kalmaları mümkündür. Aksi halde tüp bebek yöntemi önerilebilir. Hamilelik ve bebek açısından durumun tespiti önemlidir. Hamilelik isteyenlerin kadın doğum uzmanına başvurması önerilir. Östrojen tedavisinin süresi ve kullanımı ile ilgili endişeler olabilir. Östrojen tedavisi altmışlı ve yetmişli yaşlardaki menopoz geçirmiş kadınlarda kalp krizi, hipertansiyon, felç ve meme kanseri açısından riskli olabilirken POY olan genç kadınlar için bu riskler yoktur. Bugünkü bilgilerimize göre en az 50 yaşına kadar, POY olan genç kadınlarda östrojen tedavisi kullanmak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*. May 2002;99(5 Pt 1):720.
2. Neil F. Goodman, Rhoda H. Cobin, MACE; Samara Beth Ginzburg, Ira A. Katz, Dwain E. Woode. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. *Endocr Pract* 2011 17 suppl 11.
3. Lawrence M Nelson, MD, Karim Anton Calis, Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) UpToDate, Feb 24, 2014.
4. Lawrence M Nelson, Clinical manifestations and evaluation of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure) UpToDate, Jan 7, 2014.
5. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion #322: compounded bioidentical hormones. *Obstet Gynecol* 2005;106(5, pt 1):1139–1140.
6. Nick Panay, Emmanuel Kalu, Management of premature ovarian failure, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23(2009)129–140.
7. Melanie C. Davies, Beth Cartwright. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clinical Endocrinology* (2012) 77, 182–186.
8. T. J. de Villiers, M. L. S. Gassb, C. J. Haines, J. E. Halld, R. A. Lobo, D. D. Pierroz, M. Rees. Global Consensus Statement on menopause hormone therapy. *Maturitas* 74(2013)391–392.
9. N. Mendoza*, R. Sánchez-Borregob, M. J. Cancelo, A. Calvo, M. A. Checa, J. Cortés, M. A. Elorriaga, T. Díaz, J. V. González, I. Lete, P. Lobos, T. Martínez-Astorquiza, A. Nieto, M. A. Olalla, E. Pérez-Campos, R. Porqueras, F. Quereda, A. Salamanca, E. De La Viuda. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas* 74(2013)283–290.
10. Michel De Vos, Paul Devroey, Bart C J M Fauser. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376:911–21.
11. Ayşe Çıkım Sertkaya. Postmenopozal Hormon Replasman Tedavisi: Artıları-Eksileri Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2011;4(1):35–42.
12. Nolting M, Perez L, Belen M, Martinez Amuchastegui J, Straminsky V, Onetto Claudia C, Palacios J. Importance of detecting the transition to the premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:257–8.
13. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606.
14. Apollo Meskhi ve Mourad W. Seif. Prematüre over yetmezliği. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology Türkiye Edition* Vol 1, No 2, 2006.
15. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277.
16. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005;83:1327.
17. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:129.
18. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Rozenberg S, Rees M; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010 Sep; 67(1):91–3. doi:10.1016/j.maturitas.2010.04.011. Epub 2010 Jun 3. Erratum in: *Maturitas* 2011 Jun; 69(2): e4.

HİPERANDROJENEMİLİ OLGUYA YAKLAŞIM; HİRSUTİZMLİ HASTA YÖNETİMİ

Hiperandrojenemi reproduktif dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülen bir durumdur. Androjen artışı klinikte hirsutizm, akne, androjenik alopesi, ovulatuvar disfonksiyon ya da daha ağır olgularda virilizm belirti ve bulgularıyla kendini gösterir. Kadınlarda hiperandrojenemiye neden olan birçok neden vardır. Bazı androjenler normal sağlıklı tüm kadınlarda üretilir ve östrojenin yapımı için gereklidir. Hiperandrojenemik durumda ise androjenlerin üretimi artmış olabilir, östrojene dönüşümleri azalabilir ya da her ikisi aynı anda olabilir. Hiperandrojenemi klinik belirtileri ile olabilir ya da klinik belirti vermeden biyokimyasal olabilir. Hiperandrojeniminin klinik belirtileri akne, alopesi, hirsutizm, ovulatuvar-menstruel disfonksiyon ve virilizmdir.

Kadınlarda Androjen Hormonların Metabolizması

Kadınlarda androjen kaynağı adrenal korteks ve overdir. Testosteron over kaynaklı, DHEAS ise adrenal kaynaklı, androstenedion ise hem adrenal hem de over kaynaklıdır. Over dolaşımdaki DHEAS'ın %20'sini, androstenedionun %50'sini ve testosteronun %25'ini üretir DHEA adrenal bezden salgılanan en baskın androjen olup sulfurik asitle esterleşmesinden oluşan DHEAS ise adrenal androjen üretiminin en önemli belirteçidir. Sağlıklı bir kadında dolaşımdaki testosteronun %80'i SHBG'ye bağlı iken, %19'u albumin bağlıdır ve %1 ise serbest olarak kanda dolaşır. Dolaşımdaki androjenlerden yalnızca testosteron ve testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosteron androjen reseptörlerine bağlanarak etki gösterebilir. DHEA, DHEAS ve androstenedion albumin bağlı olarak taşınır ve çevresel dokularda 17β OH steroid dehidrojenaz ve 3β OH steroid dehidrojenaz enzimleri aracılığıyla testosterona dönüşür. Testosteron da 5α reduktaz enzimi aracılığıyla kıl foliküllerinde aktif olan dihidrotestosterona dönüşür.

Hiperandrojeneminin Belirtileri

Akne:

Akne adölesan dönemdeki kız çocuklarında yaygın olarak bulunur. Bununla beraber 20'li yaşların sonlarına doğru devam eden kalıcı akne varlığında hiperandrojeni varlığı düşünülmelidir. Eğer akneye hirsutizm ve menstruel bozukluk eşlik ediyorsa hiperandrojenemi olasılığı daha da fazladır. Pilosebasaöz ünit her dokuda testosterona farklı oranda yanıt verdiğinden akne derecesi ile serum testosteron düzeyi arasında doğrusal orantılı bir ilişki yoktur.

Ovulatuvar disfonksiyon:

Hiperandrojenemili kadınlarda değişik derecelerde ovulatuvar disfonksiyon görülür. Oligomenore, amenore, menoraji, metroraji pelvik ağrı, premenstrüel sendrom ve infertilite görülebilir. Ovulatuvar disfonksiyon normal ya da gecikmiş puberteyle birlikte olabilir, düzensiz menstrüel siklusları amenore izler. Hiperandrojenemili kadınlar normal menstrüel sikluslara sahip olabilir-

ler, bazılarında kötü ovulatuvar aktivite, uzamış foliküler faz, kısa luteal faz ya da anovulasyon olabilir. Hiperandrojenemili olgularda ovulatuvar fonksiyon mutlaka değerlendirilmelidir. İki yöntemle ovulatuvar fonksiyon değerlendirilir. Ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesinde en basit yöntem beden ısısının ölçülmesidir normalde bifazik pattern varken anovulasyonda flat pattern vardır. Menstrüel siklusun 21. gününde ya da bazal beden ısısının artışından sonra bakılan progesteron düzeyi 2 ng/ml den düşükse anovulasyondan bahsedilir. Bazı kadınlarda spontan gebelik ve doğum olabilir, buna karşılık spontan düşük olasılığı artmıştır.

Obezite, yeme bozuklukları (anoreksi, bulimnia), tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, hipotalamik disfonksiyon ve psikososyal sorunlar gibi menstrüel disfonksiyona neden olan diğer durumlar hiperandrojenemili olgularda ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Hirsutizm

Pigmente olmayan ince yumuşak vellüs kılların androjen bağımlı bölgelerde kalın pigmente terminal kıllara dönüşmesine Hirsutizm adı verilir. Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5–10'unda bulunur. Hirsutismus androjen artışının tek bulgusu olabilir ya da akne ve androjenik alopesiyle beraber bulunabilir.

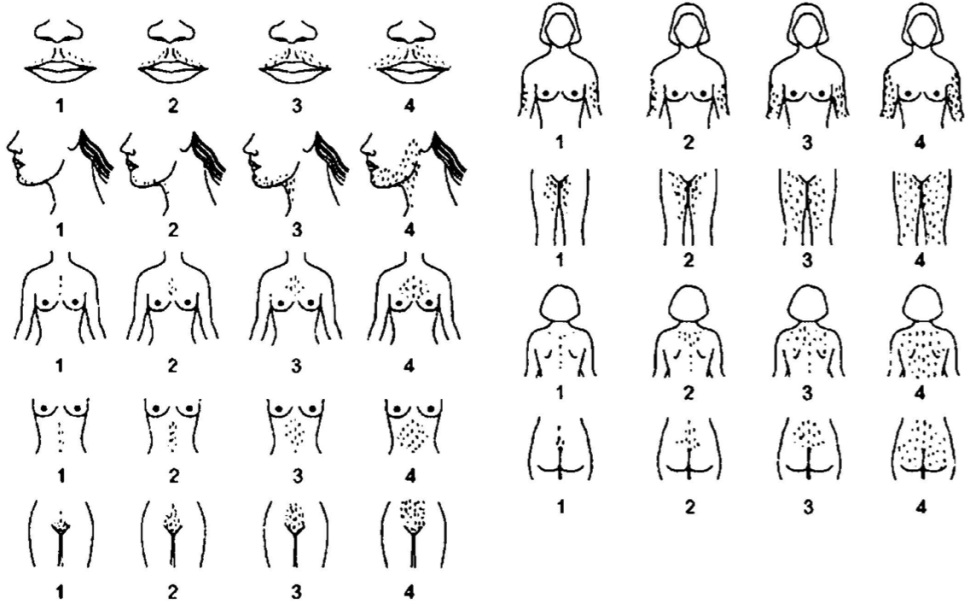
Vücutta toplam 5 milyon kıl folikülü vardır. Bunların yaklaşık 100 bini kafa derisinde bulunur. Dudak mukozası, avuç iyi ve ayak tabanı dışında bütün vücut kıllarla kaplıdır. Doğumdan sonra çok az sayıda yeni kıl folikülü oluşurken, 40 yaşından sonra kıl folikülü sayısı azalmaya başlar. Yapısal olarak 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 kıllardan 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.

Hirsutizmin klinik belirtileri androjen duyarlı pilosebasaöz ünite ya da kıl folikülü varlığını gerektirir. Pilosebasaöz ünit yaşam boyu dinamik bir süreç gösterir. Puberteden önce pilosebasaöz ünit vellüs kılları üretirken, pubertede androjenler artmasıyla terminal kılları üretir. Pilosebasaöz ünit sayısı genetik olarak belirlenmiştir; kadın ve erkeklerde eşit sayıdadır. Irk ve etnik yapıdan etkilenir. Doğu Asyalı kadınlarda siyah ve beyaz kadınlara göre daha azdır.

Hirsutizm serum androjen düzeyi, lokal androjen konsantrasyonu ve kıl folikülünün androjen duyarlılığı arasındaki etkileşimin bir yansımasıdır. Bununla beraber hirsutizm derecesiyle androjen düzeyleri arasında bir ilişki bulunmayabilir. Kıl foliküllerinin androjenlere verdikleri yanıt kişiler arasında ve aynı kişide farklılık gösterir. Bu durum yüksek androjen düzeyine sahip kadınların neden hepsinin kutanöz belirtilere sahip olmadıklarını ve klinik olarak belirgin hirsutizm olmadan neden akne ve alopesi gibi belirtilerin görüldüğünü yansıtmaktadır.

Kıl dağılımı modifiye Ferriman Gallwey (FG) skorlaması ile değerlendirilir. 9 bölge 0 ve 4 arasında skorlanır ve toplam skor elde edilir. Toplam FG skoru 36 dır. (Şekil 1). FG skoru beyaz ve siyah kadınlarda 8 ve üzerinde ise hirsutizm olarak kabul edilir. Bununla beraber Akdeniz kıyısı

ülkelerde, Hispaniklerde ve Orta Doğu bölgesindeki kadınlarda FG skoru 9–10 un üzerindeyse hirsutizm olarak kabul edilirken, Asya’lı kadınlarda 2 ve üzeri hirsutizm olarak kabul edilir. FG skoru 8–15 arası olan olgular hafif, 16–25 arası olanlar orta ve 25 üzeri olan olgular ise ciddi hirsutizm olarak adlandırılır. Bununla beraber hirsutizm tanısı kişiler arası farklılıklar gösterebilir. Bir kadın 3 pozitif FG skorundan bile rahatsız olabilir.



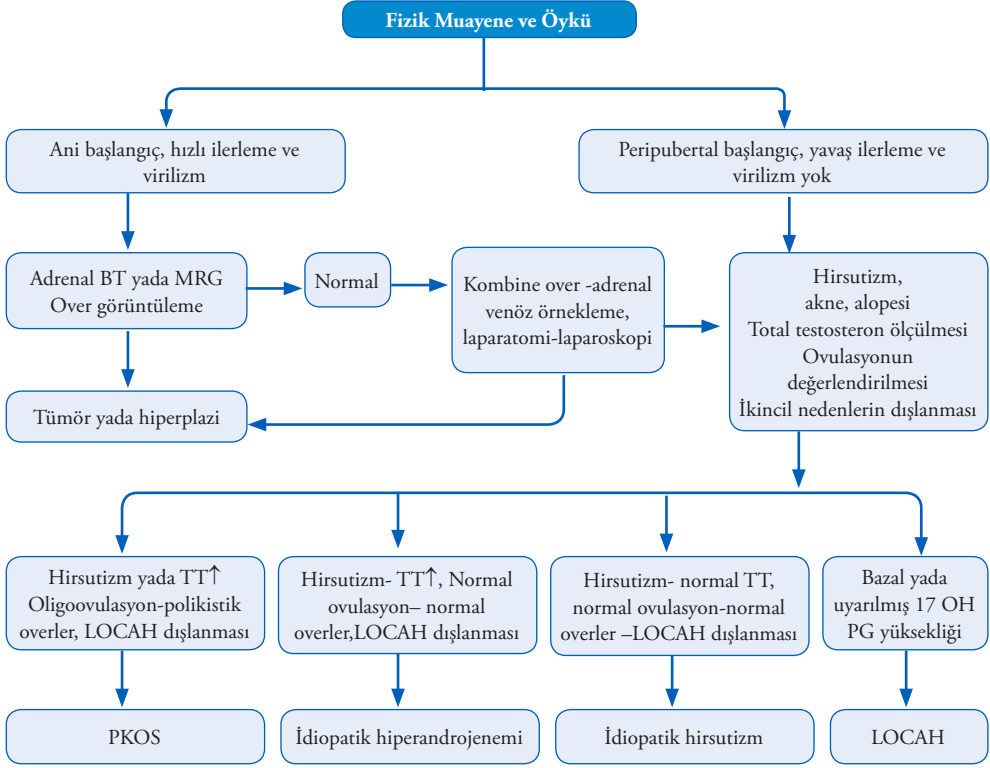
Şekil 1. Modifiye F-G skoru

Hirsutizm anoreksiyo nervosa, hipotiroidi, glukokortikoid, minoxidil, fenitoin gibi çeşitli ilaçların yada kimyasalların neden olduğu yaygın, yumuşak özellikte, pigmente olmayan ve androjen artışının neden olmadığı hipertrikozdan ayırt edilmelidir. (Tablo 1 hirsutismus ayırıcı tanısı).

Androjenik alopesi

Alopesi ya da saç kaybı androjen aşırı artışının klinik bir belirtisi olabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5’inde hiperandrojeneminin diğer belirti ve bulguları olmadan alopesi vardır. Kadınlarda genelde vertexde saç kaybı olur, buna lateral kısımlarda eklenebilir. Bununla beraber yaygın saç kaybı virilizm olmadan görülmez. Erkek tipi bitemporal saç kaybı genellikle virilizmlili olgularda görülür. Alopesi hiperandrojemili kadınlar dışında beslenme bozuklukları, kilo kaybı, anemi, tiroid disfonksiyonunda görülebilir ve ayırıcı tanıda bu durumlar göz önünde tutulmalıdır.

Tablo 1. Hirsutizm ayırıcı tanısı



Virilizasyon

Androjen düzeyinin çok yüksek olduğu kadınlarda ses kalınlaşması, kliteromegali, androjenik alopesi, androjenik kas yapısı, amenore ve göğüs atrofisi gibi virilizm belirti bulguları görülür. Virilizasyon adrenal, over tümörler ve konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojeniminin ciddi olduğu durumlarda görülür.

Hiperandrojeneminin belirti ve bulguları

A. Hirsutizm, B. Akne, C. Androjenik alopesi, D. Ovulatuvar disfonksiyon, E. Virilizm

Hiperandrojemili olgularda ayırıcı tanı

1-Polikistik over sendromu: Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en sık hiperandrojenemi nedenidir. PKOS'lu olguların çoğunda klinik yada biyokimyasal hiperandrojenemi vardır. Menstrüel düzensizlik, klinik (hirsutismus, androjenik alopesi ya da akne) ya da biyokimyasal (testosteron yüksekliği) hiperandrojenemi ile özgündür.

PKOS lu kadınlarda hiperandrojenemi pubertede ya da puberteden hemen sonra başlar. Çünkü adrenarşda adrenal androjen düzeyleri artarken, pubertede ise over kaynaklı androjen düzeyi artar. Over ya da adrenal tümörler bağlı hiperandrojenemi daha ileri yaşlarda başlar ve klinik belirtiler daha hızlı ortaya çıkar.

F-G skoru 8 ve üzeri tanı ölçütü olarak alındığında PKOS'lu olguların %65–75' inde hirsutizm saptanır. PKOS'lu olguların %15-%25'inde akne ve %10–40'ında androjenik alopesi saptanır

PKOS'lu olguların %50–90 ında androjen düzeyleri artmıştır. %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

PKOS'lu olguların erken dönemde saptanması ve uygun olarak tedavi edilmesi ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek olası metabolik komplikasyonların belirlenmesi ve bunların tedavisi açısından önemlidir, çünkü PKOS Tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk etkenidir. Bu olgular olası kardiyovasküler hastalık riski açısından da yakından takip edilmelidir (Ayrıntılı bilgi Bölüm 14: Polikistik over sendromu).

2-Konjenital adrenal hiperplazi: 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 hirsutizm ve düzensiz menstruel siklus menarşla başlar. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide adrenal yetmezlik bulguları olmadan hirsutizm, menstruel düzensizlik yada birincil amenore görülür. İrsal ve genetik farklılıklara bağlı olarak hirsutizmli olguların %1,6-%10'unu oluşturur. LOCAH tanısı konusulması hirsutizm yaklaşımı açısından bir farklılık sağlamaz, buna karşılık genetik danışma ve fertilitite açısından önemlidir. Eğer erkek partner tanı almamış asemptomatik bir LOCAH ise yada heterozigot taşıyıcı ise doğacak çocuk klasik 21 Hidroksilaz eksikliği ile doğabilir. 3β OH steroid dehidrojenaz ve 11β hidroksilaz enzim eksiklikleri çok ender görülür ve hirsutizmli olgularda rutin olarak taranması önerilmez.

3-Over tümörleri: Hiperandrojeneminin klinik belirti ve bulguları yaşamın ileri yaşlarında ortaya çıkar. Klinik belirti bulgular hızlı ortaya çıkar. Tüm over tümörlerinin yaklaşık %5 ini androjen salgılayan tümörler oluşturur. Sertoli leydig hücreli tümörler virilizan over tümörlerin en sık nedenini oluşturur. Sertoli leydig hücreli tümörlerin yanı sıra granüloza teka hücreli tümörler, hilus hücreli tümörler ve brenner tümörlerde virilizan tümörler arasındadır. Total testosteron düzeyi 150 ng/dl den yüksektir ve DHEAS düzeyi ve idrar 17 ketosteroid düzeyi normaldir.

4-Adrenal tümörler: Adrenal kaynaklı tümörler ender olarak yalnızca testosteron salgılar. Bu olgularda DHEA-S düzeyi 700 $\mu\text{g/dl}$ ' den yüksektir. Bazen adrenal kanserler DHEA'yı sülfatlama yeteneğini kaybeder ve DHEA-S düzeyi artmayabilir, bu nedenle normal DHEA-S düzeyi adrenal kanseri dışlamayabilir. Erişkinlerde androjen salgılayan adrenal kökenli tümörlerde genellikle cushing sendromu klinik belirti ve bulguları da vardır. %25 olguda hem cushing sendromu bulguları hemde virilizm belirtileri vardır. %10 olguda ise sadece virilizm belirtileri olur. Saf androjen salgılayan adrenal tümörler enderdir. Virilizasyona neden olan adrenal kanserler en sık çocukluk döneminde ve 4.-5. dekatlarda görülürler. Virilizan adrenal kanserli olgularda testosteron, DHEAS ve idrar 17 ketosteroid düzeyleri yüksek olup, deksametazonla baskılanmazlar.

5-Cushing hastalığı: ACTH salgılayan hipofiz adenomları nadir ancak önemli bir hiperandrojenemi nedenidir. Santral obezite, buffalo hörgücü, stria ve kolay berelenme gibi Cushing hastalığı belirtilerinin yanı sıra %80 olguda hirsutizm görülür. Hirsutismusun yanı sıra akne, erkek tipi saç dökülmesi ve menstrüel düzensizlik de görülebilir.

6-Hipertekoz: Hipertekoz over stromal teka hücrelerinde testosteron salgısında artış ile giden malign olmayan bir over tümörüdür. Bu olgular PKOS'ndan ayırt edilmelidirler. PKOS'nun aksine hipertekozda klinik tablo daha ağırdır ve testosteron düzeyi daha yüksektir, 7 ng/ml den yüksektir. Hipertekozda klinik tablo yavaş ilerleyen hirsutismusdan belirgin virilizasyona kadar değişkenlik gösterir. Postmenopozal kadınlardaki hiperandrojeneminin önemli bir bölümünü oluşturur. Genç kadınlarda daha az görülür.

7-Ciddi insülin direnci sendromları: Ciddi insülin direnci sendromlarında teka hücrelerindeki insülin reseptörleri ve IGF 1 aracılığıyla overden androjen salgısı artar. Hiperinsülinemi varlığında SHBG düzeyi azalır total testosteron düzeyi normal olmasına karşın serbest testosteron düzeyi yüksek olabilir. İnsülin reseptörlerindeki genetik bozukluk, insülin reseptör antikorları, lipoatrofi ve lipodistrofiler insülin direncine neden olur.

8-Obezite ile ilişkili hiperandrojenizm: Obeziteyle ilişkili hiperandrojenizimli olgularda obeziteden önceki menarş ve menstrüel siklus öyküleri normaldir, doğum sonrası alınan kilolar verilemez. Kilo alma devam ettikçe menstrüel siklus düzensiz hale gelir. Yağ dokusunda aromataz ve 5 alfa redüktaz aktivitesinin artması sonucu lokal östrojen ve androjen düzeyi artar, bunun sonucu olarak menstrüel düzensizlik, hirsutizm ve akne gelişir. Obezite ile ilişkili hiperandrojenizmi PKOS dan ayırt etmede kilo alma zamanı önemli bir ipucu verir. PKOS'lu olgularda kilo verildiğinde klinik belirti bulgular azalsa da tam olarak geri dönmez, buna karşılık obezite ile ilişkili hiperandrojenizm de klinik belirti-bulgular zayıflamayla geri döner.

9-İdiopatik hiperandrojenemi: Hiperandrojeneminin klinik ve biyokimyasal belirti ve bulgularının olmasına karşın normal ovulatuvar siklusların ve normal over yapısının olmasıdır. Bazı kadınlarda normal serum androjen düzeyiyle beraber steroidlerin aktivitesinde bir artış olabilir.

10-İyatrojenik hiperandrojenemi: Atletik performansını yükseltmek, libidoyu artırmak yada kozmetik olarak vücut yapılandırmak için anabolik androjenler kullanılabilir. Oral, parenteral yada transdermal olarak kullanılan bu anabolik androjenler akne vulgarise, hirsutismusa, stria ve seboreik kutanoz değişikliklere yol açar.

11- İdiopatik hirsutizm: Hirsutizm dışında hiperandrojeneminin klinik-laboratuvar belirti ve bulgularının olmadığı; normal ovulatuvar siklusların ve normal over yapısının bulunduğu durum idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır. Hirsutizimli kadınların yaklaşık % 5-20 lik kısmını oluşturur.

Hiperandrojenemi ayırıcı tanısı

- 1- PKOS
- 2- Konjenital adrenal hiperplazi
- 3- Androjen salgılayan over tümörleri
- 4- Androjen salgılayan adrenal tümörleri
- 5- Cushing hastalığı

- 6- Hipertekoz
- 7- Ciddi insülin direnci sendromları
- 8- Obezite ilişkili hipernadrogenizm
- 9- İdiopatik hiperandrojenemi
- 10- İyatrojenik hiperandrojenemi
- 11- İdiopatik hirsutizm

Hiperandrojeneminin Değerlendirilmesi

Öykü ve fizik muayene

Tam ve doğru bir öykü ile dikkatli bir fizik bakı hiperandrojeneminin ilk tanısıl değerlendirmesinde önemlidir. Öyküde adrenarj, telarş ve menarş yaşı sorgulanmalıdır. Hirsutizm, akne, sebum artışı ve alopesi gibi hiperandrojeneminin kutanöz belirtilerinin başlama zamanı ve doğal seyirleri öyküde değerlendirilmelidir. PKOS ve LOCAH da menstruel düzensizlik, hirsutizm ve diğer hipernadrogenemik kutanöz değişiklikler genellikle puberte ile başlar. Androjen salgılayan tümörlerde ise daha ileri yaşlarda başlar. Hirsutismusun derecesi ve ilerleme hızı da öyküde araştırılmalıdır. İdiopatik hirsutizm, PKOS ve LOCAH da genellikle daha yavaş seyirlidir ve yavaş ilerlerken, buna karşılık androjen salgılayan tümörlerde daha kısa sürede başlar, daha hızlı seyreder ve hızlı ilerler. Obezite varlığında androjen üretimi ve klirensi artar bu nedenle obezitenin başlangıç yaşı ve seyri öğrenilmelidir. Menstruel siklus düzeni ve reproduktif öykü (doğum sayısı, abortus) değerlendirilmelidir. PKOS’lu olgularda kardiyovasküler risk etkenleri, obstruktif uyku apne belirti ve bulguları öyküde araştırılmalıdır. Hirsutizm ve menstruel düzensizlik varsa altta yatan bir endokrinolojik hastalık araştırılmalıdır.

Androjenik etkiye sahip olan yada kıl büyümesini uyaran metiltestosteron, anabolik steroidler (norethadrolone vb), fenitoin, diazoksit, danazol, siklosporin, valproik asit ve minoksidil gibi ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Hirsutizm, akne, alopesi, oligoamenore ve infertilite aile öyküsü sorgulanmalıdır. Düzensiz menstrüel siklus ve hirsutizm aile öyküsü olan hiperandrojenemili olgularda LOCAH ve PKOS akla gelmelidir. Aile öyküsünde diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, obezite ve dislipidemi varlığı araştırılmalıdır.

Fizik bakıda hastanın kan basıncı, beden ağırlığı, boyu, beden kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçülmelidir. Hiperandrojeneminin hirsutizm, akne ve alopesi gibi cilt bulguları değerlendirilmelidir. Hirsutizm derecesi modifiye FG yöntemi ile değerlendirilmelidir. Akan-tozis nigrikans insülin direncinin bir göstergesi olup boyun, aksilla, meme altı bölge, subpanniküler alan, perine ve vulva bu açıdan muayene edilmelidir. Boyun bölgesinde skin tag varlığı da insülin direncinin bir göstergesi olabilir.

Virilizasyonun fizik bakı bulguları değerlendirilmelidir. Göğüslerde atrofi, erkek tipi kas yapısı, alopesi, kliteromegali değerlendirilmelidir. Normal kadınlarda klitoris boyutu değişkenlik gösterir. Kliteromegali klitoral uzunluk ya da klitoral indekse göre değerlendirilir. Klitoris 10 mm’den büyükse ya da indeks 35 >mm2 den yüksekse kliteromegaliden söz edilir. Servikal dilatasyonla servikal mukus varlığı ile ovulatuvar durum değerlendirilmelidir. Uterus ve adnexler kitle açısından muayene edilmelidir.

Fizik bakıda cushing hastalığı açısından stria, santral obezite, buffalo hörgücü, pleatore gibi bulgulara ve hiperprolaktinemi açısından galaktoreye bakılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirme

Testosteron: Hiperandrojenemi dūřūnūlen bir hastada ilk yapılacak test total androjen üretimini yansıttığı için total testosteron düzeyidir. Bununla beraber total testosteron düzeyinin normal olduğu hiperandrojenemi risk etkenleri olan ya da tedaviye karşın hirsutizm şiddetinin arttığı durumlarda erken sabah total ve serbest testosteron düzeylerine bakılmalıdır. Total testosteron ölçümü için en uygun yöntem LiQuide chromatography-tandem mass-spectroscopy (LC-MS/MS) yöntemidir. Bir çok merkezde kullanılan immunoassay yöntemi kadınlarda testosteron ölçümü için yeterli değildir. Halen kullanılan direkt yöntem serbest testosteron düzeyinin değerlendirilmesi için çok geğerli bir yöntem değildir. Equilibrium dializ yöntemi ile ya da total testosteron/SHBG oranıyla hesaplanan serbest testosteron düzeyi daha doğru sonuç verir, Total testosteron düzeyinin normal değerleri 20–60 ng/dl dir.

Total testosteron düzeyi 150 ng/dl'den yüksekse testosteron salgılayan adrenal tümör, over tümörü, ya da ovaryan hipertekozis akla gelmelidir. PKOS'lu olgularda total testosteron düzeyi genellikle 150 ng/dl den daha dūřūktür.

DHEAS: Birçok laboratuvar da DHEAS düzeyinin üst sınırı 350 µg/dl dir. DHEAS düzeyi 700 µg/dl den yüksekse adrenal kökenli tümörler akla gelmelidir. DHEAS düzeyi LOCAH, cushing hastalığı, adrenal adenomların yanı sıra PKOS'lu olgularda da yükselebilir. 17 OH progesteron: LOCAH dūřūnūlen odularda erken foliküler dönemde sabah 08,00 de 17OH PG düzeyi ölçülmelidir. Erken foliküler dönemde 17 OH PG düzeyi 200 ng/dl den yüksekse LOCAH tanısını dūřūndürür. Bu olgularda 250 mcg ACTH uyarı testi ile tanı onaylanır, abartılı bir 17 OHPG yanıtı oluşur ve bir çok olguda ACTH uyarı testinde 17 OHPG düzeyin 1500 ng/dl den yüksektir.

Özellikle oligo/amenoreli olgularda PRL düzeyi ölçülmeli ve gebelik testi yapılmalıdır. Tiroid hastalıkları açısından TSH düzeyine bakılmalıdır. Cushing sendromundan řūphenilen durumlarda ise cushing sendromuna yönelik (1 mg, 2 mg deksametazon supresyon testi, idrar serbest kortizolü, ACTH, CRH uyarı testi ve IPSS gibi) testler yapılır.

PKOS'lu olgularda serum lipid profili, açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi gibi metabolik komplikasyonlara ilişkin testler yapılmalıdır. PKOS'lu olgularda psikososyal durum ve uyku apne sendromuna yönelik değerlendirmelerde yapılmalıdır.

Total testosteron >150 ng/dl androjen salgılayan tümör - DHEAS >700 µg/dl adrenal tümör

Görüntüleme Yöntemleri

Pelvik USG

Yüksek rezolusyonlu transvajinal pelvik USG PKOS, ovaryan androjen salgılayan tumor ve hipertekoz ayırıcı tanısında önemlidir. Büyük kistler, solit kitle ve kompleks kistler 2–4 hafta içinde kendiliğinden rezolusyona uğramazlar. Bununla beraber pelvik USG nin over tümörlerinin tanı sıdaki özğūnlüęü ve özğūllüęü yüksek değildir. Örneęin yüksek miktarda testosteron salgılayan

hilus hücreli over tümörleri ultrasonografi ile görülmeyebilirler. Androjen salgılayan seks kord stromal tümörleri de sıklıkla ultrasonografi ile görüntülenemeyebilir. Overler normal yada hafif asimetrik olarak görülebilirler, bu olgularda pelvik MRG ve 18 florodeoksiglukoz PET küçük tümörleri saptamada yararlı olabilir. Overyen hipertekozda ise her iki overin de volümü artmıştır, az sayıda kist bulunur ve daha çok solid yapıda bir over vardır.

Adrenal görüntüleme

DHEA-S düzeyi 700 ng/dl den yüksekse adrenal kökenli adenom yada karsinom adrenal BT ile görüntülenebilir.

Ovaryan ya da adrenal venöz örnekleme

Total testosteron düzeyi 150 ng/dl nin üzerinde ve adrenal ve overlerde görüntüleme yöntemlerinde bir lezyon saptanmamışsa adrenal bezin ve overlerin venöz örnekleme yapılabilir. Adrenal lezyonlar MRG yada BT ile kolaylıkla saptanır Over kaynaklı tümörler küçük olduklarından BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle saptanmayabilir. Bu nedenle venöz örnekleme büyük çoğunlukla over kaynaklı lezyonları saptamak için yapılır. Selektif over venöz örneklemede sağsol venöz androjen düzey farkı lezyonun lokalizasyonunu saptamada yararlı olur. Teknik olarak zor olduğundan dolayı deneyimli bir radyolog tarafından yapılmalıdır ayrıca sağ sol gradient farkı açısından da bir görüş birliği yoktur. Bununla beraber sağ/sol over ven testosteron gradienti 1,44 den büyükse %90 sağ over, eğer 1,44 den düşükse %86 sol ya da iki tarafıdır. Selektif over venöz örnekleme fertilitayı etkileyeceğinden dolayı özellikle premenopozal kadınlarda tercih edilir. Postmenopozal kadınlarda ve çocuk doğurma isteği olmayan premenopozal kadınlarda yarar zarar dengesi açısından iki tarafı ooforoktomi tercih edilir.

Hiperandrojenemi Tedavisi

Hiperandrojenemili bir olguda tedavi hiperandrojeneminin nedenine, tedavinin amacına, hastanın birincil yakınmasına, tedavinin uzun süreli risk ve yararlarına göre belirlenir Eğer amaç fertilizasyonu sağlamak ve gebelik ise klomifenle yada gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonudur. Eğer fertilizasyon istenmiyorsa ana yakınmaya yönelik olarak tedavi planlanır. Hastanı temel yakınması hirsutismus ise hirsutismusa yönelik olarak tedavi planlanır.

Hiperandrojeneminin tedavisi

- 1- Yaşam tarzı değişikliği
- 2- Lokal tedavi yöntemleri
- 3- Farmakolojik tedavi
 - a. Adrenal androjenlerin supresyonu (fizyolojik dozlarda prednizon ya da deksametazon)
 - b. Ovaryan androjenlerin baskılanması (oral konraseptifler, östrojen- progesteron ya da GnRH agonistleri)
 - c. Antiandrojen tedavi (spironolakton, finasterid)
 - d. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar (metformin, glitazonlar)
- 4- Adrenal yada over tümörün cerrahi tedavisi

A- Hiperandrojeneminin kutanöz belirtilerinin (hirsutizm, akne ve androjenik alopesi) tedavisi

Hirsutizm tedavisinin amacı hirsutizmusun düzeltilmesi, reproduktif sorunların, eşlik eden metabolik bozuklukların ve olanaklı ise altta yatan nedenin tedavi edilmesidir. Hirsutizm tedavisinin süregelen bir tedavi olduğu en az iki yıl sürmesi gerektiği, medikal tedaviye yanıtın kıl siklusundan dolayı 6 aydan önce ortaya çıkmadığı bilinmelidir ve tedavinin bireyselleştirilmesinin gerektiği unutulmamalıdır.

1- Yaşam tarzı değişikliği

Özellikle obez PKOS'lu olgularda ve obezite aracılı hiperandrojenizmde tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizden oluşan yaşam tarzı değişikliği hiperandrojeneminin klinik belirti ve bulgularının düzeltilmesinde etkilidir. Haftada toplam 150 dakikalık orta dereceli fizik aktivite ve düşük kalorili dengeli diyetle beden ağırlığının %5–10'u kaybedildiğinde menstrüel düzensizlik ve hirsutizmus-da önemli oranda düzelme sağlanır. Yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı sonucu serum androjen düzeyleri azalırken SHBG düzeyi artar. Sigaranın bırakılması da özellikle OKS kullanımına ait komplikasyonları azaltmada önemlidir.

2- Lokal tedavi yaklaşımları

Lokal tedavide kıl ağartma, kopartma, tıraş etme, ağda yapma, elektroliz, lazer epilasyon gibi kıl çıkarma yöntemleri ve eflornitin gibi lokal ilaç uygulaması kullanılır. Hafif yada lokalize olgularda tek tedavi olarak uygulanabilir. Medikal tedaviye yanıtın ortaya çıkması beklenirken uygulanır. Tıraş etmenin yeni kıl oluşumunu artırmadığı gösterilmiştir, hastalara bu konuda yersiz kaygı duymamaları gerektiği anlatılmalıdır. FDA lokal tedavi yaklaşımı olarak 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. Sarı yada beyaz kıl içeren olgularda fotoepilasyon yerine elektroliz yöntemi tercih edilmelidir.

Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda lazer epilasyon hirsutizmusu 2 yıla kadar tedavi edebilir. Hiperandrojenik kadınlarda kıl folikülü uyarılması devam ettiğinden lazer 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. Eflornitin tedavisinin en önemli handikabı sebaceöz glandların tıkanması nedeniyle aknenin tedavisinin zorlaşması ve şiddetinin artmasıdır.

3- Farmakolojik tedavi

1- Over yada adrenal androgenlerin baskılanması

a) Oral kontraseptifler

Östrojen ve projestin içeren oral kontraseptifler (OKS)'ler uzun süreden beri hirsutizm tedavisinde kullanılmaktadır. OKS'ler başlıca hipofizden LH salgısını inhibe ederek (over androjen salgısını azaltır) ve karaciğerden SHBG düzeyini artırarak (serbest androjen düzeylerini azaltır) androjen düzeyini azaltır. Bu iki ana etkiye ek olarak adrenal androjen salgısını azaltarak ve androjenlerin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek de androjen salgısını azaltır. Androjen

düzeyinin azalması hirsutismusu düzeltir. Halen kullanılmakta olan OKS'ler sentetik oral östrojen ve projestin kombinasyonudur. Genellikle adet 5. ve 25. günleri arasında 21 gün olarak kullanılırlar ve son 7 günde de kesilme kanaması meydana gelir. Östrojen olarak genellikle 20–35 mg etinilöstradiol kullanılırken, projestin olarak bir çok projesteron derivesi kullanılabilir. Venöz tromboembolizm riski olan olgularda (obez , yada 39 yaşından büyük olgular) başlangıç tedavi olarak 20 mcg etinil östradiol ve düşük riskli projestin içeren OKS tercih edilebilir. 42 çalışmalık bir metaanalizde 20 mcg ve 30/35 mcg etinil östrodiol içeren OKS'lerin serum serbest ve total testosteron düzeylerini benzer oranda baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle venöz tromboembolizm riskini en aza indirmek için düşük doz etinil östrodiol içeren OKS ile tedaviye başlanması daha uygun olur. Progesterin olarak düşük androjenik etkiye sahip olan desogestrel ve gestodene gibi progestinler, antiandrojenik etkiye sahip olan ciproteron asetat yada drospirenon tercih edilir. Levonergestrel gibi androjenik etkiye sahip olan progestin içeren OKS ler hirsutismusu artırdığından dolayı tercih edilmemelidirler. Levonergestrel ayrıca metabolik parametreler üzerine olumsuz etkiye de sahiptir. OKS'ler hirsutizmusu düzeltmelerinin yanı sıra antiandrojen kullanılan olgularda kontrasepsiyon ve menstruel siklusun düzenlenmesi amacıyla da kullanılırlar. Hafif hirsutismuslu olgularda OKS'ler tek başına hirsutizm skorunu azaltır. OKS ilaçlar hirsutismusun yanı sıra akne ve androjenik alopesinin tedavisinde de olumlu etkiye sahiptirler, bu yakınmaların gerilemesine neden olurlar. OKS tedavisi planlanırken OKS kontraendikasyonları ve OKS kullanım riski açısından DSÖ kılavuzu göz önüne alınmalıdır (Ayrıntılı bilgi: Bölüm 14: Polikistik Over Sendromu).

OKS'ler

1. Hafif hirsutizmlili olgularda tek ilaç olarak
2. Ağır ve orta hirsutizmlili olgularda antiandrojen ilaçlarla beraber adjuvant yada kontrasepsiyon yöntemi olarak
3. Oligo ya da amenoreik PKOS'lu hirsutizmlili kadınlarda normal menstruel siklusu sağlamak amacıyla kullanılırlar

Glukokortikoidler: Glukokortikoidler hipotalamusdan CRH ve dolayısıyla hipofizden ACTH salgısını baskılayarak adrenal kaynaklı androjenleri baskılamak amacıyla hirsutizm tedavisinde kullanılmışlardır. Antiandrojenlere ve OKS'lere göre daha az etkilidirler. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili seçilmiş olgular dışında kullanılması önerilmemektedir. LOCAH'li olgularda OKS ve antiandrojen tedavi tolere edilemediğinde hirsutismus tedavisinde kullanılabilir. Bununla beraber glukokortikoidlerin temel kullanım yeri LOKAH'lı olgularda ovulasyon indüksiyonudur.

GnRH analogları: Uzun süreli GnRH analogları gonadotropin salgısını inhibe ederler. Ovarian androjen salgısını tamamen inhibe ederler ve medikal kastrasyona neden olurlar. Hirsutizm tedavisinde yararlı olabilir. Ancak pahalı olmaları, adrenal androjen salgısını baskılamaması ve osteoporozdan korumak nedeniyle östrojen tedavisine gerek duyulması önemli dezavantajlarıdır. GnRH analogları tedaviye yanıt vermeyen over kaynaklı hiperandrojenemi olguları dışında kullanılmamalıdır.

b) Antiandrojenler

Spironolakton: Spironolakton aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu bir diüretiktir. Testosteron reseptörüne bağlanarak testosteronun etkisini inhibe eder. Aynı zamanda testosteronun ovarian üretimini ve klirensini azaltır. 50–200 mg/gün dozunda hirsutizmlili 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 ovaryen androjen üretimi üzerine olan etkisine bağlıdır. Spironolakton tek başına kullanıldığında idiyopatik hirsutizm de etinilöstradiol + ciproteron asetat kombinasyonu kadar etkilidir. 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 antiandrogen ilaçtır. LH salgısını baskılayarak ovaryen androjen salgısını azaltır, ek olarak 5 α 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: 5 α redüktaz enzimini inhibe ederek testostere düzeyini %30-60 oranında azaltır. Karşılaştırmalı çalışmalarda diğer antiandrojenlere bir üstünlüğü gösterilememiştir. Potansiyel teratojen etki ve uzun süreli güvenilirliğinin olmaması nedeniyle hirsutizm 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 (metformin ve pioglitazone) ciddi insulin direnci sendromlu hiperandrojenemik hastaların tedavisinde kullanılır. Hirsutismuslu olgularda birincil tedavi olarak kullanılmamalıdır. Metformin glukoz intoleransına sahip PKOS’lu hastalarda tercih edilir. Bu olgularda metformin hirsutizm üzerine diğer tedavilere ek katkı sağlayabilir. Glitazonların olası kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı hirsutismus tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Hirsutizm tedavisi reproduktif dönem boyunca devam eder. Hirsutismuslu olgularda ilk seçenek OKS grubu ilaçlardır. Tedaviye yanıt en erken 6 ay içinde ortaya çıkar OKS başlandıktan 6 ay sonra yeteri kadar yanıt alınmayan olgularda ikinci bir ilaç eklenmelidir. Bununla beraber ağır hirsutismuslu olgularda OKS’ler ve antiandrojen ilaçlar yada enzim inhibitörleri beraber kullanılabilir. İlaç seçiminde fiyat-maliyet oranı, bulunabilir olması, yan etkileri ve olası toksisitesi dikkate alınmalıdır. Antiandrojen olarak ilk basamakta spironoloktan tercih edilmelidir. Antiandrojen ilaçlar erkek fetusda feminizasyon yan etkisi açısından OKS olmadan verilmemelidir. OKS kullanan olgularda, OKS serum gonadotropin düzeyini ve ovaryen androjen üretimini baskıladığından testosteron düzeyine hirsutizm şiddetinde hızlı ve yeni bir artış olmadıkça tekrar bakılmamalıdır. Hirsutizm şiddeti artan olgularda altta yatan odağı saptamak için total androjen düzeyine hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın toparlanması açısından OKS bırakıldıktan 4 hafta sonra bakılmalıdır. Antiandrojen alanlarda testosteron düzeyinin ölçümü yararlı değildir. Hasta gebelik planlıyorsa OKS ve antiandrojen tedavi kesilmelidir.

B- Menstruel ve ovulatuvar disfonksiyon Tedavisi

Özellikle obez olgularda yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı menstruel ve ovulatuvar disfonksiyonun tedavisinde ilk seçenektir. Yaşam tarzı değişikliği beraber eğer olgular beden ağırlıklarının %5–10’unu kaybederlerse menstruel ve ovulatuvar disfonksiyonda önemli oranda düzelme sap-

tanır. Anovulatuvar uterin kanama östrojen etkisinin progesteron tarafından karşılanamaması sonucu oluşan endometrial proliferasyonun neden olduğu kalın, fragil endometriumla ilişkilidir. Östrojen-progesteron için kombine oral kontraseptifler, siklik yada sürekli progestojenler med-roksiprogesteron asetat 5–10 mg/g, noretindron asetat 2,5–10 mg/g, mikrojenize projesteron 200 mg, günde 2–3 kere) ile tedavi edilir.

4- Adrenal ve over androjen salgılayan tümörler:

Androjen salgılayan adrenal ve over tümörlerinde birincil tedavi cerrahi olarak tümörlerin çıkarılmasıdır. Benign lezyonlarda tedavi yanıtı tamdır.

HASTAYA NOTLAR

- Tüyenme artışı, adet düzensizliği, erkek tipi saç dökülmesi ve sivilce kadınlarda erkeklik hormonu (androjen) artışının en önemli belirtileridir.
- Kadınlarda normalde kıl bulunmayan üst dudak, alt çene, göğüs, göbek, sırt, kuyruk sokumu, üst kol ve uylukta sert, renkli ve kalın kılların artışına hirsutizm adı verilir. Özellikle 20'li yaşlarda da devam eden sivilce varsa erkeklik hormonu artışından kuşulanılmalıdır. Yılda 9'dan az adet görmeden kısırlığa kadar giden adet düzensizlikleri görülebilir. Kadınlarda erkeklerde olduğu gibi alın kısmında saç dökülmesine erkek tipi saç dökülmesi denilir.
- Ses kalınlaşması, adet görememe, göğüslerde küçülme, erkek tipi saç dökülmesi ve kas yapısında kliteromegali varsa nadir görülen ileri derecede erkeklik hormonu artışından kuşulanılmalıdır.
- Erkeklik hormon artışı genellikle böbrek üstü bezi ve yumurtalık kaynaklıdır. Bununla beraber nadir görülen bazı durumlarda da görülebilir. Obezlerde herhangi bir neden olmadan da görülebilir. Bazı ilaçlarda erkeklik hormonu artışına neden olabilir.
- Tedavi hastadan hastaya farklıdır ve belirti-bulgulara yöneliktir. Özellikle obez kadınlarda yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı sonucu adet düzensizliği ve tüyenme de önemli oranda düzelme görülür. Hirsutismus tedavisinde tıraş, ağda ve lazer epilasyon gibi lokal tedaviler uygulanabilir. Tıraş etmek sanılanın aksine yeni kıl oluşumunu arttırmaz. Adet düzensizliği olan ya da orta-ağır olgularda başta doğum kontrol hapları olmak üzere bazı ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlara kıl döngüsünden dolayı en erken 6 ayda yanıt alınır. Tedavi süresi ortalama 2–3 yıldır. Altta yatan neden devam ettiği için lokal ya da ilaç tedavisi ile kılınma tamamen ortadan kalkmaz, tedavi kesildikten sonra yakınmalar tekrar başlar. Kısırlık tedavisi için yaşam tarzı değişikliği başarılı olmazsa aşılama ve tüp bebek gibi tedavi yöntemleri denenebilir.

Kaynaklar

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 hirsutism. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:166–74.
4. Castelo-Branco C, Cancelo MJ Comprehensive clinical management of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 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 hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *Human reproduction update* 2012.
7. Meek LC, Bravis V, Don A, Kaplan F. Polycystic ovary syndromu and the differential diagnosis of hyperandrogenism. *The Obstet Gynecol* 2013;15:171–6.
8. Barbieri LR, Ehrmann DA, Synder PJ, Crowley WF, Martin KA. Evaluation of premenopausal women with hirsutism. *UpToDate* 2016.
9. Barbieri LR, Ehrmann DA, Synder PJ, Crowley WF, Martin KA. Pathogenesis and causes of hirsutism. *UpToDate* 2016.
10. Rothman MS, Wierman ME. Signs of hirsutism in postmenopausal woman. *Clin Endocrinol* 2011;75:160–164.
11. Blume-Peytavi U. How to diagnose and treat medically women with excessive hair. *Dermatol Clin* 2013;31:57–65.
12. AACE Hyperandrogenism guidelines. *Endocrine Practise* 2001;7:121–134.
13. Yilmaz M, Karakoç A, Törüner FB, Çakir N, Tıraş B, Ayvaz G, Arslan M - The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome *Gynecological Endocrinology* 2005; 21, 154–60.
14. Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study *Fertility and sterility*, 2014;101:1123–28.A
15. Martin AK, Anderson RR, Chang RC, Ehrman D, Lobo AR, Murad HM, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practise guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2018; 103:1233–57.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU: TANI ve TEDAVİSİ

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik overler (PKO) ile karakterize sık görülen kompleks bir bozukluktur. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından 7 hastalık bir seride PKO ve amenore birlikteliği şeklinde tarif edilen PKOS hakkında aradan geçen 80 yılda önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etiyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olan PKOS, kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermekle birlikte her 100 kadından yaklaşık 10–15’ini etkilemektedir. Türkiye’de gerçekleştirilen ve literatürde popülasyonu temsil eden bir örnekleme her üç PKOS tanı kriterinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde PKOS prevalansı NIH, AE-PCOS Society ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6,1, %15,3 ve %19,9’dur.

PKOS’un etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir bozukluk olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

PKOS’ta LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH’ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir. PKOS’da over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Theca hücrelerinde artmış androstenedion ve 17-OHP saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını düşündürmektedir. İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsulineminin düzeltilmesi ile LH’da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir.

İnsülin direnci ve beraberinde kompanzatuvar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur. Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. PKOS’da İnsülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca SHBG düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini artırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır.

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur. Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmakta ve hastaların aile bireylerinde de PKOS bulguları artmış sıklıkta görülmektedir. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defekterin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.

Tanı

En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında A. B. D. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur. Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovulasyon bulunması gereklidir. Buna karşılık, 2003 yılında ESHRE ve ASRM tarafından düzenlenen bir uzman toplantısında oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ya da ultrasonografi de PKO görünümü şeklinde üç kriterden ikisinin varlığının tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir. Son olarak 2006 yılında Androgen Excess and PCOS Society tarafından yeni bir düzenleme önerilmiş ve PKOS tanısının hiperandrojenizme eşlik eden ovulatuvar disfonksiyon ya da PKO ile koyulması gerektiği belirtilmiştir. Halihazırda mevcut üç tanı kriter grubu karşılaştırıldığında hiperandrojenizm olmadan PKO görünümü ile oligo-amenore varlığı yalnızca Rotterdam kriterlerine göre PKOS olarak kabul edilmektedir.

Polikistik over sendromu tanı kriterleri*

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovulasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gereklidir)

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler

Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri

1. Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over)

*Önerilen her üç tanı kriter grubunda da PKOS tanısı koyulabilmesi için öncelikle benzer kliniğe neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir.

PKOS tanısı için kullanılan her üç kriterin de güçlü yanları ve sınırlılıkları bulunmaktadır.

Hiperandrojenizm (androjen fazlalığı): Hiperandrojenizm biyokimyasal ya da klinik olabilir. Biyokimyasal hiperandrojenizm başta testosteron olmak üzere serum androjenlerindeki artışı ifade eder. PKOS'ta klinik hiperandrojenizmin en sık bulgusu ise hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile dudak üstü, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0–4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsutizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopsi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

Hiperandrojenizm PKOS'un tüm tanı sınıflamalarında yer almaktadır ve hastalar için önemli bir yakınmayı teşkil eder. Buna karşılık serum androjen düzeyleri gün içinde ve ilerleyen yaşla birlikte farklılık gösterebilir. Ölçüm metotlarında laboratuvarlar arası standardizasyon henüz sağlanamamıştır. Klinik hiperandrojenizmin derecelendirilmesi semi-kantitatif, etnik gruplara göre

değişkenlik gösterebilir. Klinikte hirsutizm skorlaması yapılırken fotoğraflı hirsutizm atlasından yararlanılabilir.

Ovulatuvar disfonksiyon: PKOS'un tüm tanı sınıflamalarında yer alan ve klinikte hastalar için önemli bir kriterdir. Anovulatuvar infertilite PKOS'da sık görülen bir problemidir. Ovulatuvar disfonksiyon menstrual öyküde adet aralıklarının 21 günden kısa ya da 35 günden uzun olması şeklinde tanımlanır. Ancak PKOS'lu olgularda oligo-anovulasyon beraberinde %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir.

Polikistik overler: PKOS'da polikistik over morfolojisi, 2–9 mm çaplı, 12 veya daha fazla ant-ral follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. PKO değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifolliküler over, hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovulasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik PKO görüntüsü, sağlıklı kadınlarda %30'lara varan oranlarda bulunabileceği gibi PKOS'u taklit eden başka klinik durumlarda da görülebilir. PKO, tarihi olarak PKOS'la ilişkilidir ancak ultrasonografik değerlendirme teknik ve cihaz bağımlıdır. Ayrıca ölçümlerin standardizasyonu güçlük teşkil etmektedir.

Ayrırcı Tanı

PKOS tanısı koyulmadan önce PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Bu nedenler arasında hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, akromegali ve androjen salgılayan tümörler sayılabilir.

Androjenler, progestajen ajanlar, steroidler gibi bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. Klasik olmayan tipte konjenital adrenal hiperplazi (NCAH), 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyinin erken folliküler fazda <2–3 ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda kısa ACTH testi yapılarak 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NCAH tanısı araştırılmalıdır. Cushing Sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi ya da 1 mg deksametazon supresyon testi tarama için kullanılabilir. Klinikte akromegali düşündürebilecek bulgular varlığında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ölçümü ve büyüme hormonu supresyon testi uygulanır. Androjen salgılayan tümörler açısından hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulguları uyarıcı olabilir.

PKOS'da ayırıcı tanı

Klinik durum	Tanı testi
Hiperprolaktinemi	Serum prolaktin düzeyi ölçümü
Tiroid disfonksiyonu	Serum TSH ölçümü
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi	Erken folliküler fazda sabah serum 17(OH)P düzeyi ve ACTH ile uyarılmış serum 17(OH)P düzeyi
Cushing Sendromu	Klinik şüphe durumunda Cushing tarama testleri (Düşük doz deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol ölçümü)
Akromegali	Klinik şüphe durumunda akromegali tarama testleri (serum IGF-1 düzeyi ve GH supresyon testi)
Androjen salgılayan tümörler	Virilizasyon bulguları, hızlı ilerleyen klinik ve serum androjenlerinde belirgin yükselik olması durumunda over ve adrenal görüntülemesi

*Tanı testleri hakkında detaylı bilgi için Bölüm 1: Hipotalamus-hipofiz-adrenal ve gonadal aksın dinamik testler ile değerlendirilmesi'ne bakınız.

Klinik Seyir

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi), ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. PKOS'da overler, adrenal ve cilt yanında pankreas, karaciğer, kas, damarlar, yağ dokusu ve beyin de etkilenen organlar arasındadır. PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri arasında glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve depresyon sayılabilir. Ayrıca literatürde birçok çalışma çeşitli kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin PKOS'lu kadınlarda artmış oranda bulunduğunu göstermiştir.

PKOS, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet

PKOS'lu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadırlar. Yaş, vücut kitle indeksi, artmış bel çevresi, bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35–40 varan oranlarda bildirilmiştir. PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığı %10'dur. Bu nedenlerle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir. PKOS'lu hastaların tanı ya da takibinde insülin düzeyi ölçülmesi ya da herhangi bir matematiksel formülle insülin direnci hesaplanması önerilmez.

PKOS ve obezite

Vücut yağının miktarı ve dağılımı PKOS klinik özelliklerinin ortaya çıkmasını ve şiddetini anlamlı ölçüde etkiler. PKOS'da obezite ve santral obezite riski sırasıyla 2,8 ve 1,7 kat artmıştır. Herhangi bir nedenle kliniğe başvuran PKOS hastalarında obezite daha sık görülür. Türk popülasyonunu temsil eden ve seçilmemiş 392 kadının dahil edildiği bir örneklemde hem PKOS

hastalarında obezite sıklığının hem de obez kadınlarda PKOS sıklığının 1,5–2,5 kat arasında artmış olduğu bulunmuştur.

PKOS ve kardiyovasküler risk

PKOS’lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi nedeni ile bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir. PKOS ilişkili dislipideminin bileşenleri görülme sıklığı sırasına göre HDL-kolesterol düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve LDL-kolesterol yüksekliğidir. PKOS’da erken koroner ve vasküler hastalık anatomik bulgularının olduğunu, endotel disfonksiyonunu ve tromboz eğilimin artmış olduğunu gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur. Ancak PKOS’da artmış/erken kardiyovasküler mortalite veya morbidite literatürde direkt olarak gösterilmemiştir.

Yaşam boyunca PKOS klinik seyri

	Prenatal	Çocukluk	Ergenlik	Doğurganlık	Peri ve postmenapoz
Hirsutizm			→		
Akne			→		
Ovulatuvar disfonksiyon			→		
Obezite		→			
İnfertilite			→		
Diyabet			→		
Kardiyovasküler hastalık			→		
Depresyon			→		

Tedavi

PKOS’un etiopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. PKOS’da uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de önemlidir.

Hiperandrojenizm tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar androjenlerin baskılanması ve hedef organ etkilerinin azaltılması şeklindedir. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğinin hastaya anlatılması önemlidir. Ayrıca başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik/kozmetik yöntemler ile birlikte kullanılmalıdır.

Androjen baskılayıcı tedavi seçenekleri arasında kombine oral kontraseptifler (OKS), uzun etkili GnRH analogları ve glukokortikoidler yer almakla birlikte uzun etkili GnRH analogları ve glukokortikoidler yüksek maliyet ve yan etki profili nedeniyle tercih edilmez. Tedavide birinci seçenek

OKS'lerdir. OKS kullanımında androjenik etkisi olmayan ya da anti-androjenik progestinleri içeren kombine preparatlar tercih edilebilir. Ancak bugün için tedavide herhangi bir OKS ajanın diğerlerine üstün olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır. OKS tedavisi planlanırken OKS kullanımı kontrendikasyonları ve riskleri açısından Dünya Sağlık Örgütü Kılavuzu önerilerine uyulması önemlidir.

Klinik hiperandrojenizm bulgularının şiddetli olduğu hastalarda başlangıçtan itibaren ya da ilk altı ay içinde OKS klinik cevabı olmayan hastalarda androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabı alınmasını kolaylaştırır. Bu grupta androjen reseptör blokörleri (spironolactone, cyproterone asetat ve flutamide) ve 5α -redüktaz inhibitörü finasteride yer almaktadır (Hirsutizm tedavisi hakkında detaylı bilgi için Bölüm 15: Hiperandrojenemili olguya yaklaşım: Hirsutizmli hasta yönetimi'ne bakınız).

Menstrüel disfonksiyon ve infertilite tedavisi

Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. OKS'ler menstrüel siklusu düzenlerler, endometrium üstünde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeylerini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte ideal tedavi şemasında düşük maliyetli invazif olmayan tedavi seçenekleri ile başlanır ve cevap alınmazsa invazif tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılır. Ovülasyon indüksiyonunda clomiphene ilk seçenektir. Bu ajanla hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Tedaviye yanıtız hastalarda ikinci basamak ekzojen gonadotropinlerdir (hMG, uFSH, recFSH). Üçüncü basamakta in vitro fertilizasyon önerilir. Bu aşamada over hiperstimulasyon sendromunun (OHSS) gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye adjuvan olarak metformin eklenebilir.

İnsülin duyarlılığını artırıcı ajanlar

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ile bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının rasyonelini oluşturmaktadır. Bu grupta inositoller etkin olmamaları nedeniyle, thiazolidinedionlar ise güvenlik problemleri nedeniyle önerilmemektedir. Literatürde PKOS'da en fazla verisi olan ajan metformindir. Bir biguanid analogu olan metformin etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını artırır. PCOS tedavisinde metformin kullanımı ile androjen düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon hızında artma gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak güncel tedavi kılavuzlarında PKOS'da klinik hiperandrojenizm tedavisinde, gebeliğe bağlı komplikasyonlar ya da obezite tedavisi için metformin kullanılması önerilmez. Metformin yaşam tarzı değişikliklerine uyum gösteremeyen bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabeti olan PKOS hastasında ve menstrüel düzensizliği olup OKS kullanamayan ya da tolere edemeyen PKOS hastasında ikincil seçenek olarak kullanılabilir.

Uzun dönem sağlık risklerine yönelik tedavi

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskine yönelik olarak tanı aşamasında OGTT uygulanmalı ve glukoz homeostazı değerlendirilmelidir. PKOS'da normal glukoz toleransı durumundan bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabete ilerleme hızı da artmış oldu-

ğundan normal glukoz toleransı bulunan hastalarda OGTT düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleri ile tip 2 diyabete progresyon geciktirilebilir ya da önlenir.

Gerek tip 2 diyabet gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır. Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir.

Kombine oral kontraseptif kullanımı kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar (Kabul edilemez sağlık riski)

- Emzirme döneminde postpartum 6. hafta öncesi
- 35 yaş üzeri sigara içicisi (≥ 15 adet / gün)
- Hipertansiyon (sistolik ≥ 160 mmHg ya da diastolik ≥ 100 mmHg)
- Derin ven trombozu / pulmoner emboli geçirmiş ya da geçirmekte olmak
- Uzun süreli immobilizasyon beraberinde major cerrahi
- Bilinen trombojenik mutasyonlar (Faktör V Leiden, prothrombin mutasyonu, protein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri)*
- İskemik kalp hastalığı öyküsü
- İnme öyküsü
- Komplike kalp kapak hastalığı
- Fokal nörolojik semptomlar eşliğinde migren
- Meme kanseri
- Nefropati / retinopati / nöropati gelişmiş diyabet
- Diğer vasküler hastalıklar
- Aktif viral hepatit
- Siroz veya karaciğer tümörleri

Seçilmiş görece kontrendikasyonlar (risk genellikle yarardan fazla)

- 35 yaş üzeri sigara içicisi (< 15 adet / gün)
- Hipertansiyon (sistolik 140–159 mmHg, diastolik 90–99 mmHg)
- 35 yaş üzerinde migren
- Safra kesesi hastalıkları
- Geçmişte oral kontraseptif kullanımı ilişkili kolestaz öyküsü
- Karaciğer enzimlerini etkileyen ilaç kullanımı

*Nadir görülme sıklığı ve yüksek maliyetten dolayı rutin tarama önerilmez.

Kaynak: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth edition. 2009'dan adapte edilmiştir.

HASTAYA NOTLAR

- PKOS sık karşılaşılan hormonal ve metabolik bir bozukluktur.
- Sendromun nedenlerinin ve yol açabileceği problemlerin hasta tarafından anlaşılması ve bilinmesi tedavi ve yönetimi kolaylaştırır.
- PKOS gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin (özellikle obezite ve insülin direnci) etkileşimi önemlidir.
- PKOS hastalarında vücutta istenmeyen tüylenme, sivilcelenme, ciltte yağlanma, saç dökülmesi, adet düzensizliği, infertilite gibi fiziksel problemlerin yanında depresyon ve anksiyete şeklinde duygudurum bozuklukları da görülebilir.
- PKOS'un tanı ve tedavisi endokrinolog yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımı ve ergenlikten postmenapozal döneme kadar uzun süreli takibi gerektirir.
- Tedavi hastanın semptomlarının giderilmesine ve uzun dönem sağlık risklerinden korunmasına yöneliktir. Gebelik planı olmayan PKOS hastalarında uzun dönem tedavide yaşam tarzı düzenlemesi yanında birincil farmakolojik ajan oral kontraseptiflerdir.

Kaynaklar

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41–47.
2. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H 2012 Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 27:3067–3073.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF 2006 Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237–4245.
4. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ 2009 Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 92:1966–1982.
5. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA 2010 Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2038–2049.
6. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R 2010 Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 16:51–64.
7. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, Homburg R, Hickey T, Franks S, Tapanainen JS, Balen A, Abbott DH, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS 2011 PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:424–433.
8. Yildiz BO 2008 Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 4:294–300.
9. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ 2013 The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 14:95–109.
10. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K 2012 Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 97:28–38 e25.
11. Bozdog G, Yildiz BO 2013 Interventions for the metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 78:777–781.
12. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK 2013 Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4565–4592.
13. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group 2014 The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 171:1–29.
14. Yildiz BO 2015 Approach to the patient: Contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 100:794–802.

MENOPOZAL ve POSTMENOPOZAL HASTA YÖNETİMİ

Giriş

Menopoz, over aktivitesinin ve menstrasyon periyodlarının patolojik neden olmaksızın 12 ay amenoreyi takiben kalıcı olarak kesildiği fizyolojik bir olaydır. Menopozal geçiş /perimenopoz ise reproduktif yıllardan sonra görülen düzensiz adet kanaması, endokrin değişiklikler ve sıcak basması gibi semptomlarla karakterize menopoz öncesi dönemi kapsayan geçiş dönemidir. Menopoz yaşı coğrafyaya göre değişmekle birlikte, ortalama 51 (45-55) olarak bildirilmektedir. Yayınlanmış geniş bir epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen Türkiye de menopoza girme yaşının 47-49 olduğu bildirilmektedir. Halen sigara içiyor olmak, beden kitle indeksinin düşük olması, kalp hastalığı öyküsü, işsizlik, dul olmak ve eğitim düzeyinin düşük olması menopozun daha erken yaşlarda; doğurganlık, daha önce oral kontraseptif kullanmak daha ileri yaşlarda görülmesine neden olabilmektedir. Erken menopoz over fonksiyonlarının sekonder bir neden olmaksızın 40-45 yaşlarında kesilmesidir. Menopozun 40 yaşından önce başlaması prematüre over yetmezliği olarak tanımlanır.

Kohort çalışmalarındaki veriler temel olarak geliştirilen STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) evreleme sistemi reproduktif yıllardan menopoza kadar reproduktif yaşlanmayı tanımlayan ve altın standart olarak kabul edilen bir sistemdir. Bu sistem öncelikle kadın sağlığı araştırmalarında kullanılmıştır. Ancak klinisyenler için fertilite potansiyeli, kontraaseptif ve hormon tedavisi ihtiyacını değerlendirmede yararlı bir evrelemedir. 2011 yılında gözden geçirilen bu evrelemeye göre erişkin kadın yaşamı üç geniş evreye bölünmüştür : Reprodüktif (erken, pik, geç), menopoza geçiş evresi (erken, geç) ve postmenopoz (erken, geç). Perimenopoz, menopoza geçiş evresini ve erken postmenopoz evresinin ilk yılını tanımlayan bir ifadedir.

Tanım

- Menstrasyon periyodlarının patolojik veya fizyolojik neden olmaksızın 12 ay amenoreyi takiben kalıcı olarak kesilmesidir
- Menopozun 40 yaşından önce başlaması prematüre over yetmezliğidir
- Reprodüktif evreden sonra menopoza geçiş (perimenopoz) evresi yaşanır
- Perimenopoz ve menopoz dönemindeki kadınların çoğunda klinik östrojen eksikliği belirtileri olur.

Evrelerin Tanımlanması

Geç reproduktif dönem, perimenopozdan önceki yıllardır. Klinik olarak menstrasyon miktarında hafif değişiklikler olur, sikluslar kısalır. Vazomotor semptom yoktur. Bu dönemde serum antimülleriye hormon (AMH) azalır, inhibin B düzeyi azalmaya başlar, Erken foliküler FSH dalgalanmalar göstererek hafif artar, estradiol düzeyleri korunurken luteal faz progesteron düzeyleri ve ultrasonda antral folikül sayısı azalır.

Menopozal geçişin geç döneminde tipik olarak intermenstrual intervaller uzar, 40-50 güne çıkabilir. Düzensiz sikluslar ve belirgin hormonal dalgalanmalarla birlikte sıcak basmaları, uyku bozuklukları, ruhsal değişiklikler ve vajinada kuruluk yakınmaları başlar. Ek olarak lipid değişiklikleri ve kemik kaybı görülmeye başlar. Erken foliküler faz FSH değeri değişken düzeylerde yükselir, bazen menopoz değerlerine ulaşır. Rastgele alınan kanda FSH değerinin 25 IU/L'in üstüne çıkması geç geçiş dönemini gösterir. Serum inhibin düzeyi, granülosa hücrelerinin diğer ürünü AMH ve antral folikül sayısı azalır. Geç geçiş dönemi 1-3 yıl sürer.

Postmenopozda, son menstrual periyoda kadar devam eden FSH artımı, sonraki yıllarda 70-100 IU/L düzeyine ulaşır, yaşla birlikte bunu bir miktar azalma takip eder.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Menopoza giren kadınların bir kısmı asemptomatik olmalarına rağmen %85'e varan olguda östrojen eksikliğine bağlı sıcak basması, terleme gibi vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları ve vajinal kuruluk gibi yakınmalar ortaya çıkar. Menopozun vazomotor semptomları, menopozun genellikle ilk beş yılı içinde yaşanırken bazı kadınlarda bu süre uzayabilir. Menopoz döneminde sağlık ve yaşam kalitesini geçici olarak değiştiren bu semptomlara ek olarak uzun dönemde sağlıklı yaşlanmayı etkileyen ürogenital sistem, kemik, kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme sıklığı artar.

Menopozun Belirti ve Bulgular

- I. Vazomotor semptomlar (sıcak basması, terleme)
- II. Uyku bozuklukları
- III. Menopozun genitouriner sendromu (VVA + üriner disfonksiyon):
- IV. Kemik kaybı

- I. Vazomotor semptomlar (sıcak basması, terleme):** Perimenopoz ve menopozun ana semptomudur. Menopoza giren kadınların bir kısmı asemptomatik olmalarına rağmen %85'e varan olguda östrojen eksikliğine bağlı vazomotor semptomlar görülür. Vazomotor semptomlar gün içinde değişen sıklıklarla görülür. Özellikle geceleri fazladır, bu nedenle gece terlemelerine yol açar.
- II. Uyku bozuklukları:** Çoğunlukla sıcak basmaları nedeniyledir, ancak sıcak basmaları olmadan da uyku bozuklukları yaşanabilir. Apne, huzursuz bacak sendromu olabilir.
- III. Menopozun genitouriner sendromu (MGS):** Daha önce kullanılan vulva vajina atrofisi terimi yerine yeni olarak menopozun genitoüriner sendromu ifadesi kullanılmaktadır. Vulva vajina atrofisi (VVA) ve üriner disfonksiyon durumunu bir arada ifade eden bir isimlendirmedir. Menopozdan sonra östrojen eksikliğine bağlı olarak hem vajina ve hem de ürogenital epitelde histolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle MGS da kuruluk, yanma, irritasyon gibi genital semptomlar, lubrikasyon azlığı, ağrı ve cinsel fonksiyonlarda bozulma gibi cinsel semptomların yanı sıra acil idrara çıkma, inkontinens, dizüri, noktüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi üriner semptomlar vardır.
- IV. Kemik kaybı:** Perimenopoz döneminde başlar. Yıllık kemik mineral dansite kaybı son menstrual periyoddan bir yıl önce ve iki yıl sonraki dönem boyunca en fazladır.

Menopozla ilişkili diğer belirti ve bulgular

Perimenopoz ve menopoz döneminde geçici olarak unutkanlık, konsantrasyon azalması ve diğer kognitif semptomlar ortaya çıkabilir. Perimenopoz döneminde depresyon riski artar. Bu risk erken postmenopoz döneminde azalır. Anksiyete ve depresyon bilişsel performansı olumsuz etkiler.

Eklem ağrıları perimenopoz ve menopoz döneminde reproduktif döneme göre daha fazla görülür. Kadınlar obez ve deprese ise bu yakınmalar daha fazladır. Libido azalması, cilt kuruluğu, halsizlik diğer bulgulardır. Erken postmenopoz yıllarında özellikle abdominal yağ kitlesi artarken kas kitlesi azalır. Menopoz transizyon evresinde kadınlar ortalama iki kg kadar kilo alır. Bu menopozun kendinden çok yaşam tarzı ve yaşın ilerlemesi ile ilgili bir durumdur.

Tanı yaklaşımı

Genel yaklaşım tüm hastalar için menstural siklus hikayesi, menopoz semptomlarının detaylı sorgusu, semptomatik olgularda vajinal atrofinin değerlendirilmesi için pelvik muayenenin yapılmasıdır.

45 yaşın üstündeki kadınlarda, düzensiz mensler ile birlikte menopoz semptomları varsa daha ileri testlere gerek yoktur. FSH ölçümü tanı için şart değildir. Gebelik olasılığı düşünülerek serum hCG, şüpheli olgularda TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır.

40-45 yaş aralığında düzensiz mensleri olan kadınlar oligo/amenore olan hastalar gibi değerlendirilmelidir. Burada da gebelik olasılığı düşünülerek serum hCG şüpheli olgularda TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır. 40 yaş altındaki kadınlar ise benzer şekilde düzensiz mensler açısından tam olarak değerlendirilmelidir.

Ağır veya uzayan kanama durumlarında hastalar reproduktif çağıdaki kadınlar gibi değerlendirilmeli gebelik testi, pelvik ultrasonografi gerekirse endometriyal biopsi yapılmalıdır. Ayrıca atipik sıcak basması ve gece terlemeleri olan hastaların karsinoid, feokromositoma veya altta yatan malignite açısından değerlendirmesi gerekebilir.

Tanım

- Düzensiz mens ile birlikte sıcak basması, terleme, uyku bozuklukları ve vajinal kuruluk belirtileri
- FSH ölçümü şart değil, ancak rastgele alınan kanda FSH değerinin 25 IU/L'in üstüne çıkması menopoz geçişi (geç dönemi) gösterir.
- Serum hCG, şüpheli olgularda TSH ve PRL bakılmalı
- 45 yaşından genç hastalar oligoamenore açısından değerlendirmeli
- Ağır kanamalarda pelvik USG, endometrium biopsisi
- Atipik sıcak basmaları ve gece terlemelerinde karsinoid, feokromositoma veya altta yatan malignite unutulmamalı

Tedavi, Takip

Menopozun vazomotor semptomlarının kontrolünde en etkili tedavi menopozal hormon tedavisidir (HT). Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative- *WHI*) çalışması 2002 yılında yayınlanan ilk büyük randomize kontrollü HT klinik çalışmasıdır. Bu çalışmada postmenopozal kadınlarda HT tedavisinin kardiyovasküler risk üzerine negatif bir etkisinin olduğu, ayrıca östrojen ve progesteronun kombine verilmesinin meme kanseri rölatif riskini azda olsa arttığı gösterilmiştir. WHI çalışma grubunda ortalama yaş 63 dür. WHI çalışmasından yıllar sonra bu çalışmanın post hoc analiz sonuçları, Kronos Early Estrojen Prevention Study (KEEPS), Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) çalışmaları yayınlanmıştır. Bu çalışmalar HT in erken menopoz yıllarında ileri menopoz yaşlarına göre daha güvenli olduğunu düşündürmektedir.

HT, orta ve şiddetli vazomotor semptomları olan (birlikte diğer menopoz semptomu olsun olmasın), 60 yaşından genç veya menopoz süresi 10 yıldan az, hormon tedavisine kontrendikasyonu olmayan, belirgin kardiyovasküler hastalık ve meme kanseri riski taşımayan ve tedavi isteyen kadınlara önerilir.

HT nin kullanılmaması gereken durumlar

- Meme kanseri (bilinen, şüphelenilen, geçirilmiş)
- Östrojene duyarlı malign hastalık (over, serviks ve endometriyum)
- Koroner kalp hastalığı, inme
- Geçirilmiş tromboembolik olay (DVT, pulmoner emboli)
- Aktif karaciğer hastalığı, Protein C, S veya antitrombin eksikliği
- Tedavi edilmemiş hipertansiyon

Bu hastalıklar için yüksek düzeyde risk faktörü olan kadınlarda da HT önerilmez. Yine tanı konmamış genital kanama ve tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazide HT önerilmez.

HT için dikkatli olmayı gerektiren durumlar Safra kesesi hastalıkları, hipertrigliseridemi (oral östrojen kullanılırken), D. Mellitus, hipoparatiroidi, benign menenjiom ve auralı migren (oral östrojen kullanılırken) de dikkatli kullanılmalıdır. Uterusu olan kadınlarda östrojenin neden olacağı endometriyal hiperplazi önlemek için kombine östrojen ve progestasyonel ajan tedavisi (EPT), histerektomili kadınlarda sadece östrojen tedavisi (ET) kullanılır.

Östrojen Tedavisi

Sistemik östrojen tedavisi standart veya düşük dozlarda oral, transdermal ve vajinal olarak uygulanır. Menopoz semptomlarını kontrol altına almada etkinlikleri aynı olmasına rağmen ilk geçiş etkisi nedeniyle oral östrojen transdermal östrojene göre karaciğer üzerine daha yüksek düzeyde etki eder. Bu nedenle tromboembolik olaylar gibi bazı riskleri düşürmek için transdermal (jel, sprey, emülsiyon, peç) yol düşünülmelidir. Transdermal östrojen özellikle hipertansiyon, hipertrigliseridemi, diyabet, obez, MeS ve kolelitiasis riski olan kadınlarda tercih edilmelidir. Oral östrojenlerin karaciğerden ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle biyoyararlanımları düştüğü

için daha yüksek dozda uygulanırlar. Östrojen tercihinde ilk seçenek olarak oral veya transdermal östradiol önerilmektedir. Vajinal halka ve yüksek doz estrojen içeren kremlerle uygulanan vajinal östrojen tedavisi (yüksek doz) sistemik estrojen etkisi sağlar ve vazomotor semptomların tedavisinde kullanılır. Yüksek doz vajinal östrojen sistemik etki gösterirken, orta ve düşük doz vajinal östrojen lokal etki gösterir (orta doz vajinal östrojenin bazı sistemik etkileri olabilir) , bu dozdaki östrojenler MGS tedavisinde (özellikle VVA) kullanılır.

En sık kullanılan östrojen formları, uygulama yolları ve günlük dozları

Oral östrojenler:

- Konjuge ekin veya konjuge östrojenler (0.3 -0.625 mg), Türkiye’de preparatı yoktur.
- Mikronize östradiol (mikronize formdaki 17 β -östradiol), ağızdan (1-2 mg) veya enjeksiyon

Transdermal östrojenler:

- Transdermal östradiol (25, 50, 100 μ g)
- Topikal östradiol jel ve sprey
- Vajinal östrojen preparatları: vajinal etinil östradiol halka, östriol krem ve östrodiol tablet

Menopoz semptomları için en düşük etkili doz östrojen (17 β -östradiol 0,5-1 mg/gün oral, 25-50 μ g/transdermal) kullanılmalıdır. Daha önce uygulanan takvim ayının 1-25 günleri östrojen alma tarzında değil, sürekli kullanım tercih edilmelidir. Östrojen dozunun yeterliliğini değerlendirmek için serum FSH ölçümü kullanılmaz.

Progesteron tedavisi

Progesteronlar, progestasyonel bileşiklerin geniş bir grubudur. Bu grupta endojen progesteron ile idantik olan mikronize progesteron ve sentetik progesteronlar (MPA, noretindron, nomegestrol, didrogesteron) vardır. Progesteron tedavisi estrojen alan uterusu olan ve kadınlarda ayda minimum 10-14 gün kullanılmalıdır. Mikronize PG dozu 200 mg/gün 10-14 gün, sürekli kombinasyon tedavisinde ise 100 mg/g olarak tercih edilir. Östrojenin düşük doz progesteron ile kombine olarak sürekli kullanımı ile amenore sağlanabilir. Sürekli progesteron kullanımının meme üzerine olumsuz etkilerini gösteren son çalışmalar nedeniyle bu tedavi önerilmez.

Etkinliği tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen memenin progesterona maruz kalmasını azaltmak için her üç ayda bir 14 gün progesteron tedavisi de kullanılabilir. Progesteron olarak MPA dan ziyade intermittant olarak doğal progesteron veya noretindron kullanımı tercih edilmelidir.

Endometriumu koruduğu gösterilen oral progestasyonel ajanlar

- Medroksiprogesteron asetat (MPA) (2.5 mg/gün veya 5 mg 10- 12 gün/ay)
- Progesteron (100 mg/gün veya 200 mg 10- 12 gün/ay)
- Noretindron asetat (kombine preparat 0.35 mg gün, veya 5 mg 10- 12 gün/ay)
- Drospirenon (2-3 mg /gün), Türkiye’de kombine preparatlarda vardır.
- Levonorgestrel (0.075 mg/gün)

Östradiol ile bir progestagenin kombine sürekli kullanımı

a) Oral:

Östradiol-drospirenon

Östradiol-noretindron asetat

Östradiol-norgestrel

Kombine ekin östrojen-MPA, Türkiye’de preparatı yoktur.

Östradiol-norgestimate, Türkiye’de preparatı yoktur.

b) Transdermal:

Östradiol-levonorgestrel, Türkiye’de preparatı yoktur.

Östradiol-noretindron asetat, Türkiye’de preparatı yoktur.

Menopozal geçiş sırasında oral kontraseptiflerin kullanımı

Oral kontraseptifler HT’e göre daha yüksek doz östrojen ve progesteron (hipotalamus, hipofiz over ekseninin baskılayacak miktarda) içerirler. Oral kontraseptifler genellikle 40-50 yaşlarında, hala kontrasepsiyona ihtiyaç duyan, menopoz semptomları ve kanama kontrolü (ağır kanamaları olan) ihtiyacı olan menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda kullanılabilir. 20 mcg etinil estradiol içeren oral kontraseptifler bu amaçla uygun preparatlardır. Obez, hipertansif, migren baş ağrıları olan kadınlarda oral kontraseptifler önerilmez.

Vazomotor semptomların tedavisinde kullanılan diğer hormonal ajanlar

I. Tibolon

Dokuya özel östrojenik ve progestojenik özellikleri olan sentetik steroidir. Uterus ve meme üzerine östrojenik etkisi yoktur. Kemik dansitesi, vazomotor ve vajinal semptomlara yararlı etkileri vardır. Kontrendikasyon bulunmayan kadınlarda vazomotor semptom ve klimakterik semptomları bulunan kadınlarda HT e bir alternatif olabilir. Diğer menopoz hormon tedavileriyle birlikte kullanılmaz. Meme kanseri öyküsü olanlara önerilmez.

II. Bazedoksifen ile birlikte konjuge ekin östrojenler

Bu kombinasyon uterusu olan semptomatik postmenopozal kadınlarda VMS ve kemik kaybını önlemek amaçlı önerilmektedir. Ülkemizde preparatı yoktur.

Hormon Tedavisi Alan Kadınların Takibi ve Tedavi Süresi

HT alan kadınlar genelde başlangıçta ilk 3 ay içinde ve sonrasında 6-12 ay da bir etki ve yan etkiler açısından değerlendirilmelidir. Hastalar meme kanseri riski açısından bilgilendirilmeli ve yaşa uygun meme kanseri taramalarını yaptırmaları önerilmelidir. Anormal vajinal kanama olduğunda endometriumun hiperplazi ve kanser açısından değerlendirilmesi gerekir.

Sistemik kombine HT tedavisinin riski tromboembolik hastalık ve meme kanseridir. Over kanser riski de tedavi süresine bağlı olarak artabilir. Çeşitli menopoz rehberlerinin bu konudaki önerisi hastaların tedaviye devam açısından yıllık değerlendirilmesi ve en kısa tedavi süresi hedeflenmesidir. WHI ve diğer çalışmalar 60 yaşından önce başlanan HT tedavisinin en az 5 yıl güvenli olduğunu göstermiştir.

Tedavi

- Menopoz semptomların yönetiminde en etkili tedavi menopozal hormon tedavisidir. Uterusu olan kadınlarda kombine östrojen ve aralıklı progestasyonel ajan tedavisi (EPT), histerektomili kadınlarda sadece östrojen tedavisi (ET) kullanılır.
- Sistemik östrojen tedavisi standart veya düşük dozlarda oral ve transdermal olarak uygulanır.
- Transdermal östrojen oral kullanıma tercih edilmelidir. Transdermal uygulama ile tromboembolik risk daha düşüktür.
- Progesteron olarak mikronize progesteron daha güvenli bir alternatiftir.

Hormon Tedavisinin Yarar ve Riskleri

Menopoz ve yaşlanma ile birlikte KVH, inme, osteoporoz ve kanser gibi kronik hastalıkların başlama ve progresyon riski artar. Menopoz semptomlarının tedavisi ve potansiyel kronik hastalıkların önlenmesi için başlanacak tedavinin zamanı önemlidir. Eğer tedavi erken menopoz döneminde başlarsa hastalık önlenmesi mümkünken geç dönemde verilen tedavi bazı sakıncalar yaratabilmektedir.

Yararlar

HT vazomotor semptomların kontrolünde en etkili tedavidir. Ayrıca sistemik tedavi VVA, aşırı aktif mesane ve tekrarlayan üriner enfeksiyonları, uyku bozukluklarını, anksiyete, depresif semptomlar ve artraljiyi azaltır.

I. Kemik kaybı ve kırık üzerine

Düşük doz östrojen tedavisi kemik dansitesini koruyabilmekte veya arttırabilmektedir. Bazı randomize kontrollü çalışmalar standart doz östrojen tedavisinin vertebra ve vertebra dışı (sınırdan anlamlı) kırık riskini azalttığını göstermiştir. Bu etki ET ile EPTe göre daha belirgindir. Bu nedenle alternatif osteoporoz tedavileri (bifosfonatlar gibi) uygun olmayan veya yan etki oluşturan osteoporotik kırık riski yüksek kadınlarda hormon tedavisi bir seçenektir. Çok küçük dozdaki östrojen yeterli olmasına rağmen kemik mineral kaybını koruyucu etki doza bağlıdır. Uygulanan östrojen dozunun yeterliliğini değerlendirmek için her hasta DEXA ve kırık riski açısından takip edilmelidir. Kemik kitlesini korumak ve kırıkları önlemek için hastalara düzenli ağırlık bindiren egzersizler, yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı, sigarayı bırakmak, düşmeleri önlemek gibi yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmelidir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda yeterli vitamin D düzeyine haftada 3-4 gün günde 15 dakika güneş ışığından yararlanma veya 800-1000 IU/gün vitamin D desteği ile ulaşılabilir. D vitamini düzeyi düşük olan hastalara yeterli replasman yapılmalıdır.

II. Diyabetes mellitus

Geniş randomize kontrollü çalışmalar hormon tedavisinin yeni başlayan diyabet tanısını %15 oranında azalttığını göstermiştir. HT, abdominal yağlanmayı ve insülin direncini azaltır. Ancak perimenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınlarda tip 2 diyabetin primer önlenmesinde hormon tedavisini önermek için yeterli kanıt yoktur. Diyabetli kişilerde HT hastanın yaş, metabolik ve kardiyovasküler riskleri değerlendirilerek verilmelidir.

III. Kolorektal kanser

Değişik çalışmalarda EPT ile 50-59 yaş grubundaki kadınlarda kolorektal kanser insidansının daha düşük olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Aktif tedavi sırasında kanser **sıklığında** azalma, tedavi kesildikten sonra devam etmemektedir.

IV. Endometriyum kanseri

Uterusu olan kadınların progesteronsuz östrojen kullanımı endometriyum kanserine neden olabilmektedir. Birlikte P kullanımı endometriyum hiperplazisini önlemekte ve kanser görülme sıklığını %35 azaltmaktadır (WHI çalışmasına göre). Levonorgestrel rahim içi aracın özellikle obez kadınlarda hiperplazi ve endometriyum kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

Riskler

I. Kardiyovasküler etki, tromboembolik olaylar

Menopozal geçiş dönemi gibi erken dönemde özellikle sadece estrojen şeklinde uygulanan HT, kalp koruması sağlayabilmektedir. Ancak menopozal geçiş döneminin 10 yıl sonrasında bu koruması gerçekleşmemektedir. Hormon tedavisinin kardiyovasküler hastalıkların primer ve sekonder önlenmesinde rolü yoktur, kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca tek başına östrojen veya EP kombinasyon tedavisi alan kadınlarda yaşla birlikte serebrovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir.

Sistemik hormon tedavisi tromboembolik olay riskini artırır ve bu nedenle **özellikle** riskli hastalarda **önerilmemelidir**.

Menopoz dönemindeki kadınlarda aile öyküsü, lipid profili, diyabet ve sigara öyküsü gibi kardiyovasküler risk faktörleri de ayrıca değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler riski yüksek olan kadınlarda vazomotor semptomların tedavisinde hormon dışı ajanlar önerilmektedir. Orta derecede riskli kadınlarda ise transdermal östrojen ve mikronize progesteron daha güvenlidir. Venöz tromboemboli riski olan kadınlarda da transdermal östrojen ve koagülasyon parametrelerine nötral progesteron tercih edilmelidir.

II. Endometriyum, meme ve over kanseri

Uterusu olan kadınların progesteronsuz östrojen kullanımı endometriyum kanserine neden olabilmektedir. Birlikte P kullanımı endometriyum hiperplazisi ve kanserini önlemektedir.

Beş yıllık EP tedavisinden sonra meme kanseri riski artmaktadır. Tek başın östrojen kullanımında bu risk biraz daha düşüktür. HT başlanacak kadınlar meme kanseri risk açısından değerlendirilmeli yüksek ve orta riski olanlara hormon dışı tedaviler verilmelidir.

EP ve E tedavisinin over kanseri görülmesi üzerine etkisi net değildir. Sadece östrojen tedavisinin on yıldan uzun kullanımı ile over epitel tümörlerinin artma olasılığı vardır.

Vazomotor semptomların kontrolünde hormon dışı tedaviler

Yaşam tarzı değişiklikleri

Hafif ve ılımlı vazomotor semptomlarda çevreyi serin tutma, sıcaklığı giderme, hafif pamuklu giyecekler giyme şeklindeki yaşam tarzı değişiklikleri yardımcı olabilmektedir. Sigara, alkol ve kafeinden sakınma, ayrıca önermek için yeterli veri olmasa da yaşam kalitesi ve ruh halini düzelteren aerobik egzersiz, gevşeme tedavileri bazı kadınlarda yararlı olabilir.

Antidepresanlar

Hormon tedavisinin kontrendike olduğu veya hormon tedavisi almak istemeyen kadınlarda SSRI ve SNRI grubu antidepresanlar ve gabapentin/pregabalin önerilmektedir.

Venlafaksin, paroksetin, fluoksetin gibi antidepresanların depresyonu olmayan sağlıklı kadınlarda menopoza sıcak basmalarını tedavisinde etkili olduğunu gösteren RCT'ler vardır. Antidepresanların yan etkileri zaman ve doz ayarlaması ile azalabilmektedir. Vazomotor semptomların kontrolü için östrojen kullanmak istemeyen kadınlarda en etkili östrojen olmayan ajanlar antidepresanlardır. Venlafaksin bu grup içinde en yararlı preparat gibi gözükmektedir. Paroksetin (7.5 mg/gün) bu amaçla FDA onayı alan tek ajandır. *Türkiye'de bu antidepresanların menopoza semptomlarında kullanımı için sağlık bakanlığı onayı yoktur.*

Klonidin

Santral etkili α -2 agonisttir. Etkinlik ve güvenilirliği sınırlıdır. Oral ve transdermal uygulanabilir. Türkiye'de preparatı yoktur.

Gabapentin ve pregabalin

Vazomotor semptomları azaltır. **Özellikle gece sıcak basması daha fazla olan kadınlarda gece alınan tek doz gabapentine (300-1200 mg) etkili bir tedavidir.** Pregabalin 75-150 mg günde iki kez verilebilir.

Tamamlayıcı bitkisel ve doğal Ürünler

Fitoöstrojenler, **östrojenik biyolojik aktivitesi olan bitki kaynaklı maddelerdir. İzoflavonlardan** genistein ve daidzein fitoöstrojenlere örnektir. Soya fasulyesi, soya ürünleri ve kıızıyoncada yüksek oranda bulunur. Bu maddelerin vazomotor semptomlar üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Özellikle kıızıyoncanın etkileri plasebo ile benzer bulunmuştur. Eğer soya kullanımı arzulanıyorsa bu destek şeklinde değil soyalı yiyeceklerin yenmesi şeklinde olmalıdır. İki yıla kadar kullanımda endometrium üzerine uyarıcı etki gösterilmemiştir, ancak uzun dönem güvenlik verileri yoktur.

Karayılan Otu (Black Cohosh), vazomotor semptomların tedavisinde etkinlik ve güvenlik verileri çelişkilidir. Karaciğer toksisitesi rapor edilmiştir.

Ginseng, St. John's wort, ginkgo biloba gibi diğer bitkilerin vazomotor semptomların kontrolünde plaseboya üstünlükleri yoktur.

Vitaminler

Vitamin desteğinin sıcak basmaları üzerine etkisiyle ilgili veriler sınırlıdır. Vitamin E kullanımı ile sıcak basması sayısında çok az bir azalma olduğu rapor edilmiştir.

Vazomotor semptomların kontrolünde diğer tedaviler

HT'in uygulanamayacağı kadınlarda venlafaksin, paroksetin, fluoksetin gibi antidepresanlar, gabapentin ve pregabalin kullanılabilir

Fitoöstrojen **içeren besin destek preparatları özellikle hormona bağlı kanser**, tromboembolik olay riski olan kadınlarda önerilmez.

Menopoz semptomlarının kontrolünde diğer bitki ve vitaminlerin kullanımı önerilmez.

Prematüre Over Yetmezliği

Prematüre over yetmezliği 40 yaş altındaki kadınların yaklaşık %1'ini etkiler. Genç kadınlarda kanser iyileşme hızının düzelmeye devam etmesi nedeniyle iyatrojenik menopoz sıklığı artmaktadır. Bu genç kadınlarda vazomotor semptomların kontrolü, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve muhtemelen Alzheimer hastalığı riskini en aza indirmek ve cinsel fonksiyonları korumak için hormon tedavisi mutlaka önerilmektedir. Hormon replasmanı ovum donasyonu planlayan hasta da uterusu korumak amacıyla da önemlidir. Amaç fizyolojik hormon düzeylerini oluşturmaktır. HR doğal menopoz yaşına kadar (ortalama 51) sürdürülmelidir.

MENOPOZ İÇİN HASTAYA NOTLAR

- Menopoz aylık adet kanamalarının kesilmesidir. Genellikle 45-55 yaşlarında görülür.
- Menopoz döneminde yumurtalıklarda yumurta hücresi, östrojen progesteron hormonu yapımı durur.
- Menopoz öncesi dönemde adet dönemi aralıkları uzayıp kısalabilir ve öncesine göre daha kısa sürebilir.
- Menopozda sıcak basması, gece terlemesi, uyku problemleri, vajina kuruluğu, bir konuya yoğunlaşmada güçlükler, unutkanlık şikayetlerinden biri veya birkaçı bir çok kadında görülür.
- Daha önce rahiminiz alındıysa fakat yumurtalıklarınız duruyorsa menopoz şikayetlerini yine yaşarsınız.
- 45 yaşın üstünde iseniz ve adet periyodlarınız değişirse bu çoğunlukla menopoza işaret eder.
- İki adet arası üç haftadan daha az olursa, kanama miktarınız fazla, adet dönemleri arasında lekelenme olursa veya menopozda olmanıza rağmen tekrar kanamalarınız başlarsa doktora başvurmanız gerekir.
- Düzensiz de olsa adet görüyorsanız gebe kalabilirsiniz, ancak bir yıldan daha uzun süredir adet görmüyorsanız gebe kalma ihtimaliniz yoktur.

MENOPOZ İÇİN HASTAYA NOTLAR (Devam)

- Menopoz şikayetleri ile baş edebilmek için ince ve pamuklu giysiler giymek, sıcak ortamlardan kaçınmak, sıcak içecekleri ve alkolü az tüketmek yararlı olabilir. Sigara menopoz şikayetlerini artırır. Egzersiz sizi depresyondan uzaklaştırır, kemiklerinizi kuvvetlendirir.
- Menopoz şikayetleri hormon ve bazı depresyon ilaçları ile tedavi edilebilir. Şikayetleriniz sizi rahatsız ediyorsa doktorunuzla görüşmeniz gerekir.
- Soya fasulyesi, nohut, mercimek, keten tohumu, tahıllar, meyve ve sebzelerde bitki kaynaklı östrojenler bulunur. Bu yiyecekleri tüketmeniz yararlıdır.
- Bitkisel ürünlerin menopoz şikayetleri üzerine etkileri yoktur. Özellikle meme kanseri öyküsü olan kadınların bitkisel östrojen kaynaklı bu preparatları almaması gerekir.

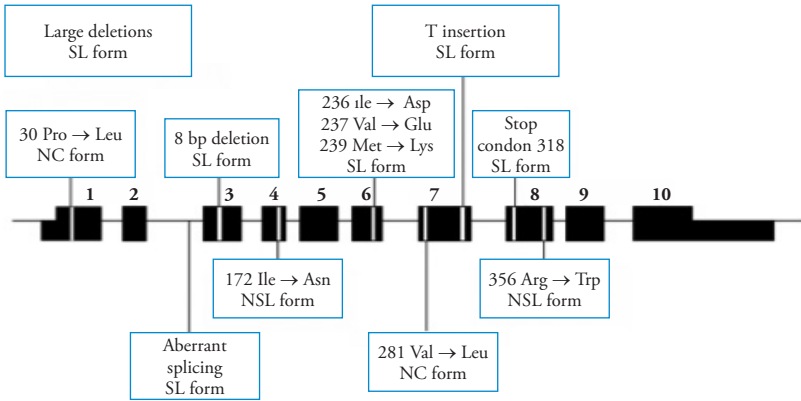
Kaynaklar

1. AACE Menopause Guidelines, Endocr.2011;17(Suppl 6)
2. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association Of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology Position Statement On Menopause-2017 Update. Endocr Pract. 2017 Jul;23(7):869-880.
3. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. in www.uptodate.com .2017 UpToDate. Topic 7450 Version 28.0
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):3975-4011
5. Practice bulletin no.141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-16
6. Neslihan Carda S, Bilge SA, Öztürk TN, Oya G, Ece O, Hamiyet B. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women. Maturitas 30 (1998) 37–40).
7. Türkiye Menopoz ve Osteoporoz Derneği ve Türk Jinekoloji Derneği Hormon Replasman Tedavisi Konsensus Grubu Kararları. Artemis, 2003; Vol 4(1) 7-8
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016 Apr;19(2):109-50.
9. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. Menopause. 2014 Oct;21(10):1038-62.
10. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M; EMAS. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. Maturitas. 2011;68(1):94-7.
11. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. Maturitas. 2012;71(1):83-8
12. Consensus Statement: Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012 A; 97(4): 1159–1168
13. The 2013 British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. Menopause International: The Integrated Journal of Postreproductive Health 0(0) 1–10

ADRENAL HASTALIKLARIN TANI TAKİBİNDE GENETİK YAKLAŞIM

1. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), bozulmuş kortizol senteziyle karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıklar grubudur. En yaygın formu vakaların %95'inden sorumlu olan 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olanıdır. Hastalıktan sorumlu CYP21A2 geni 6. kromozomun kısa kolunda (6p21,3) lokalizedir. 100'den fazla CYP21A2 mutasyonu bilinmektedir. Enzim aktivitesini tahrip edecek kuvvetteki büyük delesyonlar ve splicing mutasyonlar klasik KAH allellerinin yaklaşık %50'sini kapsamaktadır. Enzim fonksiyonunun yaklaşık %1-2'sini sağlayan ekson-4 deki nonkonservatif aminodesteği (1le-172Asn) basit virilizan KAH ile ilişkilidir. Enzim fonksiyonunun %20-50'sini sağlayan ekson-7 deki nokta mutasyonu (Val281Leu) non-klasik KAH allellerinin yaklaşık %70'inden sorumludur. En sık gözlenen 10 mutasyon şekil-1'de gösterilmiştir. Birçok hasta iki veya daha fazla farklı CYP21A2 allel mutasyonu ile heterozigot olduğu için geniş bir fenotipik spektrum gözlenebilir.



Şekil 1. 21-hidroksilaz eksikliğinde en sık gözlenen 10 mutasyon

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH' de genotip-fenotip etkileşimi iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Klinik fenotip, daha az derecede mutasyona uğramış allel ile bunun sonucunda arta kalan 21-hidroksilaz enzim aktivitesi ile koreledir. Spesifik mutasyonlar tipik olarak 21-hidroksilaz eksikliğinin üç türüne karşılık gelmektedir: Tuz kaybettiren, basit virilizan ve nonklasik konjenital adrenal hiperplazi. İn vitro çalışmalarda 21-hidroksilaz aktivitesinin tam inaktivasyonu ile sonuçlanan mutasyonların tuz kaybettiren fenotip ile, enzim aktivitesini yaklaşık olarak %2'ye azaltan mutasyonların basit virilizan fenotip ile ve enzim aktivitesini %10 ila %75'e azaltan mutasyonların ise nonklasik fenotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çoğu hasta bileşik heterozigottur ve hastalığın ciddiyeti daha az etkilenen allelin aktivitesi tarafından belirlenir. Bununla

birlikte genotip her zaman doğru bir şekilde fenotip ile uyumlu değildir. Bu uyumsuzluk steroid metabolizması ve hemeostazında farklılıklara neden olan androjen sensitivitesi veya diğer genlere bağlı oluşabilir.

Heterozigot taşıyıcılar kortikotropin stimülasyon testinde sıklıkla hafif düzeyde 17-OH progesteron düzeyine ($<30,3$ nmol/L) sahiptirler. Fakat hastalığın belirti ve bulgularını göstermezler. Stimülasyon testinde 17-OH progesteron düzeylerinin $30,3$ nmol/L ile $45,5$ nmol/L arasında olduğu bazı nadir hastalarda, 21-hidroksilaz geninde hafif mutasyona sahip homozigot hastalar ile heterozigot hastaların ayırımında genetik test gerekli olabilir. CYP21A2 mutasyonunun genetik test ile değerlendirmesi hastaların %90–95’inde tanıya olanak sağlar.

Prenatal Tanı ve Tedavi

KAH’ li bir kadının tedavisi ile fetusta maskülinizasyon önlenabilmektedir. 17-OH progesteron düzeyi amniyotik sıvıda ölçülebilir, ancak en sağlam yaklaşım erken gebelikte koryonik villus örnekleme ile elde edilen fetal hücrelerin hızlı genotipik değerlendirmesidir. Genetik değerlendirme trofoblast biopsisi ile gestasyonun 9–11. haftasından önce, amniosentez ile ise 15–18. haftalardan önce yapılamamaktadır. Bu durum, genetik test sonuçları elde edilinceye kadar bazı fetusların gereksiz tedavi almalarına yol açmaktadır. Hidrokortizon plasental 11 β -hidroksisiteroid dehidrojenaz tarafından inaktive edilir. Deksametazon ise plasental inaktivasyona uğramadan plasentayı geçerek fetal HPA aksı suprese edebilir.

Bir yaklaşım olarak, yüksek riskli olgularda gebelik doğrulanır doğrulanmaz deksametazon tedavisinin başlanması ve dişi fetusta tanı dışlanana kadar bu tedaviye devam edilmesi savunulmaktadır. Sadece etkilenen dişi fetuslarda gebelik boyunca deksametazon tedavisi gerekmektedir. Dişi fetusun genital virilizasyonunun önlenmesi amaçlandığından, deksametazon tedavisi gebeliğin 6. haftasında başlanmalıdır (tercihen gebelik doğrulanır doğrulanmaz). Bununla birlikte sadece 8 olgudan biri etkilenmiş dişi fetus olacağından steroid tedavisi tartışmalıdır. Deksametazon gebelikte maternal cushingoid etkilere neden olabilir ve fetus üzerine uzun dönem, zararlı etkilere sahip olabilir. Bu tedavi yaklaşımının uzun dönem sonuçları halen bilinmemektedir. Ayrıca fetusların çoğunun gereksiz tedavisi (CYP21A2 mutasyonu olmayan dişi fetuslar, CYP21A2 mutasyonu olan veya olmayan erkek fetuslar) etik bir problemidir. Tedavi ilgili etik kurulların onayı verildikten ve annenin verilecek deksametazon tedavisi için yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra özel merkezlerde yapılabilir. Tedavi süresince annenin ve uzun dönemde bebeğin yakından takibi gereklidir.

Taşıyıcılarda (heterozigotlar) prenatal tedavi düşünmeden önce aşağıdaki kriterlerin sağlanması gereklidir;

- DNA testi ile doğrulanmış, klasik KAH’ ye neden olan mutasyona sahip kardeşlerin varlığı
- CYP21A2 mutasyonları açısından aile genotipinin (heterozigotlar) belirlenmesi
- Fetusta CYP21A2 mutasyonu için hızlı DNA analiz imkanı
- Son adet döneminden bu yana tedavinin 9 haftadan daha az zamanda başlatılma imkanı
- Ailenin gebeliği sürdürme kararı
- Ailenin uyumu

Genetik danışma

KAH'lı çocuk doğuran ebeveynlere ve adelosandan erişkine geçen hastalara genetik danışma verilmelidir. Klasik KAH olgusunun 1/120 olasılıkla klasik KAH'lı bir çocuğı olacaktır. KAH'lının kardeşinde %25 olasılıkla KAH olacaktır ve %50 oranında da asemptomatik taşıyıcılık olasılığı vardır. Non-klasik KAH'lıların ise yaklaşık 2/3'ünde heterozigotluk vardır. Bunlar bir klasik KAH'a birde non-klasik KAH'a neden olan allel taşırlar ve non-klasik KAH'lı bir çiftin klasik KAH'lı bir çocuk doğurma riski 1/240 dır.

Genetik danışma gelecekte çocuk sahibi olmak isteyenler için önemlidir. KAH'lı erkeklerde testiküler adrenal rest tümör varlığı yaşla birlikte artar ve fertilitiyi bozabilir. Tespit edilmemiş adrenal rest tümörler büyüyerek seminifer tubulleri tıkayıp infertiliteye yol açabilirler. Bu tümörler steroid tedavisine yanıt vermez ise testis koruyucu cerrahi yaklaşım gerekir. Ancak bu durumda fertilité belirsiz olduğundan semen sprem bankasında koruma altına alınmalıdır. Eğer yeterli dozda glukokortikoid verilmezse fertilité adrenal steroidler tarafından gonodotropin sekresyonunun süpresyonu nedeniyle de bozulabilir.

ANAHTAR NOKTALAR

- Tek bir gen (CYP21A2) değerlendirildiğinden, KAH'a neden olan diğer enzim eksikliklerinin teşhisinde bu yöntem yararlı değildir
- Hormonal anormalliklerin şiddeti, genotipe bağılı olan enzimatik bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Genetik test tuz kaybettiren tipi tespit edemez; dikkatli klinik değerlendirme gereklidir.
- Heterozigot hastalar ACTH uyarı testi sonrası hafif yüksek 17-OHP düzeylerine sahiptirler. Sağlıklı kişilerle karışabilir. Genotipik değerlendirme heterozigot bireylerin tespitinde faydalıdır.
- Genetik test, ACTH uyarı test sonuçlarının çelişkili olduğu durumlarda veya genetik danışma amaçlı önerilmektedir
- KAH'lı çocuk doğuran ebeveynlere ve adelosandan erişkine geçen hastalara genetik danışma verilmelidir
- Genetik danışma gelecekte çocuk sahibi olmak isteyenler için önemlidir.
- KAH'ın prenatal tedavisi tartışmalıdır, deneysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

HASTAYA NOTLAR

- Konjenital Adrenal Hiperplazi kalıtsal bir hastalıktır.
- Eğer ebeveynler taşıyıcı ise her hamilelikte risk %25'tir.
- Bebekten ve ebeveynlerden kan örnekleri alınarak ya da doğmamış bebeğe ait doku veya amniotik sıvı örneği alınarak tanı koymak mümkündür.
- Gebe anneye verilen steroid tedavisi ile doğmamış bebek bir kız çocuğı ve Konjenital Adrenal Hiperplazi'li ise, bebeğın tedavisi de yapılmış olur. Böylelikle dış genital organlarının aşırı erkek benzeri görünümüne ilerleyişi önlenir.

HASTAYA NOTLAR (devam)

- Bu tedavi tercihen gebeliğin farkına varılır varılmaz, yani çok erken dönemde yapılırsa etkili olur.
- Konjenital Adrenal Hiperplazi'li kızlarda etkilenmiş olan dış genital yapı nedeniyle uygun psikolojik destek tedavisine ihtiyaç duyulabilir.
- Konjenital Adrenal Hiperplazi tedavi edilebilir bir durumdur ve etkilenen bireyler normal bir hayat sürme yetisine ve normal hayat beklentisine sahiptir.

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Henry M. Kronenberg et al. 2008.
2. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4133-60.
3. Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Deborah P. Merke, Stefan R. Bornstein, Nilo A. Avila, George P. Chrousos, NIH Conference. Ann Intern Med. 2002;136:320-34.
4. LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4048-53
5. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205-14.
6. Ambroziak U, Bednarczuk T, Malinowska MG et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency-management in adults. Polish Journal of Endocrinology 2010; 61: 144-54.

2. PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Aldosteron üreten adenom ve bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm, primer hiper aldosteronizmin en yaygın alt tipleridir (Tablo-1). Daha az yaygın olan form, ağırlıklı olarak tek adrenal bezin zona glomerulozasinin mikronodüler veya makronodüler hiperplazisine bağlı gelişen unilateral hiperplazi veya primer adrenal hiperplazidir (PAH). Familial hiperaldosteronizm (FH) daha nadirdir ve iki alt tipi tanımlanmıştır: FH tip I ve FH tip II. FH tip I, glukokortikoid ile düzeltilebilir hiper aldosteronizm (GDH) olarak da isimlendirilir. GDH, otozomal dominant kalıtım gösterir ve değişken hiperaldosteronizm düzeyi ile ilişkilidir. Ekzojen glukokortikoidler ile suprese olan 18-hidroksikortizol ve 18-oksokortizol düzeyleri bulunmaktadır. FH Tip II, aldosteron üreten adenom veya bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm veya her ikisinin ailesel formunu ifade eder.

Tablo 1. Primer Hiperaldosteronizmin Yaygın Alt Tipleri

Primer Aldosteronizm	Görülme oranı (%)
Aldosteron üreten adenom (APA)	35
Bilateral idiyopatik hiperplazi (BİHA)	60
Primer (unilateral) adrenal hiperplazi	2
Aldosteron üreten adrenokortikal karsinoma	<1
Familial Hiperaldosteronizm (FH)	
Glukokortikoid ile düzeltilebilir aldosteronizm (FH tip I)	<1
FH tip II	<2
Ektopik aldosteron üreten adenom veya karsinom	<0.1

Glukokortikoid ile Düzeltilebilir Hiperaldosteronizm (GDH-Familial Hiperaldosteronizm Tip I)

Bu sendrom otozomal dominant geçiş gösterir ve primer aldosteronizm olgularının %1'inden daha azından sorumludur. Genellikle ciddi ve klasik antihipertansif tedaviye dirençli, aile öyküsünde erken yaşlarda hipertansiyona sekonder hemorajik inme görülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Aldosteron düzeyi yüksek, plazma renin aktivitesi (PRA) süpresedir. 18-hidroksikortizol ve 18-oksokortizol üretimi artmıştır. 11 β -hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentaz (CYP11B2) genleri arasında çaprazlama sonucunda oluşan şimerik bir gen nedeniyle meydana gelir. Bu mutasyonun sonucu olarak aldosteron sentezi normal sekreatagogu olan anjiyotensin II yerine ACTH'nın kontrolüne girer. Aldosteron ektopik olarak zona fasikülatadan salgılanır. Bu nedenle glukokortikoid tedavisi ile hipertansiyon kontrol edilebilmektedir. İdrarda mutant genin ürünü olan 18-oksokortizol ve 18-hidroksikortizol çalışılarak tanı konabilir.

Southern blot yada PCR yöntemi ile periferik kanda yapılabilen genetik analiz GDA için sensitif ve spesifiktir. Genetik test, tanıda kullanılan ve yanıltıcı olabilen idrar 18-hidroksikortizol ve 18-oksokortizol ölçümü ile deksametazon süpresyon testi ihtiyacını ortadan kaldırır. GDA tanısı için genetik test şu durumlarda düşünülmelidir;

- Primer aldosteronizm aile öyküsü olan primer aldosteronizmlı hastalar
- Genç yaşta (<20 yaş) başlayan primer aldosteronizm olguları
- Aile öyküsünde genç yaşta inme görülen primer aldosteronizm olguları

Tedaviye başlamadan önce genetik test ile tanı doğrulanmalıdır. Fizyolojik dozlarda glukokortikoid tedavisi kan basıncını ve hipokalemiyi düzeltir. İyatrojenik cushing sendromu gelişimine karşı dikkatli olunmalıdır. Tedavide daha kısa etki süreli prednizon veya hidrokortizon tercih edilmelidir.

Familiyal Hiperaldosteronizm Tip II

FH tip II otozomal dominant ve monogenik olabilir. FH tip II deki hiperaldosteronizm, dek-sametazon ile baskılanmaz ve GDA mutasyon testi negatiftir. Moleküler temeli belirsiz olsada çalışmalarda 7p22 kromozomal bölge ile ilişkisi gösterilmiştir.

ANAHTAR NOKTALAR

- PA aile hikayesi olan veya erken yaşlarda (<40 yaş) inme geçiren veya erken yaşlarda (<20 yaş) başlayan hipertansiyonu olan PA tanısı konmuş hastalarda, GDA için genetik test önerilmektedir.
- GDA tanısı konan olgularda fizyolojik dozlarda glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi ile kan basıncı ve hipokalemi düzeltilebilmektedir.

HASTAYA NOTLAR

- Kalıtsal olan bu hastalıkta streoid tedavisi ile tansiyon yüksekliğinin kontrolü mümkündür.
- Tansiyon yüksekliğine eşlik eden aşağıdaki durumlarda bu hastalıktan kuşkuylanılmakta ve genetik test yapılması önerilmektedir;
 - *Genç yaşta (<20 yaş) böbrek üstü bezindeki probleme bağlı olarak gelişen hipertansiyon
 - *Ailede daha önce bu hastalık nedeniyle tedavi gören veya genç yaşta inme geçiren bireyler olması

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Henry M. Kronenberg et al. 2008.
2. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(9): 3266-81.

3. CUSHING SENDROMU İLE İLİŞKİLİ GENETİK ADRENAL TÜMÖRLER

Cushing Sendromu'na neden olan adrenokortikal lezyonlar: soliter kortizol üreten adenom, adrenokortikal kanser ve son zamanlarda tanımlanan bilateral hiperplazileri içerir. Bilateral adrenokortikal hiperplaziler (BAH), mikro ve makronodüler hiperplaziler olarak iki gruba incelenebilir.

Mikronodüler hiperplaziler, mikronodüler adrenal hastalık (MAD) ve pigmente varyantı olan primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalıktır (PPNAD). PPNAD'a sahip bireylerin büyük çoğunluğu Carney kompleksi olarak adlandırılan, ailesel otozomal dominant multipl neoplazi sendromu ile ilişkilidir. Bu kompleks içerisinde, mezenkimal tümörler (özellikle atrial miksonma), benekli cilt pigmentasyonları, periferik sinir tümörleri, meme dokusuna ait çeşitli tümöral lezyonlar, testiküler tümör ve GH sekrete eden hipofiz adenomları yer almaktadır.

Makronodüler BAH ise, ACTH bağımsız makronodüler hiperplazi (AIMAH) veya masif makronodüler adrenokortikal hastalıktır (MMAD). Tüm bu durumlar makronodüler grup daha az olmakla birlikte çoğunlukla genetik süreçlerdir. Makronodüler BAH'ler orta ve ileri yaşta atipik cushing sendromu ile tanı alırlar. Cushing sendromu ile ilişkili benign adrenokortikal tümörlerin büyük çoğunluğu siklik AMP sinyal yolağında defekt ile ilişkilidir. Adrenal kanser ise büyüme faktörlerinin aberant ekspresyonu veya TP53 gibi tümör supresör genlerin somatik mutasyonu ile bağlantılıdır. Adrenokortikal lezyonlarla ilişkili bilgiler tablo 1'de gösterilmiştir.

BAH ve cAMP sinyali

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BAH'lerin tüm formlarının, artan cAMP sinyali ile bağlantılı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bu sinyal yolağının çeşitli mutasyonlarına ve fonksiyonel anormalliklerine sahip hastalarda, adrenal bez histopatolojisi önemli derecede değişkenlik göstermektedir. PRKAR1A mutasyonları PPNAD ile ilişkiliyken, PDE11A (ve muhtemelen PDE8B) mutasyonları, izole PPNAD'den nonpigmente mikronodüler hiperplaziye kadar çeşitli formlar için predispozan olarak görülmektedir. GNAS mutasyonları BAH'lerin makronodüler ve nonpigmente formları ile ilişkilidir. Ayrıca, aile hikayesi olmayan sporadik adrenokortikal tümörler, bu üç genin somatik mutasyonları ile ilişkili olabilmektedir.

Klinik takip

Cushing sendromuna ait belirtiler, PRKAR1A mutasyonu için taşıyıcı bireylerde, PDE11A, PDE8B veya GNAS mutasyonu taşıyıcılarına göre daha sık görülmektedir. Ancak bireyler arası genotip-fenotip farklılıkları görülebilmektedir. Bununla birlikte PDE11A, PDE8B veya GNAS (McCune-Albright Sendromu) mutasyonuna sahip bireylerde klinik belirtiler daha çok çocukluk döneminde görülmektedir. PRKAR1A mutasyonuna sahip bireylerde ise adolesan ve genç erişkin dönemlerinde görülmektedir.

McCune-Albright sendromunda, hipofiz, tiroid, adrenal ve gonadal hiperfonksiyonla ilişkili fibröz displazi ve kutanöz pigmentasyon mevcuttur. En sık belirtisi, olgularda görülen cushing sendromu ile birlikte, seksüel erken gelişme ve GH fazlalığıdır. Altta yatan neden, adenil siklaz ile ilişkili stimulator G proteinin α subunitinde somatik mutasyondur. Bu mutasyon, adrenal bezde sürekli ACTH uyarısını taklit eden G protein aktivasyonuna neden olur.

Tablo 1. Cushing sendromuna neden olan adrenokortikal nedenler

Adrenokortikal lezyon	Histopatoloji	Genetik	Gen/lokus
Benign			
Adenom	Zona fasikülatanin adenomu	MEN1, FAP, MAS, HLRCS, CNC	Menin, APC, GNAS, FH, PRKAR1A, 2p16,9q34, INHA, TP53
Makronodüler hiperplaziler (multipl nodüller, >1 cm)			
BMAH	Belirgin adenom (genellikle iki veya üç), internodüler atrofi	MEN1, FAP, MAS, HLRCS, İzole (OD)	Menin, APC, GNAS, FH, ektopik GPCRs
AIMAH	Multipl adenomatoz hiperplazi, zona fasikülatada internodüler hiperplazi	İzole (OD)	Ektopik GPCRs, WISP2 ve WNT sinyali, 17q22-24, GNAS
Mikronodüler hiperplaziler (multipl nodüller, <1 cm)			
i-PPNAD	Mikroadenomatoz hiperplazi, internodüler atrofi, nodüler pigment birikimi (lipofuscin)	İzole (OD)	PRKAR1A, PDE11A, 2p16
c-PPNAD	Mikroadenomatoz hiperplazi, internodüler atrofi, nodüler pigment birikimi (lipofuscin)	CNC (OD)	PRKAR1A, 2p16
i-MAD	Mikroadenomatoz hiperplazi, pigment birikimi yok ya da sınırlı	İzole (OD), nadiren diğer gelişimsel defektlerin bir parçası	PDE11A, 2p12-p16, 5q
Malign			
Sporadik kanser	Mitotik özellikler, kortikal hücrelerde atipi, kapsüler invazyon ve metastaz	İzole	β -Catenin, TP53, INHA, 2p, 2q, 9q, 11q
Sendromik kanser	Sporadik kanserle benzer	LFS (OD), BWS, RTS	TP53, CHEK2, IGF2
Brezilya varyant	Sporadik kanserle benzer, fakat daha ılımlı klinik seyir	OD	TP53, INHA, NR5A1, 9q34,
OD: Otozomal dominant, AIMAH: ACTH bağımsız makronodüler adrenokortikal hiperplazi, APC: Adenomatöz polipozis coli geni, BMAH: Bilateral makroadenomatöz hiperplazi, BWS: Beckwith-Widemann sendromu, c-PPNAD: CNC ilişkili PPNAD, CHEK2: checkpoint2 geni, CNC: Carney kompleksi, FAP: Familial adenomatöz polipozis, FH: Fumarat hidrataz, GNAS: G-protein uyarıcı subunit α için gen kodu, GPCR: G-protein-coupled reseptör, HLRCS: hereditör leiomyomatozis ve renal kanser sendromu, i-MAD: izole mikronodüler adrenokortikal hastalık, i-PPNAD: izole PPNAD, IGF2: İnsülin like growth faktör 2 geni, INHA: İnhibin A geni, LFS: Li-Fraumeni sendromu, MAS: McCune-Albright sendromu, MEN1: Multipl endokrin neoplazi tip 1, NR5A1: Nükleer reseptör subfamily 5 grup A member 1, PDE11A: fosfodiesteraz 11A geni, PPNAD: primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık, PRKAR1A: protein kinaz cAMP-bağımlı düzenleyici tip 1 α geni, TP53: tümör protein p53 geni, WISP2: WNT1-uyarılabilir sinyal yolak protein1, WNT: wingless-tip MMTV integration site family.			

PPNAD hastaları arasında mortalite cushing sendromu ile ilişkili olarak arttığı için bu hastaların tespiti ve cerrahi tedavisi önemlidir. PRKAR1A ve PDE11A mutasyonları için moleküler test, bu mutasyonlara sahip ailelerdeki etkilenen hastaların tespiti için tavsiye edilebilir. Böylece taşıyıcı olmayanların gereksiz tıbbi takibi önlenabilmektedir. PPNAD hastaları ayrıca carney kompleksi-nin fatal olabilen kompaneneleri açısından da taranarak takip edilmelidir.

Karney kompleksi hastalarının klinik takibi yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir; Puberte sonrası çocuk ve erişkin hastalarda:

- Yıllık ekokardiyografi
- Testiküler ve tiroid ultrasonografi
- İdrar serbest kortizolü
- Serum IGF-1 düzeyi ölçümü

Puberte öncesi çocuk hastalarda:

- Yıllık ekokardiyografi
- Testiküler ultrasonografi
- Büyüme hızı ve pubertal gelişimin takibi
- Klinik özelliklere göre Cushing sendromu açısından değerlendirme

ANAHTAR NOKTALAR

- Hiperplaziler önceden sanıldığından daha sık Cushing sendromu neden olmaktadır.
- Tümör protein p53, malign adrenokortikal tumorlerin oluşumunda rol oynamaktadır.
- Aşırı uyarılmış cAMP sinyal yolağı, çoğu adrenokortikal hiperplazilerin ve nadir olarak da sporadik adenomların patogenezinde yer almaktadır.
- IGF-2, adrenal kanser patogenezinin önemli sinyal yollarına aracılık etmektedir.
- Adrenal bez ve diğer tümörlerin patogenezinde, fosfodiesterazlara ait genetik defektler (PDE11A, PDE8B) sıklıkla rol oynamaktadır.

HASTAYA NOTLAR

- Cushing sendromu, kortizol hormonu içeren ilaç kullanımına veya tümörlere bağlı olarak gelişebilmektedir.
- Tümörler, hipofiz bezinde, böbrek üstü bezinde veya ektopik olarak özellikle akciğer ve pankreas olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde olabilirler.
- Böbrek üstü bezindeki hastalık nedeniyle gelişen bazı cushing sendromu olguları, diğer sistemlere ait çeşitli bulgularla birlikte olabilmektedir. Bu bulgular arasında, cilt lezyonları, testis ve hipofiz bezi tümörleri, kalp, sinir ve meme dokusuna ait tümörler yer almaktadır.
- Cushing sendromu gelişen bu özel durumların büyük çoğunluğunda genetik süreçler rol oynamaktadır.
- Cushing sendromuna ait özellikleri olan bireyler (aydede yüzü, omuz aralarında yağ artışı, buffalo hörgücü ve ciltte morluklar ve mor yırtıklar) aynı zamanda eşlik edebilecek diğer hastalıklar yönüyle de değerlendirilmelidirler.

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Henry M. Kronenberg et al. 2008.
2. Constantine A. Stratakis. Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotrophin-independent Cushing syndrome). Endocr Dev. 2008; 13:117–32.
3. Constantine A Stratakis, Sospatros A Boikos. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2007; 3(11):748-57.

4. ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER İLE İLİŞKİLİ ENDOKRİN SENDROMLAR

Adrenokortikal tümörler (adenom, karsinom ve adrenal hiperplazi), Li-Fraumeni sendromu (LFS), Beckwith-Wiedemann sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1), familial adenomatöz polipozis (FAP) ve karney kompleksi gibi genetik sendromlarla ilişkili olabilirler (Tablo-1). Adrenokortikal tümörler çoğunlukla sporadiktir fakat bazen familial sendromların bir parçası olarak gelişebilmektedirler. Ailesel formlar çoğunlukla otozomal dominant kalıtım gösterirler. Bu tümörlerin ailesel formlarının tanınması, etkilenebilecek diğer organların da değerlendirilebilmesi yönüyle önemlidir. Bu yüzden ailesel sendromların tanı, tedavi ve takibi sporadik ve izole adrenal tümörlerden farklıdır. Detaylı tıbbi ve aile hikayesi altta yatan kalıtsal durumun tespiti açısından önemlidir. Son zamanlarda, bu ailesel sendromlar ile sporadik adrenokortikal tümörlerden sorumlu bazı genetik anormallikler tespit edilmiştir. Genetik testler ilk olarak şüpheli sendromun klinik kriterlerini karşılayan hastalarda ve mutasyonu taşıyan bireylerin birinci derece akrabalarında uygulanmalıdır.

Tablo 1. Adrenokortikal tümörler ile ilişkili başlıca kalıtsal sendromların genetik ve klinik özellikleri

Ailesel sendrom	Gen	Kromozomal bölge	Klinik belirtiler	Adrenokortikal tümör (prevalans) %		
				Karsinoma	Adenom	BMH
Li-Fraumeni sendromu	TP53	17p13	Yumuşak doku sarkomu, osteosarkom, meme kanseri, beyin tümörü, lösemi, adrenokortikal karsinom	4	-	-
Beckwith-Wiedemann sendromu	IGF-2, H19, CDKN1C, KCNQ1, KCNQ1OT1	11p15.5	Makrozomi, makroglossi, visseromegali, embriyonal tümörler (Wilms tümör, nefro/hepatoblastom, rabdomiyosarkom)	5	<1	-
Multipl endokrin neoplazi tip 1	MEN 1	11q13	Paratiroid, hipofiz, gastro-entero-pankreatik tümörler	<1	24	35
Familiyal adenomatöz polipozis	APC	5q12-22	Kolorektal adenomatöz polipler, kolon kanseri, ince bağırsak ve gastrik polipler, osteom, desmoid tümör, pankreas ve tiroid karsinomu	<1	7-13	<1

CDKN1C: cyclin-bağımlı kinaz inhibitör 1C gen, KCNQ1: Voltaj kapılı potasyum kanal subuniti I, KCNQ1OT1: KCNQ1 overlapping transkript, APC: Adenomatöz polipozis koli geni

Li-Fraumeni Sendromu

Li-Fraumeni sendromu 1969 yılında tanımlanmış otozomal dominant kalıtım gösteren, kansere yatkınlık oluşturan bir sendromdur. 30 yaşına kadar kanser gelişme riski %50 iken, 60 yaşına kadar bu oran %90' lara ulaşmaktadır. Bu hastalarda %1–3 oranında adrenal kanser görülmektedir. LFS' na sahip bireylerin %70'inde TP53 geninde germline mutasyon tespit edilmiştir. LFS için risk taşıyan ailelerin tanımlanması için çeşitli kriterler geliştirilmiştir. 2001 yılında TP53

germline mutasyonunu taşıyan bireylerin tespiti için Chompret kriterleri geliştirilmiş ve 2008 yılında tümör başlangıç yaşı ve LFS ile ilişkili tümörler göz önüne alınarak revize edilmiştir. Bu kriterler aşağıda gösterilmiştir;

- i) 46 yaşından önce LFS ile ilişkili tümör (yumuşak doku sarkomu, osteosarkom, beyin tümörü, premenapozal meme tümörü, adrenokortikal karsinom, lösemi, akciğer bronkoalveolar kanser) tanısı olmak VE 56 yaşından önce bu tümörlerden (proband meme kanseri ise, meme kanseri hariç) birine veya multipl tümöre sahip en az bir, birinci veya ikinci derece akrabaya sahip olmak VEYA
- ii) İlki 46 yaşından önce görülen ve iki tanesi LFS tümörlerine ait multipl tümör (multipl meme tümörleri hariç) tanısı olmak VEYA
- iii) Aile hikayesine bakılmaksızın adrenokortikal kanser veya koroid pleksus tümörü olmak

Bu kriterleri taşıyan hastaların %29'unda TP53 mutasyonu tespit edilmiştir. Çocukluk çağı adrenokortikal karsinom olgularının yaklaşık %80'inde TP53 mutasyonu gözlemlenmiştir. Erişkin başlangıçlı adrenokortikal karsinom olgularında, 36 yaşından önce TP53 mutasyonu görülme oranı, Chompret kriterleri temelinde artma göstermektedir.

Beckwith-Wiedemann Sendromu

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), eşit cinsiyet dağılımı gösteren, çocukluk çağındaki en yaygın aşırı büyüme sendromlarından birisidir. Tanı kriterleri ile ilgili bir uzlaşma yoktur. Bununla birlikte en sık klinik özellikler, karın ön duvarı defektleri, makroglossi ve aşırı büyümedir. Diğer özellikler, fasyal nevus, neonatal hipoglisemi, visseromegali, renal anormallikler ve hemihipertrofi. Preterm doğum ve polihidramnios BWS gebeliklerinde görülebilir. Ayrıca BWS hastaları, Wilms tümörü, hepatoblastom, rabdomyosarkom, nöroblastom ve adrenokortikal tümör gibi birçok benign ve malign tümör gelişimi açısından risk altındadırlar.

BWS olgularının yaklaşık %15' i aileseldir. Ailesel olguların çoğu CDKN1C gen mutasyonuna veya IC1 mikrodelsiyonlarına ve nadiren IC2 mikrodelsiyonlarına bağlıdır. Sıklıkla otozomal dominant kalıtım gösterir. Ayrıca BWS hastalarında unilateral veya bilateral feokromasitoma olguları da bildirilmiştir. Hastaların %3' ünde adrenokortikal tümör gelişmektedir. Dolayısıyla BWS hastalarında 9 yaşına kadar yıllık adrenal ultrasonografinin yanısıra, yıllık idrar serbest kortizolü ve alfa fetoprotein ölçümü ile tarama önerilmektedir. BWS hastalarının %54' ünde, hiperplastik langerhans adacıklarına bağlı hipoglisemi görülmektedir.

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1

Multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1), eşit cinsiyet dağılımı gösteren, otozomal dominant bir hastalıktır. Hastalarda multipl endokrin tümörler ve klinik belirtiler görülür. Paratiroid tümör en yaygın (%95) özelliğidir. Pankreatik nöroendokrin tümörler (%45), ön hipofiz tümörleri (%40), timik karsinoidler, tiroid adenomları ve adrenokortikal tümörler diğer görülen özellikleridir. Aşağıdaki üç kriterden birine sahip bireylerde MEN 1 tanısı koyulabilir;

- i) İki veya daha fazla sayıda MEN 1 ile ilişkili endokrin tümör varlığı
- ii) Ailesel MEN 1 kaynaklı, MEN 1 ilişkili tümör (birinci derece akrabada klinik MEN 1 tanısı) varlığı
- iii) Asemptomatik bireyde germline MEN1 mutasyonu varlığı

MEN 1 olgularının çoğu (%86–92) aileseldir. Hastaların yaklaşık üçte biri MEN 1 ilişkili kanserler (özellikle entero-pankreatik gastrinoma ve timik ve bronşial karsinoid) nedeniyle erken yaşlarda kaybedilmektedir. Olgularda %20–40 oranında adrenal tutulum bildirilmiştir. Bununla birlikte endoskopik ultasonografi ile bu oran %73 düzeyine çıkmaktadır. Adrenal tutulumu sahip MEN 1 olgularında histolojik özellikler oldukça geniştir. Tek veya çift taraflı hiperplazi, benign adenom ve daha az oranda adrenokortikal kanser görülebilmektedir. Bu olgular çoğunlukla non-fonksiyoneldir ve yavaş seyirli bir kliniğe sahiptirler. MEN 1 hastalarında %1 oranında feokromositoma bildirilmiştir.

MEN 1, kromozom 11q13 üzerinde lokalize, yaygın olarak endokrin ve endokrin dışı dokularda eksprese edilen bir tümör süpresör protein olan menini kodlayan 10 eksondan oluşur. Menin geni ile çoğu transkripsiyon regülasyonuna katılan bir çok protein arasında etkileşim mevcuttur. Hastaların %70–95’inde, MEN 1 geninde birçok mutasyon tanımlanmıştır. Adrenal lezyonlar genellikle ekson 2 ve 10’ daki mutasyonlar ile birliktelik göstermektedir.

Familiyal Polipozis Koli

Familiyal polipozis koli, kromozom 5q21–22 üzerinde lokalize, adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyona bağlı gelişen otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Etkilenen bireylerde kolon ve rektumda çok sayıda polip görülmektedir. Bu poliplerin küçük bir kısmında, cerrahi olarak tedavi edilmediği takdirde karsinom vakaları gelişebilmektedir. Kolorektal poliplere ilave olarak bu hastalarda, tiroid karsinomu, sarkom, hepatoblastom, pankreatik karsinom ve medullablastoma karşı yatkınlık oluşmaktadır. Hastaların %7–13’ünde adrenal tümörler görülmektedir. Birçok olguda hormonal olarak aktif adrenal adenomlar ve adrenal karsinomlar bildirilmişse de, olguların çoğunluğunu insidental olarak tespit edilen nonsekretuar adenomlar oluşturur. Çoğu adrenal kitlenin benign ve nonfonksiyonel olması sebebiyle, klinik belirti ve bulgular olmadığı takdirde bu bireylerin adrenokortikal tümörler açısından sistematik olarak taranması önerilmemektedir.

HASTAYA NOTLAR

- Böbrek üstü bezinde görülen tümörler, diğer birçok sistemik bulgunun birlikte görülebildiği genetik hastalıklara eşlik edebilirler.
- Bu tümörler tek olarak görülebildiği gibi ailesel olgular şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir.
- Bu tümörlerin ailesel formlarının tanınması, etkilenebilecek diğer organların da değerlendirilebilmesi yönüyle önemlidir.
- Son zamanlarda, bu tümörlerden sorumlu bazı genetik anormallikler tespit edilmiştir.
- Genetik testler ilk olarak şüpheli genetik hastalığın belirtilerini taşıyan hastalarda ve hastalığın tespit edildiği bireylerin birinci derece akrabalarında uygulanmaktadır.
- Bu grupta yer alan hastalıkların büyük çoğunluğu kansere yatkınlık oluşturan kalıtsal hastalıklardır. Çoklu kanseri olan veya bu kanserlere sahip aile bireyleri olan hastalar, bu kalıtsal hastalıklar yönüyle değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Bougeard G, Sesboue R, Baert-Desurmont S. et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *Journal of Medical Genetics* 2008;45:535–8.
2. Tania L. Mazzuco, Julien Durand, Audrey Chapman, Jefferson Crespigio and Isabelle Bourdeau. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clinical Endocrinology* 2012;77:1–10.
3. Palmero E. I, Achatz M. I. W, Ashton-Prolla P. et al. Tumour protein 53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni syndrome. *Current Opinion in Oncology* 2010;22:64–69.
4. Maya B. Lodish and Constantine A. Stratakis. Rare and Unusual Endocrine Cancer Syndromes with Mutated Genes. *Semin Oncol* 2010;37(6):680–90.
5. Baldisserotto M, Peletti AB, Angelo de Araujo M. et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and bilateral adrenal pheochromocytoma: sonography and MRI findings. *Pediatric Radiology* 2005;35:1132–4.
6. Newey P. J. & Thakker R. V. Role of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Mutational Analysis in Clinical Practice. *Endocrine Practice* 2011;17:1–2419.

5. FEOKROMASİTOMA ve PARAGANGLİOMA

Birçok fizik muayene bulgusu feokromasitoma ile birliktelik gösteren genetik sendromlarla ilişkili olabilir. Bu bulgular arasında retinal anjioma, marfanoid vücut yapısı, café au lait lekeleri, subkutanöz nörofibroma ve göz kapakları ve dilde mukozal nöromalar yer alır.

Feokromasitoma ve Paragangliomaların Genetik ve Sendromik Formları

Katekolamin sekrete eden tümörlü hastaların yaklaşık %15-20'sinde genetik hastalıklarla ilişkili germline mutasyonlar bulunmaktadır (Tablo-1). Herediter formlar sporadik olgulara göre daha erken yaşlarda tanı almaktadırlar. Bunda genetik test imkanında katkısı bulunmaktadır. Bu zamana kadar otozomal dominant geçiş gösteren 6 gen mutasyonu tanımlanmıştır: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD germline mutasyonları.

Tablo 1. Feokromasitoma ve Paraganglioma ile ilişkili Otozomal Dominant Sendromlar

Sendrom	Gen	Gen Lokus	Gen özelliği	Tümör Yeri
Familyal paraganglioma tip 1	SDHD	11q23	Tümör süpresör	Baş ve boyun, nadiren adrenal medulla
Familyal paraganglioma tip 2	Bilinmiyor	11q13.1	Bilinmiyor	Baş ve boyun
Familyal paraganglioma tip 3	SDHC	1q21	Tümör süpresör	Baş ve boyun
Familyal paraganglioma tip 4	SDHB	1p36.1-35	Tümör süpresör	Abdomen ve pelvis, nadiren adrenal medulla
MEN-2A ve -2B	RET	10q11.2	Proto-onkogen	Bilateral adrenal medulla
Nörofibromatozis tip 1	NF1	17q11.2	Tümör süpresör	Adrenal-periadrenal
von Hippel-Lindau hastalığı	VHL	3p25-26	Tümör süpresör	Bilateral adrenal medulla, nadiren paraganglioma

MEN: Multiple endokrin neoplazi, **SDH:** süksinat dehidrogenaz

Multipl Endokrine Neoplazi Tip 2A

Multipl endokrin neoplazi tip 2A (MEN-2A) (Sipple's sendromu), yaşa bağlı penetrans gösteren otozomal dominant bir hastalıktır. MEN-2A fenotipi, adrenal feokromasitoma (genellikle bilateral), tiroid medüller karsinom ve hiperparatiroididen oluşmaktadır. Medüller karsinom genellikle feokromasitomadan daha önce tanı alır. MEN-2A' lı hastaların yaklaşık %50'sinde feokromasitoma görülmektedir. MEN-2A' lı hastalarda, RET proto-onkogende sayısız aktive edici mutasyonlar tespit edilmiştir. Kromozom 10q11,2 üzerinde bulunan RET proto-onkogen, hücre çoğalmasının ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynayan bir tirozin kinazı kodlamaktadır. Feokromasitoma sıklıkla kodon 634' deki (ekson 11) mutasyonlar ile ilişkilidir.

Multipl Endokrine Neoplazi Tip 2B

Multipl endokrin neoplazi tip 2B (MEN-2B), yaşa bağlı penetrans gösteren otozomal dominant bir hastalıktır. MEN-2 vakalarının yaklaşık olarak %5'ini oluşturur. MEN-2B fenotipi, feokromasitoma (genellikle bilateral), tiroid medüller karsinom, mukozal nöromalar, intestinal ganglionöromatozis ve marfanoid vücut yapısından oluşmaktadır. Sonuç olarak feokromasitoma MEN-2 hastalarının yaklaşık %50'sinde görülmektedir. MEN-2B, RET proto-onkogenin kodon 918'indeki (ekson 16) mutasyonlarla ilişkilidir.

MEN-2A hastalarının %95'inden fazlasında ve MEN-2B hastalarının %98'inden fazlasında, RET proto-onkogende saptanabilir bir mutasyon bulunmaktadır. RET proto-onkogende mutasyonların tespit edilmesine olanak sağlayan genetik testler günümüzde ticari olarak mevcuttur.

Tablo 2. RET proto-onkogen mutasyonu taşıyan kişilerdeki takip protokolü

Yılda iki kez; fizik muayene ve kan basıncı kontrolü
Yılda iki kez; plazma metanefrin, serum kalsiyum ve albumin ölçümü, RET kodon 634 mutasyonu varsa serum PTH, sağlam tiroid veya medüller ca öyküsü olan hastalarda serum kalsitonin
Yıllık; 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler, metanefrinler ve kreatinin
Tiroidektomiden sonra artan veya yüksek serum kalsitonin, medüller tiroid kanseri için yakın takip gerektirir
Büyük cerrahi girişimlerden ve gebelikten önce feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama
Eğer feokromasitoma yönünden anormal biyokimyasal bulgular varsa, abdomenin ince kesitli adrenal kesitleri ile MR veya CT taraması (iyonik olmayan kontrast ajan ile), ¹²³ I-MIBG SPECT tarama

von Hippel-Lindau Hastalığı

von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı, feokromasitoma (sıklıkla bilateral), paraganglioma (nadir), retinal angioma, serebellar hemanjioblastom, epididimal kistadenom, renal ve pankreatik kistler ve renal hücreli karsinom ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Feokromasitoma, VHL hastalarının yaklaşık %10 ila %20'sinde rapor edilmiştir. VHL tümör süpresör geni kromozom 3p25-26 üzerinde yer almaktadır. VHL geninin fonksiyonunun bozulmasına yol açan 300'den fazla germline VHL mutasyonu tanımlanmıştır. VHL hastalarının hemen hemen tamamında saptanabilir bir gen mutasyonu mevcuttur. Feokromasitoma sıklıkla missense mutasyonlarla ilişkilidir. Bu olgularda feokromasitoma ilk ve tek belirti olabilir. VHL için genetik test, bilateral feokromasitoma, feokromasitoma aile hikayesi ve 20 yaşından önce feokromasitoma tanısı alan olgularda yapılmalıdır.

MEN-2 hastalarında görülen feokromasitoma olgularında baskın olarak epinefrin ve metanefrin sekrete edilirken, VHL hastalarında görülen feokromasitomalarda norepinefrin ve normetanefrin sekresyonu ön plandadır. Bu farklılık mutasyon spesifik gen ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca VHL hastalarındaki feokromasitoma olgularına kıyasla MEN-2 hastalarında artmış tirozin hidroksilaz aktivitesi mevcuttur. Bu durum, MEN-2 hastalarında daha yüksek katekolamin ve metabolitlerinin oluşmasına yol açmaktadır.

Tablo 3. VHL gen mutasyonu taşıyan kişilerdeki takip protokolü

Yılda iki kez; fizik muayene ve kan basıncı kontrolü, plazma normetanefrin düzeyleri
Yıllık; 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler, metanefrinler ve kreatinin, retina muayenesi
Yıllık; Batın görüntülemesi [MR veya CT taraması (iyonik olmayan kontrast ajan ile)] yıllık dönüşümlü batın ultrasonografisi
İki yılda bir; tüm beyin ve medulla spinalisin MR taraması (IV kontrast ajan ile)
Büyük cerrahi girişimlerden ve gebelikten önce feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama
Eğer feokromasitoma yönünden anormal biyokimyasal bulgular varsa, abdomenin ince kesitli adrenal kesitleri ile MR veya CT taraması (iyonik olmayan kontrast ajan ile), ¹²³ I-MIBG SPECT tarama

Nörofibromatozis Tip 1

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), nörofibromalar, café au lait lekeleri, optik sinir gliomasi, aksiller ve inguinal çillenme ve iris hamartomları (Lisch nodülleri) ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. NF1 hastalarının yaklaşık %2' sinde katekolamin sekrete eden tümörler gelişmektedir. Bu hastalarda katekolamin sekrete eden tümörler genellikle, soliter benign adrenal feokromasitoma, bilateral adrenal feokromasitoma (nadir) ve abdominal paraganglioma (nadir) şeklindedir. Ras aktivitesini inhibe eden bir GTPaz aktive edici protein olan nörofibromini kodlayan NF1 geni, kromozm 17q11,2 üzerinde yer alır. NF1 genini inaktive eden mutasyonlar hastalığa neden olur. Feokromasitomali bir hastada NF1 hastalığı ile ilgili ek klinik özellikler olmadıkça, NF1 geni için genetik test önerilmemektedir.

Tablo 4. NF1 gen mutasyonu taşıyan kişilerdeki takip protokolü

Yılda iki kez; fiziksel ve nörolojik muayene ve kan basıncı kontrolü, nörofibroma gelişimi ve büyümesi için dikkatli bir cilt muayenesi
Yıllık; Lökosit sayımı ile birlikte hemogram ve plazma fraksiyone metanefrinleri, görme alanı ile birlikte tam göz muayenesi
Büyük cerrahi girişimlerden ve gebelikten önce feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama
Eğer feokromasitoma yönünden anormal biyokimyasal bulgular varsa, abdomenin ince kesitli adrenal kesitleri ile MR veya CT taraması (iyonik olmayan kontrast ajan ile), ¹²³ I-MIBG SPECT tarama

Familiyal Paraganglioma

Familiyal paraganglioma, sıklıkla baş ve boyun bölgesinde olmakla birlikte, aynı zamanda toraks, abdomen, pelvis ve mesanede de lokalize olabilen paragangliomalar ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Katekolamin hipersekresyonunun görülmesi tümör yerleşimine bağlıdır. Baş boyun yerleşimlerinde yaklaşık olarak %5 oranında hormon üretimi görülürken, abdominal paragangliomalarda bu oran %50 düzeyine ulaşmaktadır. Olguların çoğu suksinat dehidrogenaz (SDH) alt birim genlerindeki (SDHB, SDHC, SDHD) mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. SDHB geninde oluşan mutasyonlar, abdomen, pelvis ve mediasten paragangliomaları ile ilişkilidir. Bu olgularda adrenal feokromasitoma da görülebilir. SDHB mutasyonuna sahip hastalarda malign paraganglioma riski artmıştır. Ayrıca bu hastalarda bazı çalışmalarda renal hücreli kanser ve papiller tiroid kanser riskinde de artış bildirilmiştir.

Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizleri yapılmalıdır: Analize; baş ve boyun paragangliomasında SDHD ve SDHC mutasyonları ile, boyun altındaki paragangliomalarda ise SDHB mutasyonları ile başlanmalıdır.

Katekolamin sekrete eden tümörlerle ilişkili diğer nörokutanöz sendromlar, ataksi telenjektazi, tuberoz skleroz, Sturge-Weber sendromu ve Carney tiradidir (gastrik leiomyosarkom, pulmoner kondrom ve katekolamin sekrete eden paraganglioma).

Tablo 5. Süksinat dehidrogenaz gen mutasyonu taşıyan kişilerdeki takip protokolü

Yılda iki kez; fizik muayene ve kan basıncı kontrolü, plazma fraksiyone metanefrinleri
Yıllık; 24 saatlik idrarda fraksiyone katekolaminler, metanefrinler ve kreatinin
Yıllık; dönüşümlü yıllarda boyun ve abdomen ultrasonografisi. Boyun, göğüs, karın ve pelvisin MR veya CT taraması (iyonik olmayan kontrast ajan ile)
Büyük cerrahi girişimlerden ve gebelikten önce feokromasitoma için tam biyokimyasal tarama
Eğer feokromasitoma yönünden anormal biyokimyasal bulgular varsa, 18FDG PET veya 18F-dopamin PET tarama, abdomenin ince kesitli adrenal kesitleri ile MR veya CT taraması, ¹²³ I-MIBG SPECT tarama

Genetik Test Ne Zaman ve Nasıl Yapılmalıdır?

Hereditör feokromositoma ve paraganglioma bu tanımlanan germline mutasyonlarından birinin sonucu olarak meydana gelebilir. Vakaların %7.5-27'sinde aşık sendromik bir belirti olmadan veya aile öyküsü yokken germline mutasyonları saptanır. Bu nedenle özellikle 50 yaşın altında olan tüm hastalara sendromik veya famiyal özellik gösterip göstermediğine bakılmaksızın mutasyon analizi yapılması gerektiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte aşağıda sıralanan kriterlerden birine veya daha fazlasına sahip olan hastalara genetik test yapılması gerektiği konusunda öneriler mevcuttur:

- Paraganglioma
- Bilateral adrenal feokromositoma
- Tek taraflı adrenal feokromositoma ve ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olması
- Tek taraflı adrenal feokromositomanın erken yaşta prezentasyonu (<20 yaş)
- Genetik hastalığı düşündüren bulguların varlığı (retinal anjioma, aksiler çillenme, cafe-au-lait lekeleri, serebellar tümör, medüller tiroid ca, hiperparatiroidizm)

Hastada mutasyon saptanırsa birinci derece akrabalara (hastanın annesi, babası, kardeşleri ve çocukları) germline mutasyon taraması yapılmalıdır. Ayrıca hastanın tüm birinci derece akrabalarına biyokimyasal test (örneğin 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler) yapılmalıdır.

Genetik test seçiminde hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurularak aşamalı bir yaklaşım tercih edilmelidir;

- Katekolamin sekrete eden abdominal paraganglioma: SDHB, SDHD, VHL testleri sırasıyla istenmelidir. Herhangi bir aşamada mutasyon tespit edilmesi durumunda ileri teste gerek yoktur.
- Bilateral adrenal feokromositoma (medüller tiroid kanseri veya guatr hikayesi yok): VHL, RET testleri sırasıyla istenmelidir. VHL mutasyonu tespit edildiğinde RET proto-onkogeni için taramaya gerek yoktur.

- iii) Tek taraflı sporadik adrenal feokromositomanın erken yaşta prezentasyonu (<20 yaş): VHL, RET, SDHB, SDHD testleri sırasıyla istenmelidir. Herhangi bir aşamada mutasyon tespit edilmesi durumunda ileri teste gerek yoktur.
- iv) Tek taraflı sporadik adrenal feokromositomanın geç yaşta prezentasyonu (>20 yaş): SDHB, SDHD testleri sırasıyla istenmelidir. Herhangi bir aşamada mutasyon tespit edilmesi durumunda ileri teste gerek yoktur.

HASTAYA NOTLAR

- Katekolamin salgılayan tümörlü hastalarda, hastalığa neden olan mutasyonların tespiti, hastaların takip ve tedavilerini yönlendirmektedir.
- Bu hastalarda genetik test şu durumlarda önerilmektedir;
 - Çift taraflı böbrek üstü bezinde katekolamin salgılayan tümör olması
 - Tek taraflı tümör ve aile bireylerinde bu tümörün olması,
 - Erken yaşta (<20 yaş) bu tümöre sahip olmak ve
 - Genetik bir hastalığı düşündüren ek bulguların olması (koltukaltı çillenme, ciltte sütlü kahverengi lekeler, tiroid kanseri, kanda kalsiyum fazlalığı, vb.)
- Hastada mutasyon saptanırsa birinci derece akrabalara (hastanın annesi, babası, kardeşleri ve çocukları) tarama yapılmalıdır.
- Ayrıca hastanın tüm birinci derece akrabalarına hastalığın tanısına yönelik olarak biyokimyasal testler (idrarda bu katekolaminlerin tespiti gibi) yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Henry M. Kronenberg et al. 2008.
2. Lange Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology. 9th Edition. David G. Gardner, Dolores Shoback. 2011.

GONADAL HASTALIKLARIN TANI TAKIBİNDE GENETİK YAKLAŞIM

Üreme ile ilgili bozukluklar hem hasta hem de toplum açısından önemli sosyal, medikal ve ekonomik problemler oluşturmaktadır. Son yıllarda hipotalamo-hipofizer-testiküler aksın gelişimi ve fonksiyonlarında rol oynayan bir dizi gen tanımlanmıştır. Bu genler, bu aksın farklı basamaklarında eksprese olan transkripsiyon faktörlerini, hormonları, reseptörleri ve enzimleri kodlayıp, gelişim için gerekli olan kompleks parakrin ve endokrin etkileşimler sergilemektedirler. Bu genetik defektlerdeki kliniğin oldukça heterojen oluşu, çevresel faktörlerin veya başka genlerin de bu süreçten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

1. KONJENİTAL HIPOGONADOTROPİK HIPOGONADİZM

Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm (KHH), reproduktif sistem için gerekli bir nöropeptid olan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) sentezi, sekresyonu veya etkisindeki defektlere sekonder olarak gelişen, gonadal fonksiyonunun yetersizliği ile karakterize klinik bir sendromdur. KHH, erkeklerde daha sık görülen (E/K:3-5/1) nadir görülen bir durumdur. Bu durum, tipik olarak ikinci ve üçüncü dekedda pubertal gelişimin yokluğu veya inkomplet oluşu ile karakterizedir. Bazı durumlarda, şüpheli tanı, özellikle hipogonadizme ait pozitif bir aile öyküsü ile mikropenis ve/veya kriptorşidizm varlığı nedeniyle çocukluk çağında düşünülebilir. Biyokimyasal olarak tanı, düşük veya uygun olmayan normal luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) serum seviyeleri ile ilişkili düşük serum seks steroid düzeyleri ile konmaktadır. Diğer hipofiz fonksiyonları, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın anatomik anormallikleri olmadan normaldir. Etkilenen bireylerin yaklaşık % 50 ila % 60' ında Kallmann sendromu olarak tanımlanan, KHH ile birlikte koku disfonksiyonu (anosmi veya hiposmi) mevcuttur. Koku defektleri, GnRH nöronlarının ve olfaktor liflerin, anormal embriyonik göçü ile meydana gelmektedir. Bu hastalarda genellikle, olfaktor trakt/bulbus hipoplazisi veya aplazisi bulunmaktadır. KHH klinik belirtilerinin heterojen olabileceği bilinmektedir. Aynı ailede normosmik KHH, Kallmann sendromu, pubertal gecikme veya izole anosmi veya kranio-fasyal malformasyonlar gibi izole anormallikler bulunabilir. Yarı dudak veya damak, diş agenezisi, kulak anomalileri, konjenital işitme bozukluğu, böbrek agenezisi, bimanuel sinkinezis veya iskelet anomalileri gibi gelişimsel anomaliler, Kallmann sendromu ile ilişkili olabilir ve bazı genetik mutasyonlar bu bozuklukların bazıları ile daha sık ilişkilidir.

Hem sporadik hem de ailesel KHH olguları genetik olarak heterojendir. Yeni tekniklerin ortaya çıkışı, konjenital HH hastalarının moleküler tanısında % 30' dan % 50' ye kadar bir artış sağlamıştır. Her geçen gün yeni keşiflerle büyüyen gen listesi, konjenital HH'nin moleküler patogenezinde yer almakta olup, bu durumun genetik temelini heterojenliğini ve karmaşıklığını vurgulamaktadır. Bu genler, GnRH nöronlarının gelişimi ve migrasyonunda veya GnRH fonksiyonunun farklı aşamalarının kontrolünde yer alan nöropeptitleri ve proteinleri kodlamaktadır. KHH hastalarının yaklaşık olarak %30' unu oluşturan bu mutasyonlar dört başlık altında özetlenebilir. Bu gen defektlerindeki her bir bozukluk farklı fenotipik veya hormonal özellikler ile ilişkilidir.

GnRH nöronlarının migrasyonu ve fonksiyonunu bozanlar

Kallmann Syndrome 1 Sequence (KAL1)
 Fibroblast Growth Faktör Reseptör 1 (FGFR1)
 Nazal Embryonik LHRH Faktör 1 (NELF1)
 Prokineticin 2 (PROK2)
 Prokineticin Reseptör 2 (PROKR2)

GnRH sentez ve sekresyonunu bozanlar

GnRH sentez ve sekresyonunu bozanlar
 Gonadotropin-Releasing Hormone 1 (GnRH1)
 Kisspeptin 1 (KISS1)
 G Protein-Coupled Reseptör 54 (GPR54)
 Steroidogenik Faktör 1 (SF1)
 Nükleer Reseptör Subfamily 0, Group B, Member 1 (NROB1/ DAX1)
 Leptin (LEP)
 Leptin Reseptör (LEPR)

GnRH'ya hipofizer düzeyde cevabı bozanlar

Gonadotropin-Releasing Hormon Reseptör (GnRHR)

Gonadotropin biyosentezini bozanlar

Luteinize edici Hormon Beta Polipeptid (LHB)
 Follikül Stimulating Hormon Beta Polypeptide (FSHB)
 Nükleer Reseptör Subfamily 0, Group B, Member 1 (NROB1/DAX1)
 Steroidogenik Faktör 1 (SF1) mutasyonları

Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm Genetiği

KHH kalıtımı için, X kromozomuna bağlı resesif, otozomal resesif ve dominant dahil olmak üzere çeşitli kalıtım modları tanımlanmıştır. Gecikmiş puberte veya izole anosmi gibi daha hafif fenotipler incelendiğinde ailesel vakaların sıklığının arttığı görülmüştür. Bugüne kadar vakaların ~% 50 kadarında Kallmann sendromu ve/veya KHH moleküler genetiğinde yer alan 25' den fazla farklı gen tespit edilmiştir. Kallmann sendromuna neden olan genler şunları içermektedir:

- KAL1 (ANOS1) (X-linked)
- FGFR1 (OD)
- FGF8 (OD)
- CHD (OD)
- HS6ST1 (OD)
- SOX10 (OD)
- SEMA3A (OD)
- WDR11 (OD)
- IL17RD (OD)
- PROKR2 ve/veya PROK2 (OR)
- FEZF1 (OR)

KHH' de normal koku alma duyusu ile ilişkili olan genler şunları içermektedir:

- GNRHR (OR)
- GNRH1 (OR)
- KISS1R (OR)
- KISS1(OR)
- TACR3/TAC3 (OR)

PROP1 (prophet of Pit-1), HESX1 (Homeobox gene expressed in ES cells) , LHX3 (lim homeobox gene 3), PHF6 (plant homeo domain-like finger gene) gibi genlerde görülen mutasyonlarda, hipogonadotropik hipogonadizmi de içine alan multipl hipofizer hormon eksiklikleri ile ilgili klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

KHH klasik olarak monogenik bir bozukluk olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte son zamanlarda normosmik HH/Kallmann sendromlu bir çok vakada birden fazla gende farklı kombinasyonlarla mutasyonlar rapor edilmiştir. Aynı zamanda çoğu sorumlu gende düşük penetrasyon ve aynı gen defektine sahip bireylerde değişken ekspresyon ile farklı fenotipik özelliklerin görülmesi, KHH kalıtımının oligogenik (digenik) kalıtım ile kalıtıldığı hipotezini ortaya koymuştur. Digenik kalıtımla daha sık ilişkili genler; FGFR1, FGF8, KAL1, PROKR2, PROK2, GNRHR, KISS1R, NELF olarak ifade edilmektedir. Oligojenik kalıtım konjenital HH vakalarının % 10-%20' ni oluşturmaktadır.

Genetik Test

Genetik test KHH'de tanı, prognoz ve genetik danışma için yararlıdır. Genetik test için genlerin önceliklendirilmesinde ilk adım, kalıtım paterninin oluşturulmasıdır. X'e bağlı kalıtım paterninde, hastalık fenotipi erkekten erkeğe geçmemekte, ancak hastalık erkek aile üyelerinde görülmektedir. Bu özellik, Kallmann sendromunun altında yatan KAL1 (ANOS1) mutasyonları için tipiktir. Otozomal dominant kalıtım, bir veya daha fazla jenerasyon boyunca hastalık fenotipinin dikey geçişine sahip bir ailede gözlenir. Bu ortamda, kadın ve erkek bireyler eşit derecede etkilenir ve erkek-erkek geçiş gözlenebilir. Bununla birlikte çoğu KHH geninde, aynı mutasyona sahip kişiler arasında hastalığın farklı penetrasyonunun ve değişken ekspresyonunun gözlenebileceği unutulmamalıdır. Otozomal resesif kalıtımda, hastalık fenotipinin dikey geçişi gerçekleşmez ve çocukların ~% 25' i etkilenir. Otozomal resesif formların örnekleri arasında GNRHR, KISS1R, TACR3, PROKR2 ve FEZF1'deki mutasyonlar yer almaktadır.

Genetik test fenotipik özelliklerin varlığı ile de yönlendirilebilir. Yarık dudak ve/veya damak ve iskelet anomalileri, FGF8 sinyal yolunun bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonları gösterir (örneğin, FGFR1, FGF8 ve HS60ST1). CHARGE sendromuyla ilişkili belirtiler (CHARGE: coloboma, kalp defekti, koanal atrezi, büyüme ve/veya gelişim geriliği, genital ve/veya üriner defektler ve kulak anomalileri ve/veya sağırılık), CHD7'de mutasyon taramasını düşündürmelidir. Benzer şekilde, KHH'nin doğuştan işitme bozukluğu ile ilişkisi CHD7, SOX10 ve/veya IL17RD için taramayı düşündürmelidir. Bimanual sinkinezi veya renal agenezi, KAL1 (ANOS1) mutasyonlarını düşündüren önemli klinik işaretlerdir. KHH ile ilişkili erken başlangıçlı morbid obezite LEP, LEPR veya PCSK1'deki mutasyonlara işaret eder. Bu şekilde, KHH'yi spesifik ilişkili fenotiplerle birleştirmek, hedeflenen gen dizilimi ile nedensel mutasyon bulma olasılığını artırmaktadır.

Diğer sendromlar

Konjenital hipogonadotropik sendromlar, sekonder hipogonadizm ve diğer somatik bulgular ile ilişkilidir

i) Prader-Willi sendromu

Prader-Willi sendromu, intrauterin gelişme geriliği, geç başlangıçlı ve zayıf fetal aktivite, infantil santral hipotoni, erken başlangıçlı çocukluk hiperfajisi ve letarji, obezite ve karbonhidrat intoleransı, kısa boy, küçük el ve ayak, hafif ve orta düzeyde mental retardasyon, obsesyon ve kompulsiyonları içeren emosyonel instabilite, badem şekilli gözler, üçgen ağız ve dar bifrontal çap ile birlikte olan karakteristik yüz şekli ve hipotalamik disfonksiyona bağlı hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Geç veya hiç görülmeyen puberteye rağmen erken adrenarşi ve nadir olarak bazı olgularda puberte prekoks görülebilmektedir. Prader-Willi sendromu, 15. kromozomun uzun kolunda yer alan q11-q13 bölgesindeki anormalliklere bağlı oluşmaktadır.

Etkilenen erkeklerde az gelişmiş skrotum yaygın bulgu olmakla birlikte genellikle mikropenis ve kriptorşidizm de mevcuttur. Kadın olgularda, az gelişmiş labia major, labia minor veya klitoris görülmektedir. Amenore olguların yaklaşık yarısında görülürken, diğerlerinde düzensiz mensler yaygın bulgudur. Kilo kaybı bazı olgularda menarşi sağlayabilmektedir.

ii) Laurence-Moon ve Bardet-Biedl sendromları

Laurence-Moon sendromu sıklıkla Bardet-Biedl sendromu ile birlikte. Her iki sendrom da otozomal resesif kalıtım gösterirler. Her iki sendromda, retinitis pigmentozum, gelişimsel gecikme ve hipogonadizm mevcuttur. Laurence-Moon sendromunda spastik parapleji görülürken, Bardet-Biedl sendromunda postaksiyel polidaktili, erken çocukluk döneminde başlayan obezite ve renal displazi görülmektedir. Genetik ve fenotipik olarak heterojen olan Bardet-Biedl sendromu, 20p12, 16q21, 15q22.3-q23, 14q32.1, 11q13, 4q27, 3p12-q13 ve 2q31 alanları ile ilişkilidir. Çoğu olguda fenotip için üç mutant gen gereklidir.

iii) Fertil önik sendrom

Normale yakın FSH sekresyonu ve selektif LH eksikliği olan hipogonadotropik hipogonadizm hastaları fertil önik sendromu olarak bilinmektedir. Bazı hastalarda fertilite sağlanabilmektedir. Bu hastalar genellikle hCG tedavisine yanıt verirler.

HASTAYA NOTLAR

- KHH' de otozomal dominant kalıtım paterninden şüphelenildiğinde, hasta ve eşine fertilitate indükleyici tedaviden önce genetik danışmanlık verilmelidir
- Bu danışmada, çocukların hastalığa yakalanma riskinin % 50 olduğu açık bir şekilde ifade edilmelidir.
- Bu durumda, mini-puberte döneminde bu çocuklara hormonal değerlendirme yapılmalıdır.
- Hem erkek hem de kadın bireyleri etkileyen otozomal resesif formlarda, hastalık aktarma riski, akraba evlilikleri dışında çok düşüktür.
- X'e bağlı Kallmann sendromlu erkek bireylerin kız çocukları, mutasyon için zorunlu taşıyıcı olacaklardır. Puberteden sonra bu kız çocukları için genetik danışma gerekliliği hakkında bilgi verilmelidir.
- Hastalar farklı KHH veya Kallmann sendromu genlerinde (yani oligogenisite) çeşitli mutasyonlar taşıdıklarında, genetik danışmanlık zordur ve hastalık aktarma riski değişkendir.
- Genetik nedenlere bağlı gelişen hipogonadizm durumlarında diğer aile bireyleri de bu hastalık yönüyle değerlendirilmelidirler.
- Doğuştan olan ve genellikle genetik nedenlere bağlı bazı hipogonadizm olguları, kilo fazlalığı, zeka geriliği, kısa boy, el ve ayak anomalileri ve tipik yüz görünümü gibi bulgularında görüldüğü kalıtsal diğer hastalıklara eşlik edebilir. Bu olguların bu yönüyle de değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Silveira LF, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypo- gonadism. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(5):1781–8.
2. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, et al. Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann syndrome: towards a unifying theory. Trends Endocrinol Metab 2011;22(7):249–58.
3. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Invest 2007;117(2):457–63.
4. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism— pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2015;11(9):547–64.
5. Bianco, S. D. & Kaiser, U. B. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Nat. Rev. Endocrinol. 5, 569–576 (2009).
6. Waldstreicher, J. et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 4388–4395 (1996).
7. Au, M. G., Crowley, W. F. Jr & Buck, C. L. Genetic counseling for isolated GnRH deficiency. Mol. Cell. Endocrinol. 346, 102–109 (2011).
8. Sykiotis, G. P. et al. Congenital idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence of defects in the hypothalamus, pituitary, and testes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 3019–3027 (2010).
9. Georgopoulos, N. A. et al. Renal dysgenesis and KAL1 gene defects in patients with sporadic Kallmann syndrome. Fertil. Steril. 88, 1311–1317 (2007).
10. Au, M. G., Crowley, W. F. Jr & Buck, C. L. Genetic counseling for isolated GnRH deficiency. Mol. Cell. Endocrinol. 346, 102–109 (2011).

2. HİPERGONADOTROPIK HİPOGONADİZM

a) Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu erkek karyotipte fazladan bulunan bir X kromozomu nedeniyle oluşur. En yaygın karyotip 47, XXY' dir. Olguların yaklaşık olarak %80–90' ı bu orijinal karyotipe sahiptir. Diğer olgularda çeşitli mozaik karyotipler (47, XXY/46, XY), ilave seks kromozomları (48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY) veya yapısal olarak anormal X kromozomları görülür. Klinefelter sendromu hipergonadotropik hipogonadizm ve azospermiye bağlı olarak gelişen infertilite ile karakterizedir. Bununla birlikte fenotipte belirgin varyasyonlar mevcuttur. Uzun boy, seyrek vücut kılları, jinekomasti, küçük testisler ve azalmış sözel zeka, klinefelter sendromunun belirgin özellikleridir. Hastalara ait klinik, ciddi androjen eksikliğinden, spontan puberte gecikmesi veya normal vücut kıllanması olan bir erkekte infertilite şikayetine kadar değişken olabilir.

Klinefelter sendromunda artmış morbidite ve mortalite nedeniyle bu olguların erken tanısı önemlidir. Kesin tanı periferik kandan alınan lenfositlerden yapılan kromozomal analiz ile konulabilmektedir. Bu analizin nadiren normal bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Yanak mukozasından alınan örnekte Barr cisimciğinin tespit edilmesi ile kolay ve hızlı şekilde Klinefelter tanısı konabilir. Ancak yapılan araştırmalarda tarama için yeterli sensitiviteye sahip olmadığı belirtilmiştir. Son zamanlarda uygulanan FISH (Fluorescent in situ hybridization) yöntemi, mozaik formların tespitinde sensitiviteyi artırmıştır.

Yeni tanı konulmuş tüm olgularda, klinefelter sendromunun prenatal tanısında ve erkek nedenli infertilite nedeniyle mikroenjeksiyon yöntemi ile gebelik düşünülen tüm çiftlerde, genetik danışmanlık verilmelidir.

b) Diğer Genetik Sendromlar

i) 47,XXY sendromu

47, XYY karyotip, erkeklerde hipogonadizm ile ilişkili olabilmektedir. Bu hastalığa sahip bazı olgularda agresif davranışlar gözlemlenmiştir. Hastalarda germinal epitelin gelişimsel duraklaması ile ilişkili azospermi görülebilmektedir. FSH seviyeleri genellikle artmıştır. Bununla birlikte leyding hücre fonksiyonları ve dolayısıyla LH ve testosteron seviyeleri normaldir.

ii) Disgenetik testis

Disgenetik testisler mozaik formlar ile birlikte görülebilir; XO karyotip, karışık XO / XY karyotip, ya da çizgi şeklinde gonadlar ile birlikte pür XY olabilir. Çizgi şeklinde gonadlar ile birlikte pür XY olgularında, gonadektomi gerektiren gonadoblastoma riski artmıştır. Bu hastalar genellikle genital belirsizliğe sahiptirler.

iii) Androjen reseptör defektleri

Androjen reseptörü kusurları olan hastalar, reseptör kusurun derecesine bağlı olarak, XY genotipine ve değişken fenotipe sahiptirler. Bu sendromlar, testiküler feminizasyon, Reifenstein sendromu ve diğer kısmi defektleri içerir.

Testiküler feminizasyon

Androjen rezistans sendromlarının en ağır formu testiküler feminizasyondur. Bu hastalar dişi fenotip ve kör vajinal poşa sahiptirler. Testosteron reseptörleri nonfonksiyonel veya yoktur. Laboratuvar testlerinde normal veya yüksek erkek değerlerinde testosteron seviyelerine ve artmış gonadotropin seviyelerine sahiptirler. Testisler, kriptorşidizme bağlı artmış malignite riski nedeniyle puberte sonrası alınmalıdır. Testosteron tedavisine yanıt vermezler.

Reifenstein sendromu

Reifenstein sendromunda, hastalar değişken pseudohermafroditizm ile birlikte erkek fenotipe sahiptirler. Kısmi androjen reseptör defekti mevcuttur. Testosteron ve gonadotropin seviyeleri artmıştır. Malignite riski nedeniyle abdominal testisler çıkarılmalıdır. Hipospadias mevcut ise cerrahi olarak düzeltme operasyonuna ihtiyaç duyulabilir. Jinekomasti cerrahi olarak düzeltilebilir. Hastalar yüksek doz testosteron tedavisine yanıt verebilirler.

Diğer sendromlar

Jinekomasti veya oligospermisi olan bazı hastalarda, kısmi androjen duyarsızlığı nedeniyle testosteron ve gonadotropin düzeylerinde hafif artış görülebilmektedir.

5 α -Redüktaz eksikliği

XY genotip ile ilişkili bu durum otozomal resesif olarak kalıtım göstermektedir. Etkilenen hastalar, puberteye kadar giderek erkek özellikleri geliştiren kadın genital organ özelliklerine sahiptirler. Tanı klinik bulgulara ve hCG'ye yanıt veren artmış testosteron/dihidrotestosteron oranına dayanmaktadır. Hastanın cinsel tercihinine göre özel danışmanlık ve düzeltici cerrahi gerekebilmektedir.

Miyotonik distrofi

Miyotonik distrofi, hipogonadizm, kas güçsüzlüğü ve frontal kelleşme ile karakterize sadece erkeklerde görülen otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastaların birçoğunda DMPK geninin bir bölgesinde CTG tekrar dizileri gösterilmiştir, ancak hastalık genetik ve fenotipik olarak heterojen olarak görünmektedir. Testiküler yetmezlik genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır, bu nedenle, hastaların genellikle hastalık için risk altında olan çocukları vardır. Azospermi ve yüksek gonadotropin seviyeleri ile birlikte testosteron düzeylerinde düşüklük olabilir.

Kriptorşidizm

Tek veya çift taraflı olarak meydana gelebilir. Doğumda %3–4 oranında görülmekle birlikte çoğu sonradan spontan düzelmektedir. Normal testiküler inme normal hipofiz ve dihidrotestosteron düzeyleri gerektirdiğinden, Kallmann sendromlu hastalarda kriptorşidizm insidansı artmıştır. Kriptorşidizm hastasının değerlendirilmesinde, kriptorşidi ile retraktil testis arasındaki ayrımın yapılması ve hCG ile medikal tedavi veya cerrahi tedavi seçiminin yapılabilmesi önemlidir. Tedavide amaç, fertilité potansiyelini korumak için inmemiş testisin 1–2 yaşından önce skrotuma indirilmesidir. Ayrıca malignite riski taşıyan bu durumda, testislerin skrotuma indirilmesi, daha ayrıntılı inceleme için olanak sağlayacaktır. Puberte öncesi erkeklerde cerrahi tedavi düşünülmeden önce, 4 hafta süre ile kullanılan hCG tedavisi ile, testislerin skrotuma inip inmedikleri değerlendirilebilir.

Vanishing Testis Sendromu (Konjenital Anorşizm)

Vanishing testis sendromunun ilk bulgusu erkek bir hastada cinsel gelişme geriliğidir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte ürogenital sistemin erkek yönünde farklılaşmasını sağlayan yeterli testosteron maruziyeti sonrası, fetal yaşamda, testiküler torsiyonun hastalığa neden olabileceği ifade edilmektedir. Palpe edilemeyen testisler kriptorşidizm ihtimalini düşündürür. FSH ve LH seviyeleri artmış, testosteron seviyeleri azalmıştır. Sadece LH seviyelerinde hafif yükseklik mevcut ise, hCG stimülasyon testi yapılmalıdır. Vanishing testis sendromunda hCG'ye yanıt alınamaz. hCG testine yanıt durumunda intraabdominal testislerin varlığı düşünülmelidir. Bu olgularda intraabdominal disgenetik gonadların malignite riski nedeniyle, MR ile değerlendirme önerilmektedir.

Sertoli Cell Only Sendromu (Germinal aplazi)

Küçük testisleri olan bir hastada, germ hücrelerinin yokluğu, yüksek FSH seviyeleri, azospermi ve normal testosteron seviyeleri germinal aplaziyi düşündürmelidir. Tanı sadece testis biyopsisi ile yapılabilmektedir. Testis histolojilerinde seminifer tubüllerin sadece sertoli hücreleri içerdiği, tüm germ hücrelerinin ise komplet olarak bulunmadığı görülür. Komplet ya da fokal olabilir. Komplet formunda seminifer tubüller sadece sertoli hücreleri ile döşeliyken, hiç germ hücresi bulunmaz. Fokal formda ise bazı tubüller germ hücreleri içerirler ama bunlarda da spermatogenez sıklıkla kalitatif ve kantitatif olarak bozulma gösterir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, fetal yaşamda primitif germ hücrelerinin yolk kesesi duvarından genital çıkıntıya göçlerinde bir engel bulunması ya da canlılıklarını sürdürememeleri sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla Y-kromozomuna ait delesyonlar söz konusudur. Fenotipik olarak erkek yapısındadırlar.

ANAHTAR NOKTALAR

- Sekonder hipogonadizmi olan olgularda, hipofiz tümörü, hiperprolaktinemi, hemokromatozis ve diğer infiltratif hastalıklar ve gonadotropin eksikliği ile ilişkili genetik hastalıkları dışlamak için ek tanısal değerlendirme gerekli olabilir.
- Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalar, spesifik sendromların tanınmasını kolaylaştırmak için, orta hat defektleri (Kallmann sendromu), obezite (Prader-Willi sendromu), polidaktili, anosmi (Kallmann sendromu), boy kısalığı ve böbrek anormallikleri (Kallmann sendromu) gibi dismorfik özellikler yönüyle muayene edilmelidir.
- Aile hikayesi altta yatan genetik hastalığı gösterebilir
- Primer testiküler yetmezlik, genellikle Klinefelter sendromu gibi genetik sendromlar veya anorşizm gibi konjenital hastalıklar ile ilişkilidir.
- Her ne kadar mozaik Klinefelter sendromlu olgular, daha büyük testis hacimlerine sahip olabilseler de, özellikle 6 ml'den düşük testis hacimlerine sahip hastalarda, karyotip, Klinefelter sendromunu dışlamak için kullanılabilir.
- Mozaik forma sahip Klinefelter sendromlu olgularda (46, XY/ 47, XXY), periferik kan lenfositlerinden elde edilen karyotip normal (46, XY) olabilir.

HASTAYA NOTLAR

- Testislerin yokluğu, iltihabi hastalıkları, testislerde testosteron yapımından sorumlu olan hücrelerin fonksiyon bozukluğu, Klinefelter sendromu ve buna benzer kalıtsal bozukluklar primer hipogonadizm nedenleridir.
- Klinefelter sendromu, seks kromozomlarındaki doğumsal bir anormallikten kaynaklanır. Bir erkekte bir X ve bir Y kromozomu bulunurken bu sendromda Y kromozomuna iki veya daha fazla X kromozomu eşlik eder.
- Doğumda bir veya iki testiste inmemiş olabilir. Bu durum genellikle tedaviye gerek kalmadan ilk yıllarda kendiliğinden düzelir. Ancak düzelmezse testislerde işlev bozukluğuna ve testosteronun az üretilmesine neden olabilirler. İnmemiş bir testisle doğan bir erkek çocuğun kısır olma ve testis kanseri olma riski daha yüksektir.
- Hipogonadizmin sebebini tespit etmek, uygun tedaviye başlamak için atılacak ilk önemli adımdır.
- Yetişkin erkeklerde hipogonadizmin erken teşhisi, osteoporoz ve diğer ilişkili durumlara karşı daha iyi bir korunma sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Henry M. Kronenberg et al. 2008.
2. American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Evaluation And Treatment Of Hypogonadism In Adult Male Patients—2002 Update. Endocrine Practice.2002; Vol 8 No. 6 November/December: 439-56.
3. F. Tuttmann, and J. Gromoll. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. Molecular Human Reproduction.2010; Vol.16, No.6 pp. 386–95.
4. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(6):2536–59.

3. KADIN GONADAL HASTALIKLARI

a) Infertiliteye Neden Olan Tek Gen Defektleri

i) Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), kadın infertilitesinin en sık nedenidir. Spesifik genetik defektlerle ilişkilidir ve hipofiz bezinden daha çok genellikle hipotalamus etkilenmiştir. Kallmann sendromu, primer amonorenin genetik bir nedenidir ve anosmi gibi çeşitli klinik özelliklere sahiptir. İzole HH'li ailesel olguların %50'sinde, Kallmann sendromlu ailesel olguların ise %30'unda spesifik bir genetik lezyon tespit edilebilmektedir. Tüm etkilenmiş kadınlarda normal karyotip ve %30'unda anosmi görülür. Test edilen hastaların yaklaşık %10'unda KAL1 geni ya da GnRH reseptörü (GnRHR) için gen mutasyonları vardır. Kallmann sendromu ile ilgili daha ayrıntılı bilgi, konjenital hipogonadotropik hipogonadizm başlığı altında incelenmiştir.

ii) Prematür overyan yetmezlik

Prematür overyan yetmezlik (POY), 40 yaşından önce over fonksiyonlarının kesildiği ve gonadotropin seviyelerinin yükseldiği heterojen bir hastalık grubudur. 30 yaşına kadar 1000 kadının birinde, 40 yaşına kadarda 100 kadından birinde görülür. Ovulatuvar kadın infertilitesinin %10'unu oluşturur. POY patofizyolojisinde, azalmış primordial follikül havuzu, artmış folliküler atrezi oranı ve folliküler maturasyon disfonksiyonu yer alır. Çoğu olguda etyoloji bilinmemektedir. Bununla birlikte, galatozemi gibi, sistemik ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği gibi, kemoterapi ve radyoterapiye sekonder olarak da gelişebilmektedir. POY, X kromozomu anormallikleri ile de ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda karyotip analizi önerilmektedir. Familial POY olguları ve bu olguların kromozomal anomaliler ile ilişkisi, genetik bir komponenti düşündürmektedir. Ailesel POY insidansı %4 ile %31 arasında değişmektedir. Bu olgular, X'e bağlı otozomal dominant veya X'e bağlı inkomplet penetrans göstermektedirler.

POY, inhibin alfa ve FSH reseptör geni kodlayan genlerin (INHA) küçük bir kısmında görülen mutasyonlar ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, folikülogenezin gelişimi ve ilerlemesinde, oositler veya granuloza-hücreleri tarafından üretilen transforme edici büyüme faktörlerinin (TGFB), büyüme/farklılaşma üzerindeki önemli parakrin etkileri gösterilmiştir. Bu genlerdeki değişiklikler POY'lu kadınlarda tanımlanmıştır. Ayrıca POY'lu hastalarda, GDF9, FOXL2 (forkhead box L2) ve EIF2B (eukaryotic translation initiation factor 2B gene) gibi genlerde çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır.

Frajil X sendromu

Frajil X sendromu, frajil X mental retardasyon 1 geninin (FMR1) X'e bağımlı mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Erkeklerde familial mental retardasyonun en yaygın nedenidir. FMR1 mutasyonu, bu gende CGG üçlü nükleotid dizisinin 200 den fazla tekrarını içermektedir. Premutasyon, CGG üçlü nükleotid dizisinin 50 ila 200 kopyasını içerir ve erkeklerde tremor/ataksi (FXTAS), kadınlarda ise POY ile ilişkilidir. Kadın nüfusu içinde POY insidansı %1'iken, premu-

tasyon taşıyıcıları arasında bu oran %15–20' dir. FMR1 premutasyonlu kadınlarda POY riski 2 kat daha yüksektir. POY olan kadınlarda, FMR1 premutasyona sahip olma riski arttığı için, bu olgular frajil X testinin kullanılabilirliği hakkında bilgilendirilmeli ve sonuç pozitif ise diğer aile bireylerine yönelik eğitim verilmelidir.

Turner sendromu

Turner sendromu, ikinci seks kromozomunun kaybı ve kadın fenotip ile karakterizedir. Hastalığa ait özellikler oldukça geniştir. Kısa boy, cinsel gelişme geriliği ve infertilite ile birlikte overyan yetmezlik başlıca bulgulardır. Kübitus valgus, düşük saç çizgisi, küçük mandibula, multipl pigmente nevus, karakteristik yüz görünümü, yüksek damak, ense kalınlığı, ellerde veya ayaklarda ödem, sol yerleşimli kalp ve böbrek anomalileri sık görülen diğer özellikleridir. Tanı karyotip analizi ile konmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı 45, X karyotipine sahiptir. Mozaik formlar (45, X/46, XX) hastaların %20–30'unu oluşturmaktadır. Geri kalan olgular olgular yapısal anomalilere sahiptirler. Turner sendromlu olgularda başlıca endokrin problemler, kısa boy, overyan yetmezlik, immün hastalıklar ve glukoz ve kemik metabolizmasındaki bozukluklardır. Bu hastalar, kardiyovasküler ve iskemik orijinli serebrovasküler hastalıklar açısından artmış risk altındadırlar.

Disgenetik gonadlı hastalarda Y kromozomunun varlığı durumunda, gonadal tümör ve/veya nontumoral androjen üreten lezyonlar açısından yaşla birlikte artan bir risk vardır. Bu yüzden gonadlar cerahi olarak çıkarılmalıdır. Bunun dışında turner sendromlu erişkinler, başlıca konjenital kalp hastalığı ve erken koroner arter hastalığına bağlı olarak, 4–5 kat artmış erken mortalite riskine sahiptirler. Konjenital anomaliye sahip turner sendromlu hastalar kardiyovasküler sistem yönüyle bir kardiyog tarafından takip edilmelidir. Ekokardiyografi ve gereğinde kardiyak MR tarama testi olarak önerilmektedir. Turner sendromlu hastalar bir endokrinoloğun yanı sıra, nefrolog, gastroenterolog, jinekolog ve gerekli diğer uzmanlarca da takip edilmelidirler. Turner sendromlu hastaların farklı yaş dönemlerinde karşılaştıkları problemler ve bunlara yönelik takip önerileri, Tablo-1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Turner sendromu klinik özellikleri

Doğum ve neonatal dönem	Adolesan
Büyüme: Gebelik yaşına göre sıklıkla geri	Büyüme: Bozulmuş pubertal büyüme atağı (östrojen indüksiyonuna rağmen)
Lenfödem	Overyan yetmezlik: yok/ inkomplet puberte
Kardiyak anomaliler (aort koarktasyonu, aort stenozu, biküspit aort kapağı)	Obezite
Çocukluk	Hipertansiyon
Büyüme: Boy genellikle 3. persentile yakın ve paralel	İmmün hastalık prevalansında artış (otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı)
Beslenme güçlükleri, kilo alımında duraksama	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Kötü uyku özellikleri	Spesifik öğrenme güçlükleri
Okul öncesi dönem	Sosyal savunmasızlık
Boy kısalığı, büyüme hızı genellikle düşük/normal	Ayak problemleri
Yüksek aktivite düzeyi	Genç erişkin
Abartılı endişe ile birlikte davranış bozuklukları	Uzun dönem östrojen kullanımı ve fertilitite ile ilgili danışma ihtiyacı

Tablo 1. Turner sendromu klinik özellikleri

Tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları (efüzyonlu otitis media), değişken işitme kayıpları, sensörinöral sağırılık	Obezite
Okul dönemi	Hipertansiyon
Büyüme: Boy 3. persentilin altında	Aort dilatasyonu/diseksiyonu
Orta kulak hastalıkları	Otoimmün tiroidit
Obezite	Osteoporoz
Spesifik öğrenme güçlükleri (matematik, vizüospasyal görevler)	Vizüospasyal güçlükler
Sosyal savunmasızlık	Sensörinöral sağırılık
Ayak problemleri (ayak tırnağı involüsyonu, sellülit)	
Renal anomaliler (at nalı böbrek)	

Tablo 2. Turner sendromu takip önerileri

Tanı esnasında	11 ve 14 yaşları arasında yıllık değerlendirme
Boy, kilo, kan basıncı ölçümü ve tam fizik muayene	Boy, kilo, kan basıncı ölçümü ve tam fizik muayene
Kemik yaşı	Pubertal gelişimin değerlendirilmesi
Tam kan, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, TSH, sT4, Antitiroid antikorları, estradiol, FSH, LH	Tam kan, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, TSH, sT4, Antitiroid antikorları, estradiol, FSH, LH
Renal ve pelvik US	Kemik yaşı
Ekokardiyografi	Nevus muayenesi
İşitme testi	Pelvik US
Kemik mineral dansitesi (prepubertal ve sonraki yaşlar)	15 yaşında
Kardiyojloji, KBB, göz ve ortopedi konsultasyonu	Boy, kilo, kan basıncı ölçümü ve tam fizik muayene
10 yaşına kadar yıllık değerlendirme	Pubertal gelişimin değerlendirilmesi
Boy, kilo, kan basıncı ölçümü ve tam fizik muayene	Nevus muayenesi
Tiroid fonksiyon testleri	Kemik yaşı
4, 6 ve 8. yaşlarda yıllık değerlendirmeye ilave olarak	Pelvik US
Kemik yaşı	Kemik mineral dansitesi
Tam kan, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili ve Antitiroid antikorları	Tam kan, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, TSH, sT4, Antitiroid antikorları, estradiol, FSH, LH
5 yaşında yıllık değerlendirmeye ilave olarak	Kadın doğum konsultasyonu
Ekokardiyografi	16 yaşından sonra yıllık değerlendirme
İşitme testi	Kilo, kan basıncı ölçümü ve tam fizik muayene
Kardiyojloji, KBB, göz ve ortopedi konsultasyonu	Nevus muayenesi
10 yaşında yıllık değerlendirmeye ilave olarak	Kadın doğum konsultasyonu
Tam kan, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, TSH, sT4, Antitiroid antikorları, estradiol, FSH, LH	Tam kan, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, TSH, sT4, Antitiroid antikorları, estradiol, FSH, LH
Pubertal gelişimin değerlendirilmesi	16 yaşından sonra yıllık değerlendirmeye ilave olarak her 2 yılda bir
Kemik yaşı	Kemik mineral dansitesi

Tablo 2. Turner sendromu takip önerileri

Nevus muayenesi	Bir önceki muayene anormal ise vücut yapısı
Renal ve pelvik US	15 yaşından sonra yıllık değerlendirmeye ilave olarak her 5 yılda bir
Ekokardiyografi	Ekokardiyografi
İşitme testi	İşitme testi
Kemik mineral dansitesi	Kemik mineral dansitesi
Kardiyoloji, KBB, göz ve ortopedi konsultasyonu	Kardiyoloji, KBB, göz ve konsultasyonu

iii) Uterus ve vajinanın konjenital yokluğu

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu olarak da bilinmektedir. Mülleryan kanallarının embriyonik gelişimindeki duraksama sonucu ortaya çıkan, uterus ve üst 2/3 vajinanın konjenital aplazisi ile karakterizedir. MRKH olgularında eksternal genitalya normal görünümde olup, adolesan dönemde sekonder seks karakterleri normal gelişim göstermektedir. Karyotip 46, XX ve over fonksiyonları normaldir. Olgular çoğunlukla adolesan dönemde primer amenore nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır. Tüm primer amenore nedenlerinin %15–20'sini oluşturur. MRKH sendromu izole olabileceği gibi (Tip I MRKH), renal, kardiyak, iskelet sistemi anomalileri ve işitsel kusurlar ile birlikte olabilir (Tip II MRKH).

Familiyal olguların olması genetik bir bağlantıyı düşündürmektedir. Embriyonik dönemde büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen bir gelişimsel gen olan WNT4 genindeki mutasyonların, hastalıktan sorumlu olabileceği ifade edilmektedir. Mülleryan kanal anomalileri ayrıca HNF1b (MODY5) genindeki mutasyon sonucu oluşan, gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY) ile birlikte tarif edilmiştir. Bu nedenle mülleryan kanal anomalilerine sahip hastalar, diyabet yönüyle de değerlendirilmelidir. MRKH sendromu olguları, psikolojik destek, normal seksüel fonksiyonlarının kazanılması ve eşlik eden diğer sistem anomalilerinin varlığı açısından değerlendirilmelidir.

b) İnfertiliteye Neden Olan Kompleks Genetik Mekanizmalar

i) Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), kadın nüfusun %5–10' unu etkiler ve anovulatuvar infertilitenin %75' inden daha fazlasından sorumludur. Aşırı androjen sekresyonu ve uzun dönemde artmış tip 2 DM riski ile karakterizedir. PKOS, tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve obezite benzeri hastalıklarda olduğu gibi kompleks özellikler göstermektedir. Hem çevresel hem de genetik faktörler, PKOS' un patogeneze katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte genetik komponentin patogeneze daha fazla rol aldığı ile ilgili güçlü deliller mevcuttur. PKOS' lu ailesel olguların sıkça bildirilmesi ve kadınlarda PKOS' un yüksek prevalansı, genetik bir etyolojiyi düşündürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda PKOS birlikteliği dizigotik ikizlerden ziyade monozigotik ikizlerde daha fazla olmuştur. Hiperandrojenemi, menstrüel siklus bozukluğu olsun yada olmasın, PKOS' lu hastaların kardeşleri arasında yaygındır. Ailesel hiperinsülinemi de

yaygındır; yüksek insülin seviyeleri, adet düzensizliğinden daha çok hiperandrojenemi ile ilişkili bulunmuştur.

Kalıtım tipini belirlemek, klinik profilin heterojen oluşu, postmenapozal kadınlarda tanının güçlüğü ve belirgin bir erkek fenotipin olmayışı gibi nedenlerle zordur. Otozomal dominant, X' bağımlı dominant ve multifaktöryel gibi bir çok genetik mekanizma düşünülmüşse de halen kalıtım tipi net olarak ortaya konamamıştır. Aile hikayesi, genetik riski yansıtmaması açısından, hastalığın gelişimi yönüyle risk altındaki bireylerin tespitinde önemlidir.

PKOS patogenezi ile ilgili olabileceği düşünülen birçok gen incelenmiştir. Gonadotropin sekresyonu ve etkisini düzenleyen genler, insülin sekresyon ve etkisini düzenleyen genler, kilo ve enerji düzenlenmesiyle ilgili genler ve androjen sentez ve etkisi ile ilgili genler bunlardan başlıcalarıdır. Bazı çalışmalarda pozitif sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR NOKTALAR

- Kromozomal bozukluklar, infertilite nedenlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte karyotip testleri, genetik anormallüğün yüzeysel olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Klinik olarak önemli olan diğer genetik bozuklukların tespiti için, bu testlerin geliştirilmesi gerekmektedir.
- Tek gen defektleri, infertilitenin nadir nedenleridir. Bununla birlikte, hipogonadotropik hipogonadizm gibi klinik durumlarda, olguların büyük çoğunluğunda tek gen defektleri bulunabilmektedir. GnRH reseptör veya KAL genlerine ait defektler başlıcalarıdır.
- Primer overyan yetmezlik olgularında çoğunlukla karyotip analizi ve FMR1 testi gereklidir. Bu olgularda veya hastalığa ait aile hikayesi olanlarda genetik danışma önerilmektedir.
- Turner sendromu, klinik uygulamada sık görülen bir kromozom bozukluğudur. Kısa boy, gonadal disgenezis ve yüksek morbidite ve düşük yaşam beklentisinden sorumlu multisistemik tutulum ile karakterizedir.
- Turner sendromlu hastalar bir endokrinoloğun yanı sıra, kardiyolog, nefrolog, gastroenterolog, jinekolog ve gerekli diğer uzmanlarca da takip edilmelidirler.
- Kompleks genetik kalıtım paterni, PKOS gibi yaygın hastalıklarda görülen ailesel dağılımı açıklayabilir. Ancak kesin genetik mekanizmalar henüz bilinmemektedir.

HASTAYA NOTLAR

- Kadınlarda yumurtalıkların gelişmemesi, yumurtalıklarda östrojen sentezinde bozukluklar ve Turner sendromu gibi genetik nedenler primer hipogonadizme yol açabilir.
- Kromozom bozuklukları, özellikle X kromozomuna ait bozukluklar, üreme fonksiyonları ile ilgili diğer genlerde ve kromozomlardaki bazı değişikliklerin erken yumurtalık yetmezliği ile ilgili olduğu bilinmektedir. Turner sendromu ve Frajil X sendromu bunlardan başlıcalarıdır.
- Erken yumurtalık yetmezliği olgularında genellikle neden ortaya konulamamaktadır. Ancak, aynı ailelerde, birinci derece akrabalarda (anne, abla gibi) sıklıkla görülmesi, o aileyi etkileyen bir genetik faktörün önemli olduğunu göstermektedir.
- Yakın aile bireylerinde erken yumurtalık yetmezliği problemi bulunan bireylerin, özellikle otuzlu yaşlarının başlarında yumurtalıklarının durumu hakkında bilgi sahibi olmaları önerilmektedir.
- Kız bebeklerin hücrelerindeki X kromozomlarından birinin eksikliği veya yapısal bozukluğu sonucu ortaya çıkan Turner sendromu doğumsal bir rahatsızlıktır. Bu hastalıkta diğer organ sistemlerini de içeren (iskelet sistemi, yumurtalıklar, kalp, böbrek vs) birçok sorunla karşılaşılabilir.
- Yenidoğan döneminden, çocukluk, ergenlik ve erişkin yaşa kadar yaşamın farklı dönemlerinde Turner sendromu bulguları ortaya çıkabilmekte ve Turner sendromu tanısı konulabilmektedir.
- Turner Sendromu ön tanısı muayene bulgularının yanı sıra bazı hormonal testler ile konabilmektedir. Ancak kesin tanı kromozom analizi ile yapılmaktadır.
- Turner sendromlulara ait dış görüntü ve yüz özelliklerinin görülme sıklığı kişiden kişiye değişmektedir. Hastalığa sahip bireylerin çoğu bu özelliklerin bir kısmına sahipken bazılarında Turner sendromuna ait hiçbir dış görünüş özelliği olmayabilir.
- Polikistik over sendromu; santral sinir sistemi, hipofiz bezi, yumurtalıklar, böbreküstü bezi ve diğer dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak; üreme çağındaki kadınlarda en sık ortaya çıkan endokrin bozukluktur.
- Kronik seyreden ve gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen bir hastalıktır.
- Başlatıcı faktör veya faktörler henüz tam olarak anlaşılamamakla beraber; genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmış bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Kaynaklar

1. Paulo Ferrez Collett-Solberg, Carla Tavares Gallicchio, Simone Cristina da Silva Coelho, Rodrigo Azeredo Siqueira, Solange Travassos de Figueiredo Alves, Marília Martins Guimaraes. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8):550-8.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. Human Reproduction Update.2008; Vol.14, No.4: pp. 293–307.
3. Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. Arch Dis Child. 2006;91(6):513-20.

GEBELİK ve ADRENAL HASTALIKLAR

Gebelikte adrenal hastalıkların görülme sıklığı düşüktür. Ancak bu hastalıklar maternal ve fetal ölümle sonuçlanabileceğinden zamanında tanı konması hayatidir. Gebelik sırasında fetoplasental sistem annenin endokrin metabolizmasını ve hormonal geri bildirim mekanizmalarını bozduğu için tanı koymak zordur.

Gebelik, adrenal steroidogenez üzerinde belirgin etki gösterir. Maternal adrenal bezler gebelik boyunca morfolojik olarak değişikliğe uğramasa da, adrenal steroid metabolizması büyük ölçüde değişir. Hipotalamo-Pituitar-Adrenal (HPA) aksın tersine, glukokortikoid düzeyleri plasental kortikosteroid aks üzerine pozitif geri bildirim sağlar. Plasental Corticotropin Releasing Hormon (CRH) gebelik boyunca yüzlerce kat artarak doğum sırasında hem maternal hem fetal pituitar-adrenal aksı kontrol eder. Maternal ve fetal ACTH ve kortizol düzeyleri gebeliğin 11. haftasında ilk artışı göstererek 1,6 kat artar, 16–20. gebelik haftalarından sonra belirgin artış gözlenir. Son olarak doğum sırasında en üst düzeye çıkar. Bu yüksek değerlere rağmen kortizolün sirkadyan ve pulsatil salınım özelliği devam eder. Ayrıca fetoplasental sistem steroidogenez açısından yüksek kapasiteye sahiptir. Bu durum gebelikte plazma kortizol düzeyinin gebelik öncesi düzeylere göre 2–3 kat artmasına neden olur-ki bu düzeyler Cushing sendromunda gözlenen düzeylerdir. Ayrıca plasentadan salınan estrogenler karaciğerden kortizol bağlayıcı globülin (CBG) üretimini uyarak total kortizol düzeyinde artış, kortizol klirensinde ise azalmaya neden olur. Diğer taraftan progesteron ise kortizol ile yarışarak CBG'ye bağlanır ve serbest kortizol düzeyinin de artışına neden olur. Gebelikte plazma ve idrar serbest kortizol düzeyleri arttığı halde hiperkortizolemiye ait klinik bulgular ortaya çıkmaz. Plasental 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 2 (11 β -HSD 2) sayesinde fetüs annedeki bu fizyolojik değişikliklerden korunur. Gebelikte artan CRH, ACTH ve kortizol düzeyleri postpartum 4. haftada normal değerlere döner.

Gebelikte plazma 17 (OH) progesteron düzeyi de artar. Tüm bu hormon düzeylerinde ve HPA aks fonksiyonunda artışa rağmen gebelikte sirkadyan ritim bozulmadan korunur.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) da gebelikte değişikliğe uğrar. Gebelik hiperrenin-nemik hiperaldosteronizm olan bir dönemdir. Gebelikte plazma hacminde belirgin bir artış olur ve 34. haftada stabil hale gelir. Genel olarak kan hacminde 3,5–4 litre artış gözlenir. Extrasellüler volüm arttığı halde, artan östrojen ve progesteron etkisi ile karaciğerde anjiotesinojen üretimi ve renin sekresyonunun artması sonucu 8. haftadan itibaren plazma renin düzeyi ve aktivitesinde 4–5 kat artış olur. Ayrıca maternal desidua ve overlerden extra-renal renin salınımı gerçekleşir. Bunun sonucunda anjiyotensin II düzeyi yükselir ve zona glomerulozda aldosteron üretimi 8–10 kat artar. Plazma aldosteron düzeyi gebeliğin 16. haftasında 40ng/dl, 32. haftasında 60ng/dl gibi gebelik boyunca 5–20 kat artış göstererek 38. haftada platoya ulaşır. Renin aktivitesi de 8. haftada 7 kat artış gösterir. Aldosteron artışı distal renal tübüllerde sodyum retansiyonuna neden olur. Gebeliğin erken döneminde artmaya başlayan Deoksikortikosteron potent bir mineralokortikoid olup, son trimesterde 100ng/dl düzeyine ulaşır ve sodyum retansiyonuna katkıda bulunur. Progesteronun da anti-kaliüretik etkisi sonucu gebelikte Na ve K düzeyleri bir miktar artar. Aldosteron düzeyinde belirgin artışa rağmen postür, tuz alımı ve volüm değişimi gibi fizyolojik uyaranlara karşı cevap normal kalır. Gebelikte vücut sıvılarının dinamik kompozisyonu değişerek

yeni duruma adapte olur, susama ve vasopressin salınımı açısından osmolarite sınırı daha düşük hale gelir. Böylece gebelik süresince plasental dolaşımı sağlamak için gerekli olan efektif plazma osmolaritesi devam ettirilir. Progesteron aynı zamanda distal tübüllerde aldosteron ile yarışarak artan aldosteronun etkisini nötralize eder. Bu durumda anti-mineralokortikoid etkisi ile progesteron annenin damar yapısını artmış aldosteron etkisinden korur, normal gebelikte hipertansiyon gelişimine engel olur.

Gebelikte gelişen tüm bu hormonal değişimler nedeniyle adrenal hastalıkların tanısını koymak ve tedavisi oldukça zordur. Pek çok adrenal hastalığın gebelikte tanısı açısından kılavuzlarda kesin öneriler bulunmamaktadır. Bu konuda mevcut vaka bildirimleri yol gösterici olup neyse ki bu hastalıkların görülme sıklığı oldukça düşüktür.

- Gebelikte plazma ve idrar kortizol düzeyi normalin 2-3 katı artar
- Plazma renin ve aldosteron düzeyleri gebelik boyunca artış gösterir, kan hacmi artar
- Tüm hormonal değişimlere karşı vücut adapte olur ve klinik olarak hastalık tablosu ortaya çıkmaz
- Gebelikte sirkadyan ritim veya mevcut uyaranlara karşı normal yanıt devam eder

Gebelik ve Cushing Sendromu

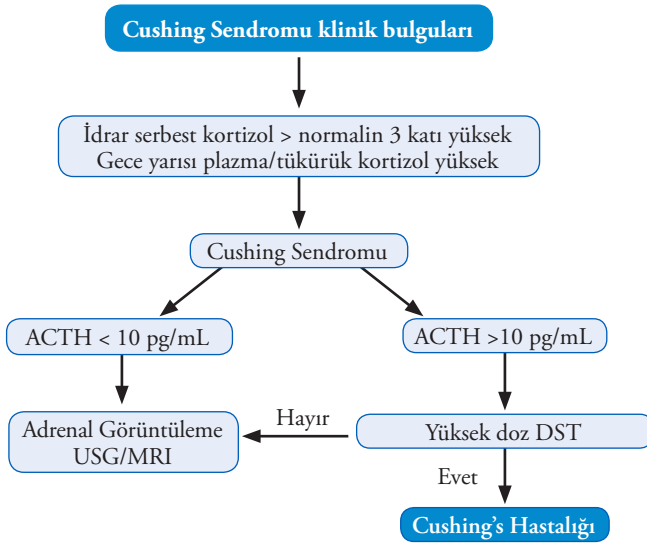
Hiperkortizolemide ovulasyon inhibe olduğu için gebelikte Cushing sendromu nadiren görülür. Şimdiye kadar gebelikte Cushing sendromu tanısı konan 150 vaka bildirilmiştir. Hipofizer hastalıkta gonadotropin sekresyonu bozulur, adrenal hastalıkta ise adrenal androjenlerin düzeyi artar. Gebelikte normalden farklı olarak adrenal adenomalar daha sık görülürken (%60), pitüiter Cushing daha nadirdir (%33).

Gebelik sırasında CBG'de artışa bağlı olarak total ve serbest kortizol düzeylerindeki artış nedeniyle maternal glukokortikoid fonksiyonunu değerlendirmek oldukça zordur. Gebelik sırasında fizyolojik olarak total serum kortizol, serum ve idrar serbest kortizol, ACTH düzeylerinde artış olması Cushing Hastalığının tanısını güçleştirir. Ayrıca gebelikte görülen santral obezite, kilo artışı, ödem, halsizlik, depresyon, hipertansiyon, hiperglisemi gibi fizyolojik değişiklikler Cushing hastalığının semptomları ile benzerlik gösterir. Cushing'de gebelikten farklı olarak görülen mor renkli geniş strialar, kolay berelenme, proksimal miyopati, nöropsikiyatrik komplikasyonlar, akne, hirsutizm ve patolojik kırıklar hastalığın tanınmasında ayırıcı özellik taşır. Gebelik sürecinde Cushing semptomlarında daha belirginleşme ve kötüye gidiş gözlenir. Bunun sebebi plasental CRH düzeyinde artış ile açıklanmaktadır. Gebelik sonlandığında semptomlarda iyileşme gözlenir. Bazı vakalarda ise adrenal bezde ektopik LH/hCG reseptör varlığında her gebelikle beraber Cushing sendromu gelişebilir ve bu durum tekrarlayan düşüklere neden olur.

Gebelikte klinik bulgular tanıda belirleyici olmadığı için laboratuvar önemlidir. Gebeliğin 3. trimesterinde kortizol düzeyi düşük doz (1 mg) dexametazon ile baskılanamaz ama yüksek doz (8 mg) ile suprese edilebilir. Ancak adrenal adenoması olan hastalarda plazma kortizolü yüksek doz dexametazon ile de baskılanamaz. Ayrıca gebelikte hem plasental ACTH üretimi hem de plasental CRH ile artan hipofizer ACTH üretimine bağlı olarak ACTH düzeyi artmıştır. Bu

nedenle gebelikte Cushing sendromu sebebinden bağımsız olarak ACTH yüksek veya normal olabilir, adrenal adenoma varlığında ACTH baskılanmayabilir.

Dexametazon süpresyon testi (DST) gebelikte yanlış sonuç verebileceği için tanıda tercih edilmez. Gebelik sırasında düzeyleri normale göre yükselmiş olsa da hiperkortizolemi tanısı genellikle 24 saatlik idrar kortizol düzeyinin üst sınırın 3 katı artışı ile konur (Şekil 1). Sirkadyan ritmin bozulmuş olması hiperkortizolemi açısından anlamlıdır. Gece yarısı bakılan plazma veya özellikle tükürük kortizol düzeyi çok yardımcıdır ancak gebelikteki normal değerleri kesin bilinmemektedir. Gebelikte Cushing Hastalığı tanısı için CRH stimülasyon testinin kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Ovine CRH gebelikte kategori C'dir ve çok gerekmedikçe kullanılmamalıdır. İleri gebelikte CRH artışı oksitosini uyarak erken doğuma sebep olabilir.



Şekil 1. Gebelikte Cushing sendromu tanısına yaklaşım

Ektopik ACTH ile pituitier Cushing hastalığının ayırımında yüksek doz DST kullanılabilir. Cushing Hastalığı olanlarda DST ile %50'den fazla baskılanma olurken, 100 mcg CRH ile stimülasyona ACTH yanıtı olduğu görülür.

Radyolojik görüntüleme açısından çok güvenli olmasa da MRG, CT'ye tercih edilir. Gadolinium gebelikte FDA kategori C'dir. Bu nedenle özellikle ilk trimesterde çekimlerin kontrastsız yapılması önerilir. Ancak gebelikte hipofiz genişlediği için görüntülemeye yanlış pozitiflik sıktır. Bu nedenle cerrahi girişim düşünülüyor ise gebelikte görüntüleme önerilmemektedir. Inferior petrosal sinüs örneklemesi (IPSS) ise gereksiz radyasyondan kaçınmak amacıyla çok gerekmedikçe önerilmez.

Cushing sendromu hem anne hem fetüs için ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelikte Cushing Sendromunun maternal ve fetal komplikasyon sıklığı

Hipertansiyon (%68)	Prematürite (%43)
Diyabet / Bozulmuş glukoz toleransı (%25)	IU gelişme geriliği (%21)
Pre-eklampsi (%14)	Düşük (%6)
Osteoporoz / Kırık (%5)	Spontanabortus / IU ölüm (%5)
Kalp yetmezliği (%3)	Hipoadrenalizm (%2)
Psikiatrik bozukluklar (%4)	İnfant ölüm (2 vaka)
Yara enfeksiyonu (%2)	İntraventriküler kanama (2 vaka)
Maternal ölüm (%2)	Yarık dudak ve patent duktus/koarktasyon (1 vaka)

Tedavide ilk tercih edilen mümkünse cerrahidir. Zamanlama açısından ilk trimesterin sonu ve 2. trimester önerilmektedir (12–28. haftalar arası). Adrenal Cushing'de laparoskopik cerrahi, hipofizer Cushing'de ise trans-sfenoidal cerrahi tercih edilmelidir. Cerrahi kontrendike ise medikal tedavide Metirapone en sık kullanılan, etkili bir ajandır (%69). HT ve pre-eklampsi en bilinen yan etkileridir. Gebelikte 2. ve 3. trimesterde cerrahi sonrası ikinci seçenektir. Ketokanazol ste-roideogenez inhibitörüdür ancak anti-androjenik ve teratojenik etkileri neonatal abnormalite, IU gelişme geriliği riski vardır, daha az tercih edilir. Eğer tedavi gebeliğin 20. haftasından önce başlanırsa canlı doğum oranı artar (%89). Aminoglutetamid ve mitotan teratojenik etkileri nedeniyle kontrendikedir.

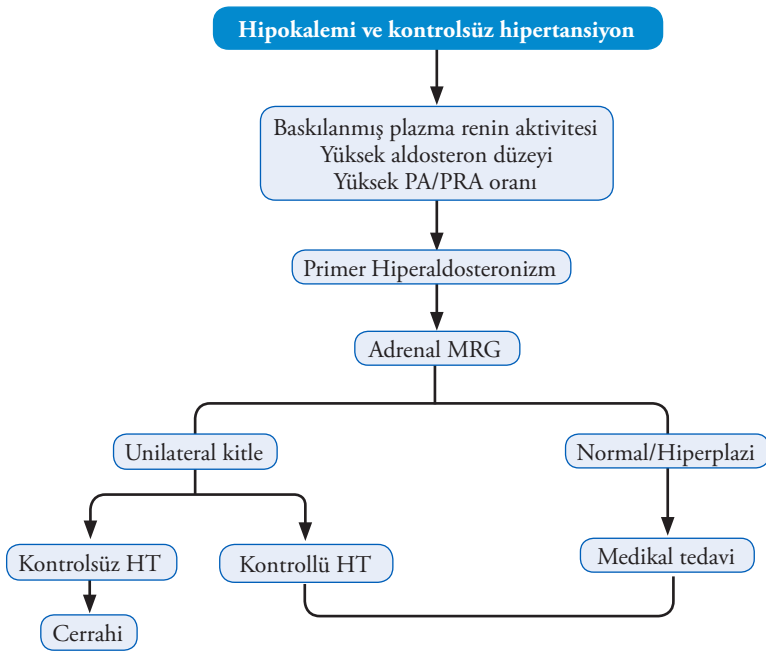
- Gebelikte Cushing Hastalığının tanısı açısından 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi kullanılabilir. Normal sınırın 3 katını geçmiş olması tanı için anlamlıdır.
- Sirkadyan ritim açısından gece yarısı plazma veya tükürük kortizolü bakılması yardımcıdır.
- Gebelikte ACTH nedenden bağımsız şekilde yüksektir ve doğrulama testi olarak güvenilir değildir. Adrenal adenomalarda suprese olmayabilir.
- Ektopik ACTH ayırıcı tanısı için yüksek doz DST kullanılabilir.
- Görüntüleme şart ise kontrastsız MR tercih edilir.
- Tedavide ilk seçenek 12-28.hafta arasında laparoskopik cerrahidir.
- Medikal tedavide Metirapone ilk seçenek, Ketokanazol ikinci seçenek kullanılabilir.

Gebelik ve Hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm gebelikte nadiren bildirilmiştir. Literatürde 1962 yılından beri ~30 vaka bildirisi mevcuttur. Genellikle adrenal adenom şeklindedir. Klinik olarak orta-ciddi hipertansiyon (%85), proteinüri (%52), ve hipokalemi (%55) şüphelendirmelidir. Ayrıca baş ağrısı, halsizlik ve kas krampları olabilir. Primer hiperaldosteronizmi olan kadınlarda gebelik sırasında artan progesteronun etkisi ile serum potasyum düzeyi ve kan basıncı normal seyredebilir. Doğumdan sonra progesteronun normale dönmesi sonucu yeniden hipopotasemi ve hipertansiyon gelişir. Bu nedenle tanı sıklıkla gebelik öncesi veya sonrasında konur. Tanı ko-

nabilirse agresif tedavi gerektirir, aksi taktirde anne ve bebek açısından ciddi komplikasyonlara neden olabilir.

Gebelikte hiperaldosteronizm tanısı açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Gebelikte aldosteron/renin oranı düşüktür. Bu nedenle yanlış negatiflik sıktır. Vaka sunumlarında gebelik sırasında hipopotasemi ve hipertansiyon gelişimi yönlendiricidir. Artmış plazma aldosteron düzeyi ile beraber $PRA < 4$ ng/ml/saat bulunması gebelikte hiperaldosteronizm düşündürür. Aldosteron/renin oranı > 20 ve $PA > 10$ ng/dl ile beraber renin oranının düşük/normal olması tanıyı koydurur (Şekil 2). Arada kalınan durumlarda 24 saatlik idrar aldosteron düzeyi bakılabilir. Ancak üst sınırın ne olması gerektiği kesin olarak bilinmemektedir. Gebelerde dinamik testler (salin infüzyon ve fludrikortizon supresyon testi) volum genişlemesine neden olabileceği için önerilmemektedir. Bu nedenle doğrulama testleri yapılmadan görüntüleme ile tanı doğrulanır.



Şekil 2. Gebelik boyunca primer hiperaldosteronizm tanı ve tedavi algoritması

Görüntülemelerde yine kontrastsız MR en güvenilir yöntem kabul edilir. Adrenalde adenomun gösterilmesi tanı açısından önemlidir. Ancak hiperplazi durumunda yardımcı olamayabilir.

Tedavide amaç tansiyon regülasyonu ve hipokaleminin düzeltilmesidir. Medikal tedavi ile hasta stabil seyrediyor ise doğuma kadar devam edilir. Sonrasında doğrulama testleri planlanır. Ancak kontrolsüz hipertansiyon ve hipoklaemisi olan kadınlarda ilk seçenek şartlar uygunsa cerrahi olmalıdır. Cerrahi tedavi için ilk trimesterin sonu veya 2. trimester başında laparoskopik adrenalektomi önerilir. Medikal tedavide spironolakton anti-androjenik etkisi nedeniyle kategori C ve kontrendikedir. ACE inhibitörleri ve RAS blokerleri de kullanılmamalıdır. İlaç tedavisinde

seçeneklerin az olması tedaviyi güçleştirir. Vaka bildirilerinde amiloridin güvenle kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca metildopa, labetalol veya kalsiyum kanal blokörleri de tansiyon kontrolü için kullanılabilir. Gebelikte hedef diastolik kan basıncı 85 mmHg ve altıdır. Son dönemde selektif bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olan Eplerenone gebelik sırasında kullanılmış ve olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir. Selektivitesi nedeniyle Eplerenon'un anti-androjenik etkisinin spironolaktona göre düşük olduğu ve gebelikte kullanılabileceği görüşü hakimdir. FDA tarafından gebelikte kategori B olduğu bildirilmiştir.

Bazı vaka bildirimlerinde ailevi hiperaldosteronizm, glukokortikoid remediable hiperaldosteronizm ve renin baskılanmayan primer hiperaldosteronizm vakalarının daha agresif ilerlediği gösterilmiş ve bu vakaların yakın takip ile yoğun tedavi edilmesi önerilmiştir.

- Gebelikte hiperaldosteronizm tanısı açısından hipopotasemi ve hipertansiyonun varlığı önemlidir. Beraberinde aldosteron düzeyinin gebelikte beklenen düzeylerin üzerinde olması, aldosteron / renin aktivitesi oranının artması ve renin düşük ise tanı koydurur.
- Artan progesteron anti-mineralokortikoid etkiye sahip olduğundan gebelikte aldosteron etkisi maskelenir. Hipokalemi görülmeyebilir, tansiyon normal seyredebilir. Bu nedenle tanı genellikle gebelik öncesi veya sonrasında konur.
- Görüntülemede kontrastsız MR tercih edilir.
- Kontrolsüz HT olan ve hipokalemi düzeltilemeyen hastalarda ilk trimesterin sonu veya 2.trimesterde laparoskopik cerrahidir.
- Medikal tedavide Amiloride, metildopa, labetalol, kalsiyum kanal blokerleri veya Eplerenon kullanılabilir. Gebelerde spironolakton anti-androjen etkisi nedeniyle kontrendikedir. ACE inhibitörleri ve RAS blokerleri de kullanılamamaktadır.

Gebelik ve Feokromasitoma

Gebelikte feokromasitoma tüm gebeliklerin %0,007'si kadar nadir görülür. Prenatal tanı hem anne hem fetüs açısından mortaliteyi artırır. İlk trimesterde düşük riski fazladır. Tanı konamazsa maternal mortalite riski %40–48, fetal mortalite %44–56 arasındadır. Erken tanı ve tedavi sonrası maternal mortalite <%5, fetal mortalite <%15 düzeylerine dşer. Sıklıkla sporadik ve unilateraldir.

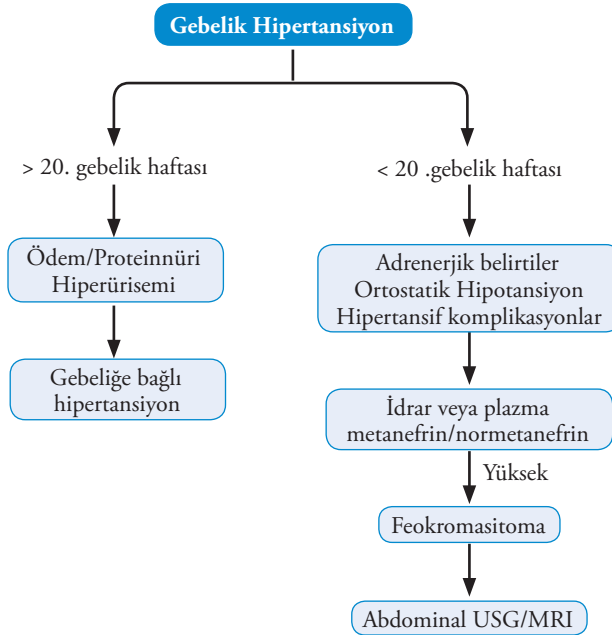
Klinik olarak baş ağrısı, hipertansiyon ve pre-eklampsi şeklide ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda gebeliğe sekonder gelişen hipertansiyon önemlidir. Bu durumda hipertansiyon 20. haftadan sonra gözlenir ve devamlıdır. Beraberinde ayakta ödem, proteinüri ve plazma ürik asit yüksekliği görülebilir. Feokromasitomada ise tansiyon ataklar halinde yükselir, ortostatik hipotansiyon takip edebilir ve genellikle gebeliğin erken dönemlerinde (20. haftadan önce) mevcuttur. Hipertansif krizler sırasında fetal dolaşımdaki katekolaminler plasental enzimler sayesinde fetüsü direkt etkilemez. Ancak nadiren plasental yetmezliğe bağlı fetüste hipoksi gelişebilir. Annede ise tümör içine kanama, hemodinamik bozukluklar, miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmi ve serebral hemoraji gibi hayatı tehdit eden problemler en sık peripartum dönemde ortaya çıkabilir. Uterus büyüme-si, uterin kontraksiyonlar, supin pozisyonda uzun süre kalmak, bebeğin hareketleri ve doğum

hipertansif krizleri tetikleyebilir. Gebelikte sıklıkla kullanılan metoklopramid gibi anti-emetikler atakları tetikleyebileceği için kullanımından kaçınılmalıdır.

Gebelik sırasında feokromasitomadan şüphelenilmesi gereken durumlar;

- İlk trimesterde ortaya çıkan hipertansiyon
- Paroksizmal hipertansiyon
- Tedaviye dirençli hipertansiyon
- Ortostatik hipotansiyon
- Epizodik ataklar (solukluk, anxietye, baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, terleme)

Normal gebelik, katekolamin düzeylerini etkilemez. Bu nedenle tanıda gebe olmayanlar ile benzer kriterler kullanılır (Şekil 3). Tercih edilen yöntem kanda veya 24 saatlik idrarda serbest metanefrin düzeylerinin ölçülmesidir. Normal üst sınırı 2 katından fazla artış tanı koydurucudur. Klonidin testi gibi farmakodinamik testler gebelikte kullanılamaz. Plazma katekolamin düzeyleri, VMA veya kromogranin A testlerinin doğruluğu daha düşüktür.



Şekil 3. Gebelikte feokromasitomada tanısal yaklaşım

Radyolojik görüntüleme açısından yöntem T2 ağırlıklı ve gadoliniumsuz çekilen MR tercih edilir. Ultrasonografi alternatif yöntem olabilir. Sintigrafik yöntemler ve CT gebelikte kontrendikedir.

Tedavide eğer mümkünse cerrahi tedavi planlanmalıdır. Tanı ilk trimesterde konursa, düşük riskli yüksek olduğu için gebeliğin sonlandırılması önerilir. Tanı 24. haftadan önce konmuş ise 2. trimesterde laparoskopik tümör eksizyonu, eğer 24. haftadan sonra tanı konmuş ise medikal tedavi

ile bebek güvenli haftaya gelene kadar takip, sonrasında sezeryan ile birlikte tümörün eş zamanlı çıkarılması önerilir ve genellikle doğum ile beraber planlanır. Laparoskopik cerrahi 7 cm altındaki tümörler için uygun bir seçenek olabilir. Daha büyük kitleler için açık operasyon önerilir. Spontan vaginal doğumda mortalite riski olduğu için önerilmemektedir. Ancak tümör erken dönemde cerrahi olarak çıkarılmış ise vaginal doğum güvenle yapılabilir.

Preoperatif hazırlık

Medikal tedavide öncelikle α -blokaj yapılması esastır. Bu amaçla fenoksibenzamin (kategori C) 2x10 mg başlanması güvenlidir. Her 2–3 günde bir doz artışı 20 mg yapılır. Maksimum doz 1 mg/kg/gün'ü geçmemelidir. Hipertansiyon kadar hipotansiyondan da kaçınılmalıdır. Ayrıca fenoksibenzamin plasentadan geçer. Bu nedenle doğum sonrası bebekte hipotansiyon ve solunum depresyonu açısından takip gerekir. Anne sütüne geçiş oranı ise %1'dir. Doksazosin 2–16 mg dozlarında etkin bir alternatiftir. Etkisi daha kısa olduğu için postoperatif hipotansiyon riski daha düşüktür. Uygun α -blokaj yapılması cerrahi mortaliteyi <%3 altına düşürür.

Alfa blokajdan 2–3 gün sonra β -blokaj önerilir. Bu amaçla propranolol veya atenolol kullanılabilir. Ancak gebelerde bu grup ilaçların IU gelişme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır. Labetolol gibi α + β -blokaj yapan ilaçların da gebelikte güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. Karvedilol ise gebelikte önerilmemektedir.

Gebelerde preoperatif tansiyon hedefinin ne olması gerektiğine dair kesin bilgi bulunmamaktadır. Ancak bazı otorler hedef değer olarak <130/85 mmHg düzeylerini önermektedir. Çok düşük kan basıncı uteroplasental dolaşımı bozarak IU gelişme geriliğine yol açabileceği için istenmemektedir. Bu nedenle kan basıncı <150/100 mmHg olan gebelerde anti-hipertansif reçetelenmemesi uygun bulunur. Nabız sayısı ise 70–100/dk arasında kalması tavsiye edilmektedir. Medikal tedavide optimal sürenin 10–14 gün geçmemesi uygundur. Bu 2 hafta boyunca damar yataklarının yeterince dolması için su ve tuz alımı artırılmalıdır. Tansiyon kontrol altına alınamayan hastalarda Magnez- yum Sülfat veya kısa etkili Ca++ kanal blokerleri (Nikardipin) tedavide kullanılabilir.

Hipertansif kriz sırasında fenoksibenzamin iv veya 1 mg/dk dozunda fentolamin kullanılabilir. Sodyum nitroprusid ise en son tercihtir, fetüste siyanid toksikasyon riski yarattığından düşük dozda ve kısa süreli kullanılabilir.

- Gebelikte trimesterde ortaya çıkan veya dirençli hipertansiyon varlığında feokromasitoma araştırılmalıdır. Erken pre-eklempsi gelişebilir.
- Tanıda tercih edilen yöntem kanda veya 24 saatlik idrarda metabolitlerin ölçülmesidir.
- Görüntülemelerde Gadolinium ile MR çekilmesi önerilir
- Tedavi laparoskopik cerrahi veya doğum yakınsa sezeryan ve ardından cerrahi eksizyon uygulanmalıdır.
- Preoperatif hazırlıkta öncelikle α -blokaj yapılması esastır (fenoksibenzamin 2x10 mg veya doksazosin 2-16 mg). Ardından β -blokaj yapılabilir ama IU gelişim geriliği riski vardır.
- Preoperatif kan basıncı hedefi <130/85 mmHg, su ve tuz alımı artırılmalıdır.
- Hipertansif kriz sırasında fenoksibenzamin iv veya 1 mg/dk dozunda fentolamin kullanılabilir.

Gebelik ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital Adrenal Hiperplazi otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Adrenal kortekste kortizol sentezinden sorumlu enzimlerde kısmi veya tam yetmezlik sonucu farklı klinik tablolar ortaya çıkar. En sık görülen (%90) 21-hidroksilaz eksikliğidir. Klasik 21-Hidroksilaz eksikliği tuz kaybettiren ve basit virilizan tipte olabilir, görülme sıklığı 1/10,000–15,000'dir. Non-klasik tip yetmezlik ise çok daha sık gözlenir, insidansı yaklaşık 1/1000'dir. Bu kadınlarda doğuştan virilizasyon yoktur ama hiperandrojeneminin diğer bulguları ve infertilite olabilir. Klasik basit virilizan tipte fertilitite oranı %60–80 iken, klasik tuz kaybettiren formda %7–60 arasında değişir. Non-klasik tipte fertilitite oranı hafif düşüktür. Klasik tip hastalığı olan kadınlar hastalıklarının farkında oldukları için fertilitite açısından yeterli glukokortikoid tedavisi gebelik öncesinde planlanır. Ancak non-klasik hastalığı olan kadınlarda fertilitite nedeniyle yapılan araştırmalar sırasında tanı konabilir.

***Annede Tedavi-**KAH tedavisinde hedef kortizol eksikliğini tedavi etmek ve ACTH düzeyini basılamaktır. Gebelik planlayan kadınlarda tedavi için Hidrokortizon 10–15 mg/gün 2–3 doza bölünerek ve yüksek doz gece alınacak şekilde kullanılması önerilir. Hidrokortizon plasental bir enzim olan 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 2 tarafından metabolize edildiği için fetüse zarar vermez. Dexametazon plasentadan geçtiği için gebelikte kullanılması önerilmez (prenatal tanı konan fetüsler hariç). Prednizon ve prednizolon da daha az oranda olmak üzere plasentadan geçer ve KAH tedavisinde genellikle tercih edilmez.

***Fetüste Prenatal Tedavi-**KAH tanısı olan kadınlardan doğan 8 bebekten sadece 1 tanesine hastalığın aktarılma riski vardır. Hastalık taşıyan bebeğin cinsiyeti kız ise tedavinin erken dönemde düzenlenmesi fetüste genital maskülinizasyonu önlemektedir. Bu nedenle son kılavuzlarda KAH tanısı olan kadınlarda gebelik tespit edildiği anda tedaviye dexametazon ile başlanması önerilmektedir. Dexametazon tedavisine gebeliğin tespiti ile başlanıp, son adet tarihinden sonraki 9 haftayı geçmeyecek şekilde kullanılması uygun görülmüştür. Ancak bebeğin cinsiyeti ve karyotipi belirlendikten sonra tedaviye devam kararı alınmalıdır. Bebek kız ve KAH tanısı mevcut ise Dexametazon 20 μ g/kg/gün dozunda 3'e bölünerek verilmesi ve gebelik boyunca devamı önerilir. Bebek erkekse veya kız olduğu halde hastalığı taşııyorsa dexametazon kesilmelidir. Bu nedenle erken prenatal tanı, tedavinin planlanması açısından çok önemlidir. Erken tanı açısından önerilen yöntem koryonik villöz örneklemidir. Gebeliğin 9–11. haftaları arasında fetüsün genetiği hakkında bilgi verir. Ancak bu imkân yoksa 2. trimesterde (15–18. hafta) amniosentez ile tanı konabilir ve bu döneme kadar dexametazona devam edilir. Son dönemde amniositler veya villöz dokuda moleküler analiz (CYP21A2 gen) daha erken hastalık teşhisi konmasını sağlar.

Tedavi takibinde serum 17-OH-Progesteron, androstenedion ve testosteron seviyeleri 2–3 haftada bir takip edilir. Hormon düzeylerinin ölçümünde en uygun zaman sabah steroid dozundan 2 saat sonrasıdır. İlaç dozu titre edilirken hedef androjen düzeylerini normal sınırlarda ve 17-OH-progesteron < 1000ng/dL tutacak şekilde ayarlanmasıdır. Gebelikte her trimester androjen düzeyleri ve 17-OH-progesteron takibi önerilir. Gebelik sırasında normal olarak bu hormon düzeylerinin arttığı bilinir ama gebelik için normal değerler kesin olarak bilinmemektedir. Doğum sırasında hidrokortizon stres dozunda uygulanmalıdır.

- En sık görülen (%90) 21-hidroksilaz eksikliğidir. Non-klasik tip daha fazla gözlenir.
- KAH tedavisinde hedef kortizol eksikliğini tedavi etmek ve ACTH düzeyini baskılamaktır.
- Gebelik planlayan kadınlarda tedavi için Hidrokortizon 10-15mg/gün 2-3 doza bölünerek ve yüksek doz gece alınacak şekilde kullanılması önerilir.
- Erken prenatal tanı, tedavinin planlanması açısından çok önemlidir. Erken tanı açısından önerilen yöntem koryonik villöz örneklemedir. Yapılamıyorsa amniosentez uygulanabilir.
- Son kılavuzlarda KAH tanısı olan kadınlarda gebelik tespit edildiği anda tedaviye dexametazon ile başlanması önerilmektedir. Dexametazon tedavisi gebeliğin tespiti ile başlanıp, son adet tarihinden sonraki 9 haftayı geçmeyecek şekilde kullanılmalıdır.
- 9. Haftada yapılan tanı sonucu bebek kız ve KAH tanısı mevcut ise Dexametazon 20µg/kg/gün dozunda 3'e bölünerek verilmesi ve gebelik boyunca devamı önerilir.
- Gebelikte her trimester androjen düzeyleri ve 17-OH-progesteron takibi önerilir.
- İlaç dozu titre edilirken hedef androjen düzeylerini normal sınırlarda ve 17-OH-progesteron < 1000ng/dL tutacak şekilde ayarlanmasıdır.

Gebelik ve Adrenal Yetmezlik

Gebelikte adrenal yetmezlik insidansı 3000 gebelikte 1 kişidir. Gelişmiş ülkelerde primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni otoimmün adrenalit, gelişmekte olan ülkelerde ise tüberkülozdur. Ancak sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlik Addison's Hastalığından daha sık gözlenir. Sıklıkla uzun süre steroid kullanılan kronik hastalıkların (astım, romatoid artrit gibi) tedavisi sonrasında ortaya çıkar. Primer adrenal yetmezlikten en önemli farkı mineralokortikoid eksikliği görülmesidir. Çünkü sekonder ve tersiyer yetmezliklerde zona glomerülozadan renin-anjiyotensin sistemine cevap korunmuştur. Sheehan's Sendromu (postpartum hipofiz nekrozu) ve lenfosittik hipofizit ise postpartum hipopituitarizmin primer nedenleridir. Sheehan's Sendromunun %20'si antepartum hemorajiye bağlı gelişir, Lenfosittik hipofizit ise %90 oranında gebeliğin son trimesterinde veya erken postpartum dönemde gözlenir.

İlk trimesterde adrenal yetmezlik belirti ve bulguları (halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, kilo kaybı, hiperpigmentasyon gibi) normal gebelik ile benzer özellikler gösterdiği için tanı zor olabilir. Hiperpigmentasyonun gebelikteki kloazmadan ayırımında mukozada, ellerin sırt kısmı ve katlantı yerlerinde gözlenmesi önemli bir fark olabilir. Şiddetli tuz açlığına rağmen serum sodyum düzeyinin normalden 5 mmol/L'den fazla düşük olması da başka bir ayırıcı özelliktir. Klasik adrenal yetmezlik prezentasyonundan farklı olarak mevcut yayınlarda gebelikte hiperkalemi bildirilmemiştir. Aile bireylerinde otoimmün hastalık veya Addison Hastalığı varsa bulgular dikkate alınmalıdır.

Hiponatreminin metabolik asidoz ile birlikte olması ise fetal problemlere yol açabilir. Ancak fetoplazental sistem otonom olarak steroidogenez kapasitesine sahip olduğu için, maternal adrenal yetmezlik genellikle fetüste problem yaratmaz. Fetal gelişme geriliği bildiren nadir vakalar bulunmaktadır. Fetal adrenal üretimin varlığı gebelikte adrenal kriz gelişimini önleyebilir. Bu nedenle adrenal kriz ancak gebeliğin son döneminde hastalık veya doğuma bağlı, ya da doğum sonrası gözlenmektedir. Tanı için tipik klinik bulguların yanı sıra stressiz ortamda sabah erken bakılan kortizol düzeyinin <3 mcg/dL (83 nmol/L) bulunması yeterlidir. İlk trimesterde ve ikinci

trimester başında klinik olarak stabil kişide sabah kortizol düzeyinin 19 mcg/dL (535 nmol/L) bulunması tanıyı ekarte ettirir. İkinci trimester sonu ve 3. trimesterde normal kortizol düzeyi arttığı için tanı zorlaşır. Bu dönemde plazma kortizol düzeyi 3–30 mcg/dL (83–823 nmol/L) arasında olup adrenal yetmezlik kliniği olan hastalarda ileri araştırma gerekir. Eğer plazma ACTH düzeyi yüksek ise (>100pg/mL veya 22pmol/L) primer adrenal yetmezlik açısından Cosyntropin (Sentetik ACTH) stimülasyon testi 250 mcg iv yapılarak tanı kesinleştirilmelidir.

Yakın zamanda yayınlanan Suri ve arkadaşlarının makalesinde* gebeliğin belli dönemlerindeki normal kortizol düzeyleri belirlenmiştir. Buna göre gebelikte normal kabul edilen sabah bazal kortizol düzeyi ve her trimester için stimülasyon sonrası değerler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2. Normal bir gebelikte her trimestere göre bazal kortizol ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol değerleri

	Bazal Kortizol	Stimülasyon sonrası Kortizol (mcg /dL)
I.Trimester	9,3 ± 2,2	29,5 ± 16,1
II.Trimester	14,5 ± 4,3	37,9 ± 9
III.Trimester	16,6 ± 4,2	34,7 ± 7,5

Tedavide glukokortikoid replasman tedavisi uygulanır. Hidrokortizon diğer seçeneklere göre daha fizyolojik olduğu ve plasental 11β-HSD 2 tarafından yıkılarak plasentaya geçmediği için tedavide tercih edilir. Önerilen doz vücut yüzeyine göre 12-15 mg/m²'dir. Günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir. Rutin tedavi doğuma kadar devam ettirilir, doğum sırasında oral doz 2 kat artırılır. Alternatif olarak doğumun 2. yarısında parenteral 50mg hidrokortizon uygulanabilir. Sonraki dozlar doğumun gidişine göre ayarlanır. Sezeryan ile doğum gerçekleşiyorsa doğumun ilk yarısında 100mg iv/im Hidrokortizon her 6-8 saatte bir başlanır, sonraki 48 saatte doz giderek azaltılır. Emzirme süresince hidrokortizon tedavisine devam edilir. İlaç dozunun, sağılan sütün her litresi başına %0,5 azaltılarak devam edilmesi önerilir.

Progesteronun anti-mineralokortikoid etkisi nedeniyle fludrokortizon dozu kan basıncı ve serum potasyum düzeyine göre artırılmalıdır.

- Gebelikte adrenal yetmezlik sıklıkla sekonder veya tersiyer nedenlere bağlı olarak gelişir. Primer yetmezlik olursa en sık nedeni Addison Hastalığıdır.
- Klasik adrenal yetmezlik prezentasyonundan farklı olarak gebelikte hiperkalemi bildirilmemiştir.
- Tanı için tipik klinik bulguların yanı sıra stressiz ortamda sabah erken bakılan kortizol düzeyinin < 3 mcg/dL (83 nmol/L) bulunması yeterlidir.
- Son trimesterde plazma kortizol düzeyi 3-30 mcg/dL (83-823 nmol/L) arasında olup adrenal yetmezlik kliniği olan hastalarda ACTH stimülasyon testi 250mcg iv yapılması gerekir.
- Hidrokortizon bebeğe geçmediği için tedavide tercih edilir. Dozu vücut yüzeyine göre 12-15mg/m² hesaplanır. Günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir.
- Emzirme süresince hidrokortizon tedavisine devam edilir. İlaç dozunun, sağılan sütün her litresi başına % 0,5 azaltılarak devam edilmesi önerilir.

Adrenal İnsidentaloma ve karsinoma

Gebelik sırasında görüntüleme sıklığı az olduğundan insidental kitle tespit edilmesi çok nadirdir. Genellikle obstetrik USG sırasında fark edilebilir. Tespit edildiği takdirde görüntülemeye dayalı olarak benign-malign ayırımına gidilmesi ve hormonal aktivite analizi yapılması önerilir. Gebelik sırasında adrenal kitlelerde karakter değişimi gözlenmemiştir. Yapılan çalışmalara dayanarak gebelikte artan östrojen düzeyinin tümör progresyonu açısından risk oluşturmadığı görüşüne varılmıştır. Bu nedenle adrenal insidentalomalarda gebelik boyunca endokrinolojik değerlendirme ve USG ile yakın takip yapılması, operasyon açısından çok gerek görülmedikçe doğum sonrasına ertelenmesi önerilmektedir.

Gebelikte adrenal kanser ile ilgili bilgiler vaka bildirimleri ile sınırlıdır. Literatürde bildirilmiş olan 12 vaka mevcuttur. Bu hastaların %75'inde klinik olarak hipertansiyon, diyabet, kas erimesi, morfolojik değişiklikler, virilizasyon, depresyon ve/veya tümörün hızlı büyümesine bağlı lokal baskı bulguları gözlenmiş. Gebelikte adrenal karsinomlar ciddi fetal sonuçlara neden olabilir. Genellikle boyutu 6 cm'den büyüktür ve tanıda MR şarttır. Tedavide genellikle gebelik haftasına bakılmaksızın en kısa sürede cerrahi önerilir. Birkaç vaka bildiriminde Mitotan'ın sorunsuz şekilde kullanıldığı bildirilmiştir.

HASTAYA NOTLAR

- Hamilelikte böbrek üstü bezinden salgılanan kortizol ve aldosteron hormonlarının düzeyinde belirgin artış olur. Bu nedenle hamilelik sırasında böbrek üstü bezi hastalıklarının tanısı zordur. Neyse ki nadir görülen hastalıklardır. Bu hastalıklar mutlaka Kadın-Doğum uzmanı ve Endokrinolog tarafından beraberce takip/tedavi edilmelidir.
- Gebelikte Cushing Hastalığı klinik olarak gebelikte zor ayırt edilir. Kilo artışı, karında mor renkli çatlaklar, kolay berelenme, tansiyon ve şeker yüksekliği şüphelendirebilir. Tanıda en güvenilir test 24 saatlik idrarda serbest kortizol testidir. Ayrıca kortizol hormonunun ritmik salınımı bozulmuş olduğu için gece yarısı bakılan tükürük veya kan kortizol düzeyi de yardımcıdır. Anne ve bebek açısından ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Erken doğum riski yüksektir. Ayrıca annede hipertansiyon ve gebelik diyabeti, bebekte ise prematürite ve gelişme geriliği gözlenebilir. Görüntüleme gereklyse ilaç verilmeden MR çekilebilir. İlaç tedavisi açısından Metyrapone en sık kullanılan ilaçtır ama cerrahi öncelikle tercih edilen tedavi şeklidir. Cerrahi için en uygun zaman gebelikte 2. trimester denilen 3.-6. ay arasındır. Cerrahi için doğum sonrası da beklenebilir.
- Gebelikte Aldosteron yüksekliği çok nadirdir. Kontrolsüz hipertansiyon ve potasyum düşüklüğü dikkat çekicidir. Tanıda plazma aldosteron düzeyi ve renin aktivitesinin oranına bakılır. Yüksek tespit edilirse görüntüleme (adrenal MR) yapılabilir. Ancak gebelikteki bazı koruyucu mekanizmalar nedeniyle tanı gebelikten önce veya sonra konur. Tanı konarsa anne ve bebek açısından ölümcül komplikasyonlara yol açabileceği için tedavi agresif yapılmalıdır. Cerrahiye gerek görülürse 2. trimester en uygun zamandır. İlaç tedavisi ile takip uygun görülürse gebelikte kullanımı önerilen anti-hipertansif ilaçlar ile tansiyon kontrol altına alınabilir.

HASTAYA NOTLAR (Devamı)

- Gebelikte Feokromasitoma da çok nadir gözlenir. İlk 3 ayda düşük riski yüksektir. Anne ve bebek açısından ölüm oranı %50 civarındadır. Baş ağrısı, solukluk, çarpıntı, terleme, hipertansiyon ve pre-eklempsi (ödem ve idrarda artmış protein atılımı) ile ortaya çıkabilir. Bulguların 20. haftadan önce gelişmesi feokromasitoma açısından şüphe uyandırır. Tanı için 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin düzeylerine bakılması gerekir. Tedavide öncelikle cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi öncesinde uygun tedavilerle hazırlık yapılması şarttır.
- Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) gebelik öncesinde tanı konulan bir hastalık olup genellikle gebe kalıncadan önce veya hemen gebelik tanısı ile beraber tedavi planlanır. Gebelik sırasında Hidrokortizon tedavisi tercih edilir. Eğer bebeğin cinsiyeti ve hastalık taşıyıcılığı açısından analizleri erken dönemde yapılabilirse; KAH taşıyan kız bebeklerin takibinde Dexametazon tedavisi önerilmektedir. Genellikle bu hastalarda gebelik sorunsuz şekilde devam eder. Takipte nadiren adrenal yetmezlik krizi gelişirse de gebelik öncesinde hastaların ilaç dozunu ayarlama konusunda bilgilendirilmesi yeterli olur.
- Adrenal yetmezlik de nadir bir durum olup genellikle tanı gebelik öncesi ya da sonrasında konmaktadır. Hastada halsizlik, şiddetli kusma atakları, tansiyon düşüklüğü, deri renginde koyulaşma (özellikle güneş gören yerlerde, cilt katlantı bölgelerinde ve diş etlerinde) gibi şikayetler gelişebilir. Tanıda sabah kortizolünün düşük bulunması veya şüpheli durumlarda ACTH uyarı testi ile tanının kesinleştirilmesi gerekebilir. Tedavide en uygun ilaç Hidrokortizon içerikli ilaçlardır. Tedavi dozu takip eden endokrinolog tarafından her trimester için ayrı düzenlenmelidir. Doğum sırasında ilaç dozunun yüksek doza çıkarılması veya damardan verilmesi gerekir.
- KAH ve adrenal yetmezlik tanısı konmuş olan hastalarda gebelik sırasında enfeksiyon, yüksek ateş, ciddi bulantı-kusma durumlarında kullanmakta oldukları ilacın dozunu 2 katına çıkarmaları, daimi olarak yanlarında hastalık tanısının yazılı olduğu bir bileklik ya da kimlik kartı taşımaları, doktorunun iletişim bilgilerinin bulundurulması, birlikte yaşayan kişilerin acil durumlarda müdahale edebilecek şekilde eğitim almış olması önemlidir. Bu hastaların evlerinde acil durumlar için gerekli ilaçların bulundurulması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2011;25:875–84.
2. Adrenal disease in pregnancy. Lekarev O, New MI. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2011;25:959–73.
3. Endocrine Society Guideline for Congenital Adrenal Hyperplasia 2010.
4. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. Lenders JW. European Journal of Endocrinology 2012;166:143–50.
5. Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. Hypertension 2012;59:18–9.
6. Hyperaldosteronism in pregnancy. Genevieve Escher. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease 2009;3(2):123–32.
7. Renin and Aldosterone in human reproduction. M. B. Vallotton. http://www.gfmer.ch/Books/Reproductive_health/Renin_and_aldosterone_in_human_reproduction.html

8. Suri D, Moran J, Hibbard JU et al. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:3866–3872.
9. Kamoun M, Mnif MF, Charfi N et al. Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. *Am J Med Sci* 2014;347(1):64–73.
10. Dantos DR, Barbisan CC, Marcellini C, Santos RM. Pheochromocytoma and pregnancy: A case report and review. *J Bras Nefrol* 2015;37(4):496–500.
11. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy. *Endocr Pract* 2015.
12. Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R. Management of adrenal tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(2):381–97.
13. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY, Elston MS. Paraganglioma in pregnancy: A case series and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):3202–9.
14. Nassi R, Ladu C, Vezzosi C, Mannelli M. Cushing's syndrome in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):102–4.
15. Martinez Garcia R, Martinez Perez A, Domingo Del Pozo C, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the main stay treatment. *J Endocrinol Invest* 2015.
16. Wang W, Yuan F, Xu D. Cushing's syndrome during pregnancy caused by adrenal cortical adenoma: a case report and literature review. *Front Med* 2015;9(3):380–3.
17. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(4):259–62.

CİNSEL KİMLİK BOZUKLUKLARI ve TRANSEKSÜALİZM

Tanım

Cinsel kimlik bireyin kendi bedeni ve kimliğini belli bir cinsiyet içinde algılayışı, kabullenışıdır. Yani kişinin kendini erkek, kız, cinsiyetsiz ya da iki cinsiyetli olarak algılamasıdır. Cinsel kimlik gelişimi, doğumla başlayan, süt çocukluğu ve çocukluk dönemlerinde ebeveynleri, akranları ve çevreleriyle olan ilişkileriyle yetişkinliğe kadar devam eden bir süreçtir (1).

Cinsel kimlik bozukluğu psikiyatrik bir tanımdır; günümüzde geçerli olan psikiyatrik tanımlar sınıflama sisteminde (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV ve V: DSM IV ve DSM V) yer almaktadır (1,2). DSM IV’de “Cinsel Kimlik Bozukluğu” olarak tanımlanmış, kişinin kendisini karşı cinse ait hissetmesi olarak açıklanmaktadır. Bu his sürekli ve çok güçlüdür. Kişi toplum içinde cinsiyetinin gerektirdiği cinsel rolü kendisine uygun görmediği için gerçekleştiremez, sahip olduğu cinsiyet ve bedenden kurtulma isteğiyle sürekli acı çekebilir. Bu durum DSM-V’de “Gender dysphoria: cinsiyetinden rahatsız olma”durumu olarak yeniden tanımlanmıştır.

Transseksüel kişi kendisini karşı cinse ait olarak hisseder, toplumun kendisini böyle kabul etmesini ister. Biyolojik olarak erkek olan ama kadın olarak yaşamak isteyen transseksüeller (E→K) ve biyolojik olarak kadın olup erkek olarak yaşamak isteyen transseksüeller (K→E) vardır (3,4).

Tarihçe

Bu durum 20 yy başlarında erkek ve kadınlarda “yanlış bedene hapsolme” gerekçesiyle sosyal bir uyanış, ve 1907’de Harry Benjamin ve Magnus Hirschfeld’in sorunlarına çare arayan olgulara tıbbi yaklaşımda bulunmalarıyla dikkati çekmiştir.

1923’de Hirschfeld kişinin cerrahi tedaviyle kendini hissettiği cinsiyete uygun yaşam sürebilmesi, “transseksüalizm” tanımını ortaya konmuştur.

Bu alanda ilk kez 1979’da kurulan dernek (The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association diğer bilinen adıyla World Professional Association of Transgender Health: WPATH) cinsel kimlik bozukluklarına ait takip ve tedavi standartlarını yine ilk kez 1979’da yayınlamıştır. 2009 yılında Avrupa Endokrinoloji Derneği, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği, Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği ve WPATH transseksüel kişilerde endokrin tedavi konusunda bir kılavuz yayınlamışlardır (3,4).

Etyoloji

Prenatal androjenlere maruz kalanlarda cinsel kimliğin erkek yönünde gelişebileceği öne sürülmüştür. Ancak 46XX olup prenatal androjenlere maruz kalan kızlarda erkeksi davranış görülse de sahip oldukları cinsiyetten dolayı huzursuzluk yoktur. Cinsel kimlik bozukluğu olan ve olmayanlar arasında hormon düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. K→E transseksüellerde hipe- androjemiyle seyreden polikistik over sendromunun daha sık görüldüğüne dair az sayıda yayın vardır (5,6). Özetle biyolojik değerlendirmelerde cinsel kimlik bozukluğuna neden olabilecek tatisminkar bir sonuç elde edilmemiş, CKB psikiyatrik bir tanı halini almıştır.

Sıklık

Batı dünyasında transseksüel erişkinlerde erkek: kadın oranı orijinal cinsiyetlerine göre 3:1'dir. Çocukluk döneminde puberteye kadar erkeklerde daha sık görülebilir. Puberte öncesi CKB tanısı alan çocukların pubertede %75-80 düzelebileceği, adolesan dönemde transseksüel olma taleplerinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (3). Adolesan dönemde erkek: kadın oranı 1:1 olarak bildirilmiştir, erişkin dönemde erkek:kadın oranının artması geç ortaya çıkan cinsel kimlik bozukluklarının erkeklerde daha sık görülmesiyle açıklanmıştır (4). Türkiye'de CKB tanısı alan olgulara ait az sayıda yayın mevcuttur (7), sıklığı konusunda kesin veri yoktur.

Tanı ve Tedavi Süreci

Cinsel kimlik bozukluklarının tanı ve tedavi süreci psikiyatri, endokrinoloji ve cerrahi bölümlerini içine alan bir ekip çalışmasını gerektirir.

1. Tanı amaçlı değerlendirme ve 2. Psikoterapi

CKB psikiyatrik problemlerle birlikte ortaya çıkabilir bu nedenle olguların ebeveynleriyle birlikte genel ve psikososyal gelişimleri, güncel durumları psikiyatri uzmanları tarafından değerlendirilmeli ve tanıları DSM-IV-TR veya ICD-10 kriterlerine göre konulmalıdır. Tanı konduktan sonra olgulara cinsiyet değişiminden dolayı karşılaşılabileceği kısıtlamalar, tedavilerden gerçekçi olmayan sonuçların beklenmemesi gereği, tedavinin olası istenmeyen sonuçları anlatılmalıdır. Kişide saptanan bir psikopatoloji varsa öncelikle bu tedavi edilmelidir.

3. Gerçek yaşam deneyimi (GYD)

GYD, bireyin, hormonal ve geri dönüşümsüz fiziksel tedaviler başlamadan önce, tercih ettiği

cinsel kimliğe uygun olan cinsel rolü yaşamasıdır. Süre 12 ay olarak önerilmektedir. GYD bireyin niyetini, tercih ettiği cinsiyete uyumlu fonksiyon görme kapasitesini sınamak için önemlidir. Bu deneyim süreci hem tanıyı koyan psikiyatri uzmanı hem de hormonal tedaviyi verecek olan endokrin uzmanına rehber olur.

4. Hormon tedavisi

Psikiyatri ve endokrinoloji uzmanlarınca GYD süreci sonunda bireyin cinsiyet değişimi için uygun ve hazır olduğuna kanaat getirilirse hormon tedavisi başlanmalıdır. Klinik kanıtlar pubertenin ilk bulgularının ortaya çıkmasından sonra CKB’ın daha güvenilir değerlendirilebileceği yönündedir, bu nedenle hormon tedavisi en erken 16 yaşından büyük adölesanlara başlanabilir. Tedavi öncesi bireye hormon tedavisinin geri dönebilen ve kalıcı etkileri anlatılmalı, fertilité açısından bilgi verilmelidir. Hormon tedavisi adölesan ve erişkinde farklıdır. Erişkinlerde hormon tedavisi en az 3 ay GYD sürecini tamamladıktan sonra veya psikiyatri uzmanınca bireye ilk değerlendirmeyi takiben başlanan psikoterapiden sonra başlanması uygundur.

5. Cerrahi tedavi

Transseksüel kişiler, endokrin geçiş dönemini takip eden süreçte endokrinoloji uzmanı ve psikiyatrist tarafından cerrahi girişim önerildiği takdirde operasyona verilmelidir. Operasyon en az 1 yıllık GYD’ini tamamlamış olan ve bunun en az 3 ayında hormon tedavisi kullanmış olan, 18 yaşından büyüklere önerilebilir. Cerrahi tedavi geri dönülmez değişiklikler oluşturur. 18 yaş sınırı cerrahi girişim için bireyin uygun hale geldiğini ifade eder, cerrahi girişim indikasyonu değildir. Hormonal tedaviyle desteklenen GYD, bireyde yeterli bir sosyal rol değişikliği yapmadıysa, birey hormonal etkiden yeterince tatmin olmadıysa ve cerrahi girişim için kararsız ise birey cerrahi tedavi için sevk edilmemelidir. Cerrahi girişim uygulanmış transseksüel olguların uzun dönem takibinde intihar girişimi ve psikiyatrik morbiditeler daha sık görülebilir, K→E transseksüellerde suç oranı daha fazladır. Cerrahi girişimin sadece biyolojik cinsiyete olan öfkeyi ortadan kaldırdığı ama transseksüalizmin tedavisinde yeterli olmadığını bildirilmiştir (8).

Transseksüel Erişkinlerde Hormon Tedavisi

Hormon tedavisinin iki amacı vardır:

- 1- Bireyde endojen hormon seviyesini azaltmak, dolayısıyla biyolojik cinsiyetine ait sekonder seks karakterlerini geriletmek,
- 2- Bireyin olmak istediği cinsiyetin endojen seks hormonlarını hipogonadal hastalarda uygulandığı gibi uygulamak.

Transseksüel birey eğer cerrahi tedavi istemiyorsa 3 aylık GYD sonrasında hormon tedavisi başlanabilir, takipte herhangi bir komplikasyon saptanmazsa ömür boyu kullanabilir.

Cerrahi tedavi planlanan bireylerde ise 3 aylık GYD sonrasında hormon tedavisi başlanarak en az 12 aylık GYD’ini tamamlamaları istenir. Bu süreç sonunda psikiyatri ve endokrinoloji uzmanları

bireyin cerrahi tedaviye uygunluğunu ve ameliyata kendisini hazır hissedip hissetmediğini değerlendirmelidirler.

Bireylerde endojen seks hormonlarının azalmasına bağlı veya karşı cinsin hormonunu kullanmakla ortaya çıkabilecek durumlar gözden geçirilmelidir (Tablo 1). Hormon tedavisinde transseksüel bireyde hedeflenen hormon düzeyleri o cinsin ait normal fizyolojik düzeylerdir.

Tablo 1. Karşı cinsin hormonunu kullanmaya bağlı ortaya çıkabilecek tıbbi durumlar

E→K Transseksüel: Estrojen

- Çok yüksek riskli durumlar:
Tromboemboli
- Orta-yüksek riskli durumlar:
Makroprolaktinemi
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (transaminazlar normalin 3 katına çıkabilir)
Meme kanseri
Koroner kalp hastalığı
Serebrovasküler hastalık
Şiddetli migren

K→E Transseksüel: Testosteron

- Çok yüksek riskli durumlar:
Meme veya endometrium kanseri
Eritrositoz (Htc>%50)
- Orta-yüksek riskli durumlar:
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (transaminazlar normalin 3 katına çıkabilir)

K→E Transseksüel Bireylerde Hormon Tedavisi

Bu bireylerde maskülinizasyonu uyarmak sekonder seks karakterlerini değiştirmek amacıyla erkek hipogonadizm tedavisindeki genel ilkelere uygun olarak tedavi uygulanır (Tablo 2) (9). Erkeklerdeki normal testosteron düzeyine (320-1000 ng/dl) ulaşmak amacıyla parenteral veya transdermal preparatlar kullanılabilir. Androgen tedavisi hipogonad erkeklerde bilindiği gibi kas kitlesini artırır, yağ dokusunu azaltır, yüzde kıllanma artar, akne, erkek tipi saç dökülmesi ve libido artışı ortaya çıkar. K→E transseksüel bireylerde ise kliteromegali, fertilitede azalma, ses-te kalınlaşma ortaya çıkar ve mensesler kesilir. Eğer mensesler kesilmezse testosteronun yanına progestin veya endometriumun ablasyonu düşünülebilir. Hem mensesleri kesmek hem de estrogeni erkeklerdeki düzeye indirmek için testosteron tedavisinden önce GnRH analogları veya depo medroksiprogesterone uygulanabilir. K→E transseksüel bireylerde androgen replasman tedavisine bağlı mortalite genel toplumdaki kadınlara göre artmamıştır, benzerdir (9-11).

Tablo 2. K→E Transseksüellerde androgen tedavisi

İM enjeksiyon	Testosterone enanthate, cypionate, veya propionate Testosterone undecanoate	100-250 mg 2 haftada bir veya 50-125 mg/hafta Başlangıçta 1000 mg, 6 hafta sonra tekrar, sonra her 12 haftada bir
Transdermal	Testosterone gel %1 Testosterone peç	2.5-10 g/gün 2.5-7.5 mg/gün
Oral	Testosterone undecanoate Methyl testosterone Fluoxymesterone	160-240 mg/gün 25-50 mg mg/gün 2-10 mg/gün

E→K Transseksüel Bireylerde Hormon Tedavisi

Estrogen tedavisi oral, transdermal estrogen veya parenteral estrogen esterleri şeklinde uygulanabilir. Oral tedavide konjuge estrogen, 17 β estradiol veya etinil estradiol seçilebilir. Olgularda antiandrogenler veya GnRH agonistleri endojen testosteron seviyesini azaltmak ve kullanılan estrogen dozunda azalma yaratmak için tercih edilebilir (tablo 3) (9). Yaşlı E→K transseksüel olgularda transdermal veya parenteral tedavi önerilir.

Oral, transdermal ve parenteral 17 β estradiol veya esterlerinin takibinde serum 17 β estradiol düzeyleri ölçülebilir. Konjuge estrogen veya sentetik estrogen kullanımında 17 β estradiol düzeyini ölçümü ile takip yapılamaz. Serum 17 β estradiol düzeyi normal premenapoz kadınlardaki gibi olmalıdır (<200 pg/ml). Serum testosteron düzeyleri ise kadın düzeylerinde olmalıdır (<55-100 ng/dl) ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla ölçülmesi önerilmektedir (9).

Transseksüel kadınlarda venöz tromboemboli ciddi bir komplikasyondur, etinil estradiol kullanımına bağlı olarak ~20 kat daha sık görülür. Kardiovasküler hastalık riski ve ölüm ise etinil estradiol kullanmayı bırakmak istemeyen olgularda ~ 3 kat artmıştır. Bu nedenle özellikle 40 yaşından büyük bireylerde ethinyl estradiol kullanımından kaçınılmalı, diğer doğal veya konjuge estrogen preparatları tercih edilmelidir (9). Transdermal veya düşük doz estradiol ile antiandrojenlerin kombine verilmesi etkin olduğu kadar daha az yan etkilere sahiptir (10,11). Genetik olarak tromboza yatkın olan ailelerde hormon tedavisi öncesi veya tedavi sürecinde trombofili nedenleri araştırılmalıdır. Tedavi sürecinde D-dimer takibi önerilmemektedir. Hormon tedavisinde relatif kontrendikasyonu olan durumlar örneğin sigara, diabetes ve karaciğer hastalığı açısından risk ve yararları değerlendirilmelidir. Sigara içimi sonlandırılmalıdır. E→K transseksüel bireylerde mortalite genel popülasyondaki erkeklere kıyasla %51 daha fazladır, mortalite artışında kardiovasküler hastalık, intihara eğilim, edinsel immun yetmezlik sendromu, bağımlılık yapan madde kullanımı gibi nedenler gözlenmiştir (11).

Tablo 3. E→K Transseksüellerde hormon tedavisi

Estrogen	Oral	17β estradiol Konjuge estrogen Etinil estradiol	2-6 mg/gün 1.25-5 mg/gün 50-100 µg/gün
	Transdermal	17β estradiol peç 17β estradiol jel % 0.1	100-400 µg haftada 2 kez 1g/gün
	İM enjeksiyon	Estradiol valerate, cypionate veya dipropionate	5-20 mg 2 haftada bir veya 2-10 mg/hafta
Antiandrojenler	Oral	Spironolakton Cyproterone acetate Finasteride	100-200 mg/gün 50-100 mg/gün 5 mg/gün
GnRH Agonistleri	SC enjeksiyon	Leuprolide acetate Buserelin acetate Goserelin acetate	1.88-3.75 mg/ay 3.6 mg/ay veya 10.8 mg 12-13 hafta arayla
	Nazal sprey	Buserelin acetate Nafarelin acetate	900 µg/gün 400 µg/gün

Transseksüel Bireylerde Klinik İzlem

Bireyler ilk yıl yani endokrin geçiş döneminde 3 ayda bir, sonra yılda 1-2 kez değerlendirilmelidir. Vücut ağırlığı, kan basıncı, fizik muayene, risk faktörlerine ait sorgulama, diğer kullandığı ilaçlar, tam kan sayımı, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz ve lipid metabolizması değerlendirilir (Tablo 4-5).

Tablo 4. Estrogen kullanan E→K transseksüel bireylerin takibi

1. İlk yıl her 2-3 ayda bir, sonra yılda 1-2 kez feminizasyon bulguları ve yan etki gelişimi açısından değerlendirilmeli
2. Testosteron ve estradiol her 3 ayda bir ölçülmeli
 - Serum testosteron düzeyi <55 ng/dl olmalı
 - Serum estradiol düzeyi sağlıklı genç kadınlardakinden yüksek olmamalı (ideali <200 pg/dl)
 - Estrogen dozu serum estrogen düzeyinin ölçümüne göre ayarlanmalı
3. Spironolakton verilenlerde ilk yıl serum elektrolitleri (potasyum) 2-3 ayda bir ölçülmeli
4. Rutin kanser taraması (meme, kolon, prostat)
5. Osteoporoz risk faktörü varsa kemik mineral dansitesi çekilmeli, risk faktörü olmayanlarda ve hormon tedavisine uyumsuz olanlarda 60 yaşında osteoporoz taraması yapılmalıdır

Tablo 5. Testosteron kullanan K→E transseksüel bireylerin takibi

1. İlk yıl her 2-3 ayda bir, sonra yılda 1-2 kez uygun virilizasyon bulguları ve yan etki gelişimi açısından değerlendirilmeli
2. Her 2-3 ayda bir serum testosteronu sağlıklı erkeklerdeki düzeye gelene kadar ölçülmeli
 - Testosteron enanthate/cypionate enjeksiyonu yapılanlarda serum testosteron düzeyi ortalarında olmalı, >700 ng/dl veya <350 ng/dl ise doz ayarlanmalıdır.
 - Parenteral testosteron undecanoate uygulamasında testosteron bir sonraki enjeksiyondan hemen önce ölçülmeli
 - Transdermal testosteron 1 hafta sonra herhangi bir zamanda ölçülebilir
 - Oral testosteron undecanoate kullanımında, testosteron ölçümü ilacı içtikten 3-5 saat sonra yapılmalıdır
 - Testosteron tedavisinin ilk 3-9 ayında total testosteron yüksek olabilir, serbest testosteron düzeyleri normaldir, bunun nedeni biyolojik kadınlarda SHBG düzeyinin yüksek olmasıdır
3. Testosteron tedavisinin ilk 6 ayında veya 6 aydır uterin kanama olmayana dek estradiol düzeyleri ölçülmelidir, serum estradiol düzeyi <50 pg/ml olmalıdır.
4. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ilk yıl her 2-3 ayda bir, sonra yılda 1-2 kez ölçülmelidir. Vücut ağırlığı, kan basıncı, lipidler, açlık glukoz düzenli olarak ölçülmelidir.
5. Osteoporoz risk faktörü varsa kemik mineral dansitesi çekilmeli, risk faktörü olmayanlarda ve hormon tedavisine uyumsuz olanlarda 60 yaşında osteoporoz taraması yapılmalıdır.
6. Eğer servikal doku varsa yıllık pap-smear yapılmalıdır.
7. Mastektomi yapılmadıysa mamografi takibi yapılmalıdır.
8. Androjenler overlerde androjen reseptörlerini arttırarak over kanser riskini arttırabilir, takip edilmelidir.

Transseksüellerde Cerrahi Tedavi Sürecinde Hormon Tedavisi Nasıl Uygulanmalı

E→K transseksüel olgularda orşiektomi öncesi estrogen tedavisine antiandrojen tedavi eklenir. Testosteron sentezini inhibe etmek ve androjen etkisini bloke etmek için cyproteron acetate 100 mg/gün ve spironolakton 100-200 mg/gün eklenebilir. Operasyon öncesi etinil estradiol kullanıyorsa diğer estrogen preparatlarına geçilir. Operasyon sonrası antiandrojenler kesilir, etinil estradiol 50 µg/gün doza inilir veya transdermal veya diğer estrogen preparatlarına geçilebilir.

K→E transseksüel olgularda cerrahi öncesi testosteron 250 mg, 2 haftada bir, İM uygulanabilir, cerrahi sonrasında aynı doz 3 haftada bir İM uygulanır. Histerektomi yapılana kadar uterin kanama devam ederse progestin tedavisi eklenebilir.

Transseksüel olgular cerrahi sonrasında endokrinoloji uzmanlarınca takip edilmelidir. Gonadektomi yapılanlarda kronik hormon eksikliği ortaya çıkar, bu nedenle olguların takip ve tedavisi yaşam boyu devam eder.

HASTAYA NOTLAR

- Olgular tanı ve tedavi sürecinde psikiyatri, endokrinoloji ve cerrahi birimlerini içine alan bir ekip tarafından değerlendirilecektir.
- Transseksüel olgularda hormon tedavisi esnasında bedeninde ve üreme yeteneğinde geriye dönebilen değişiklikler olacaktır. Cerrahi girişim uygulandığında ise geri dönülmez değişiklikler olacaktır.
- Cerrahi girişimi reddedenlerde hormon tedavisi uygulanabilir ancak mutlaka endokrinoloji uzmanı kontrolünde yürütülmesi gerekmektedir.
- Olgular ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra yılda 1-2 kez kontrole gelmelidirler.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington, DC: Author.
2. American Psychological Association. (2015). Guidelines for Psychological Practice with Transgender and Gender Nonconforming People (<http://www.apa.org/practice/guidelines/transgender.pdf>).
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA et al. Endocrine Treatment of Transsexual Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9):3132-54.
4. Gooren LJ. Care of transsexual persons. N Engl J Med 2011; 364(13):1251-7.
5. Bosinski HAG, Peter M, Bonatz G et al. A higher rate of hyperandrogenic disorders in female-to-male transsexuals. Psychoneuroendocrinology 1997; 22(5):361-80.
6. Baba T, Endo T, Ikeda K et al. Distinctive features of female-to-male transsexualism and prevalence of gender identity disorders in Japan. J Sex Med 2011; 8(6): 1686-93.
7. Kocabaş A, Yılmaz C, Örnek T. Kleinfelter sendromuna bağlı bir transseksüalizm vakası. Türk Endokrinoloji Yıllığı 1979-1980. S 194-8.
8. Dheine C, Lichtenstein P, Boman M et al. Long-term follow-up of transsexual persons undergoing sex reassignment surgery: cohort study in Sweden. PloS One 2011; 6(2): e 16885.
9. Nakatsuka M. Endocrine treatment of transsexuals: assessment of cardiovascular risk factors. Expert Rev Endocrinol Metab 2010; 5(3): 319-22.
10. Meriggiola MC, Berra M. Long-term cross-sex hormone treatment is safe in transsexual subjects. Asian Journal of Andrology 2012; 14: 813-4.
11. Asscherman H, Giltay EJ, Megens JAJ et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. European Journal of Endocrinology 2011; 164: 635-42.

ENDOKRİN ENGELLEYİCİLER ve ADRENAL-GONAD ETKİLEŞİMİ

Giriş ve Genel Bilgiler

Endüstrileşmenin kaçınılmaz sonucu olarak gündelik hayatımızın her alanına girmiş olan endüstriyel çözücüler ve yan ürünleri; endokrin engelleyiciler (EE) olarak adlandırılmaktadır. Endokrin engelleyici, hormonal sistemin herhangi basamaklarıyla etkileşime geçebilen eksojen bir kimyasal ya da kimyasallar karışımıdır. Poliklorine bifeniller ve Polibromine bifeniller, Plastikleştiriciler; Fitalatlar, Dioksinler, Plastikler; Bisfenol A, Pestisitler; Metoksiklor, Klorpirifos, Diklorodifeniltrikloroetan, Fungisitler; Vinklozolin, iyi bilinen endokrin engelleyicilerdendir. Perfluorooktanoik asit (PFOA), antibakteriyel ajan; triclosan, paraben daha az bilinmektedir. Bunlar, üreme ve gelişimsel süreçlerin dengesi için gerekli hormonların üretim, salgı, transport, metabolizma, reseptör bağlanma fonksiyonu ve uzaklaştırılma süreci ile etkileşime geçebilen dış ajanlardır. Östrojen reseptörü (ER), androjen reseptörü (AR), progesteron reseptörü, tiroid hormon reseptörü (TR) gibi nükleer reseptörler, PPAR-gamma reseptörleri, dopamin, norepinefrin, serotonin gibi steroid yapıda olmayan reseptörler, aril hidrokarbon reseptör (ARh) gibi orfan reseptörlere bağlanabilirler. Epigenetik etki ile; DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi fonksiyonları düzenleyen genlerin ifadesini bozarak, görev yapabilirler. Küçük moleküler kütleli ajanlardır (1000 Dalton kadar), genelde bir fenol halkası içerirler ve bu nedenle doğal steroid hormonları taklit edebilir ve steroid hormon reseptörlerine agonist ya da antagonist olarak bağlanabilirler. Lipofilik oldukları için adipöz dokuda birikirler ve bu ajanlara bağışık hiçbir organizma bulunmamaktadır. Yarı ömürleri ve kalıcılıkları genetik polimorfizmden etkilenebilir ve dolayısı ile bireysel farklılıklar gösterebilirler. İnsandaki bozuklukların genelde düşük dozdaki EE'in karışımlarına uzun dönem maruziyetle geliştiği ileri sürülmektedir.

Doğal ya da sentetik olsun bir endokrin engelleyici ajan, organizmanın çevre ile ilişkisini veya çevreye olan yanıtını sağlayan hormonal veya homeostatik sistemleri değiştirebilir. Kadın ve erkek üreme sistemi, meme ve prostat kanseri gelişimi, nöroendokrinoloji, tiroid bezi, metabolizma, obezite ve kardiyovasküler endokrinoloji üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Çalışmalar, her reseptörün, dokunun veya organın endokrin bozuculara karşı olan hassasiyetinin aynı olmadığını göstermektedir.

Endokrin engelleyicilerle ilgili kontrollü çalışma yapmak aşağıda sıralanan nitelikleri nedeni ile pek mümkün değildir:

1. **“Erişkin hastalıkların fetal gelişimsel dayanakları” kavramı:** Anne karnındaki dönem ve doğum sonrası iki yaşa kadar olan dönem, organizmanın dış etkenlere karşı en hassas olduğu zaman dilimidir. Bu dönemde EE'lere maruziyet, temel yapılanmayı bozabilir ve fonksiyon bozukluğu ileri yaşamda aşikar hale gelebilir.
2. **Maruziyet ile ortaya çıkış arasındaki zaman:** Maruziyet sonrası etkinin ortaya çıkması için genellikle on yıllarca sürebilen sessiz bir dönem geçmektedir. Örneğin, infertilite

oluşturabilecek bir EE'ye intrauterin maruziyetin etkisi, ancak fertil dönemde fark edilecektir. Bu konuda, literatürdeki en tipik örnek; gebeliklerinde düşüğü önlemek için dietilstilbesterol (DES) verilmiş olan annelerin kız çocuklarında erişkin yaşlarda vajinal adenokarsinom görülme sıklığının artmış olmasıdır. Anne karnında etkilenen bu bireylerde meme kanseri ve reproduktif anomaliler de daha çok saptanabilmektedir.

3. Organizma genellikle birden fazla EE'ye aynı anda maruz kalır ve farklı EE'ler birlikte aditif veya sinerjistik etki edebilirler.
4. Endokrin engelleyicilerin doz yanıt dinamikleri için eşik bir değer yoktur. Çok düşük dozlarda kronik maruziyetleri bile, önemli endokrinolojik ve reproduktif sorunlar yaratabilir. Bu durum, karşılaşma söz konusu olduğunda risk belirlenmesini olanaksız hale getirmektedir.
5. Endokrin engelleyicilerin etkileri, DNA sekansları üzerinde oluşturabildikleri mutasyonlarla, bazen de epigenetik etki ile; DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi, nesiller boyu aktarılabilir. Bireylerin duyarlılıkları farklı düzeylerde olabilir.

Tablo 1. Sık karşılaştığımız Endokrin Engelleyiciler

Endokrin engelleyici	Kullanım alanları
Poliklorine bifeniller (PCB) Polibromine bifeniller (PBB)	Elektronik eşyalar, Kayganlaştırıcılar, Boyalar
Fitalatlar	Oyuncaklar, parfümler, deterjanlar, kişisel bakım ürünleri
Dioksinler	Endüstriyel yan ürünler
Bisfenol A (BPA)	Plastik, termal kağıtlar (örneğin alışveriş fişi), epoksi reçine
DDT, Klorpirifos, Klordan	Pestisitler (İnsektisitler)
Vinklozolin	Fungisit
Atrazin	Herbisit
Dietilstilbesterol (DES)	Sentetik hormon; Farmasötik ajan
Genistein ve kumestrol	Fitoöstrojenler; bitkisel gıdalar

Kullanım alanları

Poliklorine bifeniller (PCB) ve Polibromine bifeniller (PBB): Özellikle elektronik eşyalarda alev almayı önleyici ajan olarak kullanılmakta iken, 1970'lerde östrojenik ve antiandrojenik aktiviteleri nedeni ile yasaklanmışlardır. Doğada kalıcı olmaları sebebi ile Israrlı Organik Kirleticiler (Persistent Organic Pollutants-POPs) olarak da anılırlar. Yasaklanmalarının üzerinden 40 yıl geçmiş olmasına rağmen, halen çevremizde bol miktarda bulunmaktadır. Yağ dokuda birikebilmeleri nedeni ile insan bedeninde de depolanırlar. Öyle ki, Amerikan toplumunda serum PCB düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olduğu bildirilmektedir.

Plastikleştiriciler-Fitalatlar: Plastiği yumuşatmada kullanılan maddelerdir; oyuncaklarda, medikal malzemelerde, vinil-yer kaplama materyallerinde, kozmetiklerde ve ev temizleyici deterjanlarda kokuyu taşıyıcı olarak bulunurlar. Cilt teması ile oral ve inhalasyon yoluyla bulaşabilir-

ler. İnsan idrarı, serumu ve sütünde ölçülebilecek düzeyde fitalat saptanmıştır. Günde ortalama 3–30µg/kg fitalatla karşılaştığımız sanılmaktadır.

Dioksinler: Plastiğin ısıtılması ile içeriğine bulaşırlar, örneğin; plastik bardaklarda servise sunulan sıcak içeceklerle, besin maddelerine ve mikrodalga fırında ısıtılan plastik kaplardaki yiyeceklerle, gibi. Pet şişelerde satılan sulara, güneşin ve sıcaklığın etkisiyle karışırlar. Prenatal dönemde dioksine maruz kalan ratlarda tümör görülme sıklığında genel olarak artış olduğu izlenmiştir. Dioksin kontaminasyonu ile ilgili verilerin büyük çoğunluğu, 1976'da İtalya'da gerçekleşen ve Severoso Kazası olarak anılan çevre felaketine dayanmaktadır. Etkilenmiş bölge insanları yıllarca izlenmiş ve maruziyetten 20 yıl sonra tüm kanserlerde; akciğer kanseri, lenfopoetik neoplaziler, rektum kanseri ve karaciğer kanseri mortalitesinde anlamlı artış saptanmıştır.

Plastikler-Bisfenol A (BPA): Plastik taşıyıcılarda sert plastiğin bir komponentidir. Bilinen betondan iki yüz kat fazla dayanıklılık ve sertlik verebilme özelliği nedeni ile taze betonu eski betona yapıştırmada ve tekne yapımında kullanılan epoksi reçinede bulunur. Gıda paketlenmesinde yoğun olarak kullanılır ve plastik şişelerin içini döşer. Yüksek ısı, fiziksel manipülasyon ve tekrarlayan kullanım ile gıdalara ve suya bulaşır. Östrojen reseptörüne zayıf agonistik etki gösterir. Çok düşük düzeyde ksenoöstrojenler ve BPA, ovaryen östrojenlerle aditif etki sergiler. Yaygın kullanımı nedeni ile BPA'ya maruz kalmamak neredeyse olanaksızdır ve bu nedenle sağlık otoriteleri günlük güvenli karşılaşma düzeyleri belirlemiştir. Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA) günde kilogram başına 50µg BPA'nın üzerine çıkılmamasını önermektedir. Avrupa Gıda Güvenlik Otoritesi ise, geçenlerde bu düzeyi 4µg/kg/güne kadar düşürmüştür.

Pestisitler-Metoksiklor, Klorpirifos, Diklorodifeniltrikloroetan (DDT): Östrojen agonisti ve/veya androjen antagonisti olarak çalışırlar.

Fungisitler-Vinklozolin: Ekim-dikimi yapılan mahsulde bulunabilir. Androjen reseptörüne karşı antagonistik etki göstermektedir.

Herbisitler: Atrazin, Agent Orange Kimyasalları: Atrazin, tarlalarda; özellikle mısır ve şeker kamışı üretiminde, parklarda, golf sahalarında yaygın olarak kullanılır. İçme suları dahil, Amerikan sularında en sık tespit edilen herbisit; atrazin ve metabolitleridir. Erkek kurbağalarda yumurtlamaya neden olacak kadar ileri düzeyde dişi cinsiyet yönünde dönüşüme neden olduğu izlenmiştir. Agent Orange Kimyasalları, Vietnam Savaşı sırasında vahşi ormanları yok etmek için havadan püskürtme yaparak kullanılmış son derece tehlikeli bir herbisit kombinasyonudur ve prostat kanseri gelişimi ile çok yakın ilişkisi bulunmaktadır.

Farmasötikler-Dietilstilbesterol (DES): Düşükleri engelleyici olarak kullanıldığında, kız çocukta erişkin dönemde vajinal adenokarsinom insidansının arttığı gösterilmiştir.

Fitoöstrojenler; genistein ve kumestrol: İnsan ve hayvan gıdalarında bulunabilen doğal endokrin engelleyicilerdir. Zayıf östrojenik aktiviteli bu ajanlar, soya bazlı mamalarda yüksek oranda bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, soya-bazlı mamalarla beslenen bebeklerin idrarında, inek sütü ile beslenen bebeklere göre 500 kat daha fazla fitoöstrojen bulunmuştur.

Erkek seksüel farklılaşması androjen bağımlı, kadın farklılaşması ise çoğunlukla östrojen ve androjenlerden bağımsız gerçekleştiği için EE'lere bağlı olarak her iki cinsiyette gözlenen bozuklukların genellikle östrojen etkilerini taklit etmesi ve anti-androjen etki göstermesi beklenir.

Fitoöstrojenler, pestisitler, fungusitler, PCB'ler gibi endokrin engelleyicilere erken dönem maruziyet beyin seksüel farklılaşmasını etkileyebilir, reproduktif fizyoloji ve seksüel davranış paternini değiştirebilir. Anne karnında veya doğum sonrası erken dönemde düşük dozlarda soya veya PCB maruziyetinin dişi ratların çiftleşme davranışını etkilemesi buna örnek olarak gösterilebilir. Nöro-endokrin hipotalamus üzerine etkiyerek, EE'ler her iki cinsiyette puberte zamanını etkileyebilir.

Endokrin Engelleyiciler ve Erkek Adrenal-Gonad Etkileşimi

Erkek; oligospermi, kriptorşidizm, hipospadias ve testiküler germ hücreli karsinoma kadar uzanan tablo testiküler disgenezi sendromu (TDS) olarak anılmaktadır. Bu sendromun, sekonder androjen eksikliği ve bozuk prenatal testiküler gelişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Endokrin engelleyicileri TDS ile ilişkilendiren veriler, etik sebeplerle dolaylıdır. Genellikle ya hayvan çalışmalarına, ya da epidemiyolojik gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Örneğin, fetal fetal maruziyeti ile hayvan çalışmalarında TDS benzeri bir tablonun olduğu, erkek bebek hayvanların anogenital uzaklıklarının azaldığı görülmüştür. Bu gözlem, epidemiyolojik bir çalışmada insanlar üzerinde de doğrulanmıştır. Pubertal fetal maruziyetinin farklılaşmış testis histolojisi, düşük serum testosteron ve yüksek LH düzeylerine neden olarak gecikmiş puberteye neden olduğu gözlenmiştir.

Kötü semen kalitesi testiküler disgenezi sendromunun klinik olarak en sık gözlenen bulgusudur. Bu bilgiye dayanarak, oligospermi sorunu olan bir olgunun artmış testiküler karsinom riski bulunduğunda akıldan tutulmalıdır.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid kötü huylu oluşumdur ve gelişiminde steroidler etkilidir. Prostat dokusunda östrojen reseptörleri bulunmaktadır ve androjenlere ek olarak, östrojenlerin de benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinde etkili olduğu öngörülmektedir. Prostat kanseri ile EE maruziyeti arasındaki ilişkiye işaret eden yayın sayısı giderek artmaktadır. Bazı pestisitler, Agent Orange kimyasalları/dioksin, alkilfenollere maruziyetle prostat kanseri görülme sıklığı ve mortalitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Agent Orange kimyasallarına yüksek oranda maruz kalmış askerlerde, prostat kanseri riskinin 2.3–6.0 kat artmış olduğu saptanmıştır. Bu bireylerde kanser daha erken yaşlarda izlenmiş ve daha saldırgan bir seyir göstermiştir. İntrauterin DES'e maruz kalmış insan erkek bebeklerde geri-dönüştürümlü prostat skuamöz metaplazisi izlenmiştir. Prostat kanserli erkeklerde doku düzeyinde PCB konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.

Endokrin Engelleyiciler ve Kadın Adrenal-Gonad Etkileşimi

Kadın üreme sisteminde farklı zamanlarda maruz kalan iç ve dış faktörler, farklı önemli sorunlara neden olabilir. Bunlar; puberte prekoks, polikistik over sendromu (PKOS), anöploidi, prematür ovaryan yetmezlik, üreme yolları anomalileri, uterin fibroidler, endometriozis, ektopik gebelik, vajinal adenokarsinoma kadar uzanabilir. Prenatal ve postnatal dönemde, EE'lere maruziyetle, ovaryan gelişim ve folliküler oluşumda etkilenme, ovaryan ağırlık azalması, folliküler

büyüme, atrezi ve/veya apopitozda artma, ovaryan steriod üretiminde ve mayoz bölünmede bozulma gibi ovaryen fonksiyonların etkilendiği gösterilmiştir.

Özellikle son 5 yılda yapılan çalışmaların sonuçları şöyle sıralanabilir: Metoksiklor ve TCDD (dioksinin en toksik formudur), germ hücrelerini ve follikül oluşumunu etkileyerek over gelişimini bozabilir. Hayvan modellerinde, pestisit ve plastikleştiricilerin doğum sonrası over yapısı ve fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar, over ağırlığını azaltmış, follikül büyümesini önlemiş ve atrezi ve/veya apopitozunu artırmıştır. İnsan ve hayvan modellerinde pestisitler, fitatlar ve BPA'nın ovaryen steroid üretimini bozduğu gösterilmiştir. Sonuçlar her zaman için öngörülebilir olmamakla birlikte, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar EE'lerin uterus, vajina, over ve ön hipofiz yapısını ve yapılanmasını olumsuz olarak etkileyebilmektedir.

Normal siklusun bozulması, hiperfonksiyone teka hücreleri ve görece olarak hipofonksiyone granüloza hücreleri ile karakterize PKOS, doğurganlık dönemindeki kadınların %6–7'sini etkileyen bir bozukluktur. Azalmış fertilité ve artmış kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) riskiyle birliktedir.

Sendroma yatkınlık yaratan pek çok gen tanımlanmış olmakla birlikte, dişi fetusun anne karınında maruz kaldığı EE'lerin de etyolojide yeri olabileceğinden bahsedilmektedir. Doğum öncesi yüksek düzeyde testosteron maruziyeti, hayvanlarda PKOS yönünde fetal programlanmaya; anovuluar infertilite, aşırı LH salgısı, artmış endojen testosteron düzeyleri, santral adipozite, insülin direnci ve ovaryan hiperandrojenizm gibi, neden olmuştur. Bir insan çalışmasında, etkilenen kadınların serum BPA düzeyleri, obezite derecesinden bağımsız olarak PKOS olmayan kadınlardan yüksek bulunmuştur.

Ektopik gebelik, erken eylem, menstrüel düzensizlik, erken menopoza, düşük ve infertilite EE'lerin sebep olabileceği diğer durumlardandır. Serum perflorokarbon düzeyleri yüksek olan kadınların, diğer etkiyebilecek olumsuz faktörlerden bağımsız olarak daha erken menopoza girdiği gözlenmiştir. İntrauterin DES maruziyeti de erken menopoza yaşı ile ilişkilendirilmiştir. Dişi bebekte DES, T şeklinde uterus, oviduktal anatomik bozukluklar, anormal servikal anatomi, vaginal adenokarsinoma neden olabilir.

Bisfenol A meme kanseri ile ilişkilendirilmiş önemli bir EE'dir. Hayvan çalışmalarında, fetal Bisfenol A maruziyeti ile meme dokusunda duktal gelişime yataklık edecek yağ yastıklarının maturasyonunun ilerlediği ve fibröz kollajen yapının değiştiği gözlenmiştir. Ergen ve erişkin hayvanlarda prekaneröz lezyonların arttığı ve lezyonların proliferasyon hızlarının ve ER sayılarının fazla olduğu izlenmiştir. Böylece, kanserojen ajanların düşük dozları ile bile bu deneklerde kansere neden olmuştur.

Soya, Asya toplumlarında ilk çocukluk çağından itibaren, Kafkas halklarında ise, genellikle erişkin dönemde tüketilmeye başlanan bir gıda kaynağıdır. Östrojen reseptörü (+) meme kanseri hastalarında soya tüketiminin güvenliği konusu tartışmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında, deneysel olarak meme kanseri oluşturulmuş ratlarda, meme kanseri gelişiminden çok önce, infantil dönemden itibaren başlamış genistein tüketiminin, meme dokusunun tamoksifene olan yanıtını artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan çıkarılan sonuç; eğer kişinin meme kanserine yakalandığında soya tüketme alışkanlığı zaten var ise, maruziyetin yasaklanması gerekemeyebilir olmuştur.

Altta yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, EE maruziyetinin insanlarda erkek bebek doğumlarında azalmaya neden olabileceğinden bahsedilmektedir.

Endokrin engelleyicilerin adrenal gland üzerine olan etkilerini inceleyen sınırlı sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Bisfenol A'ya maruz kalan sıçanlarda adrenal ağırlığının arttığı ve stres yanıtının bozulduğu gösterilmiştir. Israrlı Organik Kirleticiler (POPs) de adrenal bez yapısını ve fonksiyonlarını etkileyebilir. Kirliliğin yoğun olduğu Baltık Denizi'nde yaşayan canlılarda yaygın adrenokortikal hiperplazi ve Cushing benzeri değişiklikler saptanması bu duruma örnek olarak verilebilir. İntrauterin hayatta fetal fetalat maruziyetiyle, erkek rat adrenal dokularında, major steroid hormonların sentezinde kalıcı azalmalar olduğu gösterilmiştir. Peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) ve kolesterol biyosentez yolları, fetalata karşı en hassas hedefler olarak bulunmuştur.

Solunan kirli hava ince ve kaba partiküller içerir. Yapılan bir insan çalışmasında, aerodinamik çapı 2.5 µm ve altında olan partiküllerin solunmasıyla hipotalamopituitar-adrenal ve sempatoadrenomedüller aksları uyarıldığı görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde kortizol, kortizon, epinefrin ve norepinefrin üretiminin arttığı izlenmiştir.

Bir ajanın EE olup olmadığının tespiti konusunda yapılması gereken incelemeler, yukarıda bahsedilmiş olan belirsizlikler ve kısıtlılıklar nedeni ile halen tüm dünyada tartışmalıdır. Endokrin engelleyici ajan olarak tanımlanmış olan maddelerin rutinde tanınması amaçla ölçülmesi de aynı gerekçelerle mümkün görünmemektedir. Çevre felaketleri bu konuda önemli gözlem ve laboratuvar ortamı oluşturmaya devam etmektedir. Bireysel çabalarla bu ajanlardan tamamen korunmak, uzun ömürlü olmaları, doğaya, olayı ile besin zincirine katılmaları sebebi mümkün görünmemektedir.

Toplumun sağlığını gözetken projelere gerekli finansman ve lojistik desteği sağlayacak siyasi otoriteye çok önemli görevler düşmektedir. Toplumun farkındalığını artırmak ise, hekimlerin ödevidir.

Tablo. 3. İyi bilinen endokrin engelleyicilerin erkek dişi ve reproduktif sistemi üzerine etkileri

AJAN		Hayvanlarda ve epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen etkiler
Vinklozolin	Erkek	Hipospadias Kriptoorşidizm Testis ağırlığında azalma ve yapılanmasında bozulma Gecikmiş puberte Prostatta glandular atrofi ve kronik inflamasyon Sperm üretiminde azalma ve sperm morfolojisinde değişme
	Dişi	Ratlarda; farklı sistem tümörlerinde artma
DES	Erkek	Sterilite Epididimal kistler Kriptoorşidizm Hipospadias Mikropenis Testis ağırlığında azalma ve yapılanmasında bozulma Aksesuar seks organlarında inflamasyon Spermatogonia sayısında azalma Testosteron düzeylerinde azalma
	Dişi	Germ hücre sayısında azalma Oosit sayısında azalma Fibroid riskinde artma Erken menoz Endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma T şeklinde uterus-oviduktal anatomik bozukluklar Anormal servikal anatomi Vaginal adenokanseri
DDT DDE	Erkek	Hipospadias Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Mikropenis Testis yapılanmasına bozulma Testosteron düzeylerinde azalma Fertilitede azalma
	Dişi	Puberte prekoks Düşük riskinde artma <15 yaş; Meme kanseri riskinde artma
Fitalatlar	Erkek	Testis ağırlığında azalma Kriptoorşidizm Anorektal uzaklıkta azalma
	Dişi	Verimli oosit sayısında azalma Antral follikül gelişiminde azalma Primordial follikül gelişiminde artma Steroid sentezi ve gen ekspresyonunda değişme Fibroid riskinde artma Doğum sorunlarında artma Doğurganlıkta azalma Endometriozis riskinde artma Erken menoz/ Prematür ovaryen yetmezlik Prematür telarş

Tablo 3. Devamı. İyi bilinen Endokrin Engelleyicilerin Erkek Dişi ve Reprodüktif Sistemi Üzerine Etkileri

AJAN		Hayvanlarda ve epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen etkiler
PCB'ler	Erkek	Mikropenis Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Testis ağırlığında azalma/artma Sperm morfolojisinde bozulma Fertilitede azalma Seksüel olgunlaşmada gecikme
	Dişi	Ratlarda; nöroendokrin ve davranışsal değişiklikler
BPA	Erkek	Sperm sayısında azalma Prostat boyutunda artma Prostat kanseri riskinde artma
	Dişi	Germ hücre sayısında azalma Oosit sayısında azalma Multi-oosit sayısında artma Antral follikül gelişiminde azalma Primordial follikül sayısında azalma Steroid sentezi ve gen ekspresyonunda değişme Uterus ve çevre yapılarında değişme Endometrial proliferasyonda bozulma Fibroid riskinde artma Doğum sorunlarında artma Doğurganlıkta azalma Erken menopo/ Prematür ovaryen yetmezlik
Pestisitler	Erkek	Kriptoorşidizm(?)
	Dişi	Primordial follikül aktivasyonunda artma Over ağırlığında azalma Steroid sentezi ve gen ekspresyonunda değişme Uterus ağırlığında değişme Endometrio/ Endometriozis riskinde artma Doğum sorunlarında artma Doğurganlıkta azalma Erken menopo/ Prematür ovaryen yetmezlik
Dioksin	Erkek	Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Testosteron düzeylerinde azalma Epididimal malformasyonlar
	Dişi	Meme gelişiminde gecikme Meme kanseri riskinde artma

HASTAYA NOTLAR

- Endokrin Engelleyicilerin pek çoğu, endüstride kullanılan sentetik kimyasallardır. Toprak, su ve hatta havaya karışarak yayılırlar. Plazenta ve anne sütü ile bebeğe geçebilirler. Hormon sistemine etkileri ile sağlığımızı olumsuz etkileyebilirler. Gebeler, bebekler, ergenlik öncesi çocuklar özellikle risk grubudur.
- Kadın ve erkek genital bozuklukları, erken veya geç ergenliğe girme, adet düzeni bozuklukları, kısırlık, meme, prostat ve testis kanseri gibi hormon duyarlı kanserlerde artış gibi olumsuzluklara sebep olabilirler.
- İyi bilinen endokrin engelleyiciler aşağıda listelenmiştir:
 - Endüstriyel çözücüler ve yan ürünleri: Poliklorinebifeniller (PCB), dioksinler, plastikleştiriciler; Bisfenol
 - A (BPA), ftalatlar
 - Böcek ilaçları: Metoksiklor, klorpirifos, DDT
 - Mantar ilaçları: Vinklozolin
 - Tarım ilacı-Atrazin (pestisit/herbisitler)
 - Antibiyotik-Triclosan
 - Bazı EE'ler gıdalarda doğal olarak bulunabilir. Örneğin, bir fitoöstrojen olan soya fasulyesinde bulunur. Ancak endokrin sistem üzerine olan olumsuz etkilerini gösterebilmesi için çok yüksek dozda alınması gereklidir.

Endokrin Engelleyicilerden korunmada dikkat edilmesi gerekli noktalar:

- Günlük hayatınızda plastik kullanılarak yapılmış eşyaları kullanmaktan mümkün olduğunca kaçınınız. Özellikle "PC (polikarbonize)" ve "geridönüşüm no7" işaretli plastiklerden uzak durunuz.
- Paketlenmiş hazır gıdalar yerine, organik taze gıda tüketiniz.
- "Atrazinden arındırılmıştır" ibaresi olan içme suları tüketiniz.
- Plastik kap içinde ısıtılmış/ısınmış yiyecek, içecekleri tüketmeyiniz.
- "PVC" rumuzlu ve "geridönüşüm no3" işaretli plastik torbaları kullanmayınız.
- Plastik kapları, teflon tencereleri pişirme ve saklama kabı olarak kullanmayınız.
- Çocuklarınıza plastik oyuncak almayınız.
- "Fragrance" adı içeren kişisel bakım ürünleri, kokular, temizlik maddeleri gizli ftalat içerebilir, kullanmayınız. Temizlik maddelerini kullandığınız kapalı ortamları iyi havalandırınız.
- Bebekleri anne sütü ile beslemeye özen gösteriniz. Soya bazlı mamaları dikkatli tüketiniz.
- Sebze ve meyvelerinizi olası tarım ilacı bulaşına karşı çok iyi yıkayarak tüketiniz. Bu önlemle bile bu ajanlardan tamamen korunamayacağınızı biliniz.
- Mesleki olarak pestisit/herbisit maruziyetiniz varsa, prostat kanserine yakalanma riskinizin yüksek olduğunu biliniz ve gerekli kontrollerinizi yaptırınız.

Tablo 2. Yaşamın farklı dönemlerinde endokrin engelleyicilerin adrenal-gonad etkileşimi

	Fötal-neonatal dönem	Prepubertal dönem	Pubertal dönem	Erişkin dönem
Etkilenen süreç	- İntrauterin gelişme - Seksüel farklılaşma	Adrenarş	Gonadarş	- Spermatogenez - Ovulasyon - Prostat, meme, uterus, laktasyon kontrolü
Erkek bozuklukları	- IUGR - Kriptoorşidizm - Hipospadias	- Prematür Pubarş	- Küçük testisler ve yüksek FSH - Erken puberte - Gecikmiş puberte	- Oligospermi - Testiküler kanser - Prostat hiperplazisi
Dişi bozuklukları	IUGR	- Prematür telarş - Periferik erken puberte - Prematür pubarş	- İkincil santral erken puberte - PKOS - Gecikmiş ovulatuvar sikluslar	- Benign meme hastalığı - Meme kanseri - Uterus fibroidleri - Laktasyon bozukluğu

*Bu tablo “Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Rev 2009” ‘dan alınmıştır.

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. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
3. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. Position Statement. Endocrinology 2012; 153:4097-110.
4. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health Environ Toxicol Pharmacol 2015; 40:241-58.
5. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocrine Rev 2015; 36: E1-E50.
6. <http://www.hormone.org/hormones-and-health/scientific-statements/>
7. Zhang X, Cook KL, Warri A, Cruz IM, Rosim M, Riskin J, et al. Lifetime Genistein Intake Increases the Response of Mammary Tumors to Tamoxifen in Rats. Clin Cancer Res 2017; 23:814-824.
8. Lee S, Martinez-Arguelles DB, Campioli E, Papadopoulos V. Fetal Exposure to Low Levels of the Plasticizer DEHP Predisposes the Adult Male Adrenal Gland to Endocrine Disruption. Endocrinology 2017; 158:304-318.
9. Li H, Cai J, Chen R, Zhao Z, Ying Z, Wang L, et al. Particulate Matter Exposure and Stress Hormone Levels: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Air Purification. Circulation 2017; 135:618-627.

YOĞUN BAKIMDA ADRENAL YETMEZLİK

Giriş

Yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezlik (AY) tanısı, stres ile oluşan karmaşık mekanizmalar nedeniyle oldukça güçtür. Hastada zaten var olan tanı almamış mutlak primer veya sekonder adrenal yetmezlik, kritik hastalık durumunda aşikar hale gelip tanı alabilir. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksı sağlam olan bir hastada ise, yeni kazanılmış bir nedenle oluşabilir. Mutlak AY olmaksızın, stres ile başa çıkabilecek yeterli kortizol yanıtının olmadığı durumlarda görece AY söz konusu olabilir.

Yoğun Bakım Hastalarında Adrenal Yetmezlik Nedenleri

Var olan primer yada sekonder AY'nin ilk kez tanılması

Kazanılmış AY

- Hipofizer iskemi, apopleksi
- Adrenal bez içine kanama, iskemi veya apopitoz
- Kortizol sentezini etkileyen ilaçlar;
 - Mifepriston
 - Ketokonazol
 - Etomidat
 - Glukokortikoit

Kritik hastalık ile ilişkili kortikosteroid yetmezliği

Kritik Hastalık ile İlişkili Kortikosteroid Yetmezliği (Görece Adrenal Yetmezlik)

1946 yılında, Hans Selye ve arkadaşları tarafından bazı stres durumlarında “adrenal tükenme” olduğu belirtilmiş ve 1960’lı yıllardan itibaren bazı gruplar tarafından sepsis tanısı alan hastalarda kortikosteroid tedavisi kullanılmaya başlanmıştır. 2000-2002’de Annane ve arkadaşları, olağan koşullar altında fonksiyonel olarak normal olan adrenal bezin, stres durumunda artmış, fakat yetersiz kortizol yanıtını “görece adrenal yetmezlik” olarak tanımlamıştır. Bu durum, kritik hastalık; yoğun bakım gerektiren ağır hastalık durumlarında, izlenmektedir. Amerikan Kritik Hastalık Bakım Birliği, 2008 yılında “görece adrenal yetmezlik” tanımının “kritik hastalık ile ilişkili kortikosteroid yetmezliği (KHİKY)” olarak değiştirilmesini önermiştir. Tanımı konusunda bile görüş birliğine varılamamış bu konunun; tanısı, kimlerin taranması ve tedavi edilmesi gerektiği, literatürde halen oldukça tartışmalıdır.

Fizyopatoloji

Akut Stres yanıtı

Kritik hastalık durumunda stres yanıtı başlıca iki sistem tarafından yönetilir; sempatik sinir sistemi ve HPA aksı. Akut dönemde HPA aks aktivasyonu ile ACTH düzeyleri artar.

Artan ACTH düzeyleri ile;

- Adrenal vaskülarite ve hücresellik artar.
- ACTH reseptörünün (MC2R) ekspresyonu ve adrenal bezin ACTH duyarlılığı artar.
- Kolesterol deposu olan lipozomlar azalır, kortizolün sentezinin kaynağı olan kolesterol salınımı artar.
- Kortizol sentezinde görevli proteinlerin gen ekspresyonunu artar.
- Mitokondri sayısı artar ve endoplazmik retikulum uzar.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile adrenomedüller sistem uyarılır ve artan katekolamin düzeyleri ACTH'dan bağımsız olarak kortizol sentezini artırır. Kortizol sentezini ACTH'dan bağımsız uyaran diğer faktörler ise şunlardır;

- İnflamatuar sitokinler: IL-1, IL-6, TNF- α
- Vasopressin
- Adipokinler
- Bakteriyel patojenler
- Endotel hücreleri

Kritik hastalıkta, ek olarak kortikosteroid bağlayıcı protein (CBC) düzeyleri %50 düşer. Tüm bu değişikliklerin sonucunda, serum kortizol düzeyleri artar, ama kortizol sentezinde sadece iki kat kadar artış olur. Serum kortizol düzeylerini artıran asıl mekanizma, kortizol klirensindeki azalmadır. Kortizolü metabolize eden enzimlerin ifadesi azalır, kortizol yıkımı %40 azalırken yarı ömrü 5 kat uzar.

Uzamış strese yanıt

Kritik hastalık süresi veya Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) yatışı 3-7 günden uzun sürdüğünde, HPA aks stres yanıtı ve dokuların cevabı değişir.

ACTH yanıtı;

- Yüksek kortizol seviyeleri ile ACTH baskılanır, bu durum "ACTH-kortizol ayrışması" olarak adlandırılır.
- Yapılan çalışmalarda hipofiz ACTH mRNA konsantrasyonunda azalma görülmüştür.
- ACTH pulsatilitesi kaybolur.
- ACTH'a reseptör düzeyinde direnç gelişir.

Baskılanan ACTH nedeniyle kortizol yanıtı azalır;

- ACTH ile dengelenen steroidogenez enzimlerinin mRNA ifadesi azalır.
- ACTH sinyalizasyonu ve adrenal bez uyarıcı etkisi azalır.
- Uzun süreli YBÜ yatışı sonrası kaybedilmiş olguların postmortem incelemelerinde adrenal bezde atrofi, protein içerikte ve kortizol sentezi için gerekli kolesterol esterlerinde azalma görülmüştür.

Doku yanıtı;

- Glukokortikoid reseptör ifadesi azalması ile perifer dokularda kortizol direnci oluşur.
- CBG fonksiyon bozukluğu nedeniyle dokulara kortizol taşınması azalır.

İnsidans

Yoğu bakım hastalarında mutlak AY insidansı %1-3'dir. Kritik Hastalık ile İlişkili Kortikosteroid Yetmezliği (KHİKY) çalışmalarında farklı hasta gruplarında ve farklı tanımlamalar ile insidans %15-80 arası değişen oranlarda saptanmıştır. Sepsis ve septik şok hastalarında yapılmış iki rando-mize kontrollü çalışmada, KHİKY insidansı sırasıyla %75 ve %46.7 saptanmıştır.

Yoğun Bakımda KHİKY Açısından Değerlendirilmesi Gereken Durumlar:

- Vazopresör ve sıvı tedavisine yanıtız hipotansiyon, şok tablosu
- Katekolamin bağımlı şok
- Uzamış mekanik ventilasyon
- Hemodinamik parametrelerin aniden kötüleşmesi
- Nedeni bilinmeyen ve ampirik tedaviye yanıtız inflamatuvar süreç

	TANISAL İPUÇLARI	
HİKAYE	FİZİK MUAYENE	LABORATUVAR
- Açıklanamayan halsizlik, eklem ağrısı, bulantı ve kilo kaybı varlığı - Hipotalamo-hipofizer hastalık, radyoterapi varlığı - Çoklu otoimmün hastalık - HIV enfeksiyonu - HPA aksı suprese edebilecek ilaç kullanımı	- Hipotansiyon - Hiperpigmentasyon - Vitiligo - Adrenal androjen eksikliği bulguları (aksiller ve pubik kıllarda azalma)	- Eozinofili - Hiponatremi - Hiperkalemi - Hipoglisemi - Yüksek ACTH düzeyleri

Tanı

Kritik Hastalıkla İlişkili Adrenal Yetersizlik tanımı, adrenal steroid yapımının azlığından başka, sempatoadrenal ve HPA aksta ve doku düzeyinde meydana gelen değişiklikleri de kapsamaktadır. Bu değişiklikler, adrenal yetmezliğin tanısını çıkmaza sokmaktadır. Tanı ve tedavi yönetimi için altın standart bir test ve kortizol için eşik bir değer yoktur. Bununla birlikte, yüksek hasta sayılı çalışmalarda kullanılan ve tanı açısından yönlendirici olabilecek testler mevcuttur. Genel görüş, adrenal yetmezlik tanısını ACTH uyarı testiyle koymaktır.

Bazal serum kortizol ölçümü

Kortizolün üretimi ve taşınmasındaki değişiklikler, serbest kortizol artışı, kortizol direnci ve entübasyon için kullanılan etomidat, testin güvenilirliğini azaltmaktadır. Gün içi varyasyonlardan dolayı, kortizol için tek ölçüm yeterli değildir. Tanı için kesin bir eşik bazal kortizol değer önerilmemekle birlikte;

Serum kortizolü $<10 \mu\text{g/dL}$ ise kesin tanı (spesifite %90)
 $>34\text{-}44 \mu\text{g/dL}$ ise AY ekarte edilebilir.

Tükrükte serbest kortizol ölçümü

Adrenal yetmezlik için eşik tükrük kortizol değeri yoktur. Ayrıca entübasyon, kanama, kandidiyazis, dezenfektan kullanımı gibi nedenlerle örnek toplaması zordur. Bu nedenle AY tanısında tükrük kortizol ölçümü önerilmemektedir.

ACTH:

Serum ACTH düzeyi ölçümünün KHİKY tanısında yeri yoktur, ölçümü önerilmez.

250µg ACTH uyarı testi:

Suprafizyolojik dozda ACTH uyarısı, adrenal bez fonksiyonu gösterir, ama HPA aksının normal olup olmadığını göstermez. Bu nedenle, kritik hastalıkta steroid tedavisinin ACTH uyarı testine göre planlanması önerilmemektedir.

Klinik çalışması en çok olan ve mortalite ile ilişkisi en kesin gösterilen test, 250µg sentetik ACTH ile yapılan uyarı testidir. ACTH uyarısı sonrası doruk kortizol değerine göre;

Uyarı sonrası serum kortizol değerlerinde $\leq 9 \mu\text{g/dL}$ artış saptanması KHİKY tanısını destekler.

1µg ACTH uyarı testi:

1µg ACTH ile uyarı testi, fizyolojik ACTH uyarısına neden olur. Bu doz ile kritik hastalıkta artan ACTH düzeyleri kadar uyarı sağlanır (100 pg/mL). ACTH uyarısı sonrası doruk kortizol değerine göre;

Uyarı sonrası serum kortizol değerlerinde $\leq 9 \mu\text{g/dL}$ artış saptanması KHİKY tanısını destekler.

1µg ACTH uyarı testi ile yapılmış az sayıda klinik çalışma mevcuttur, bu nedenle kılavuzlarda henüz yer bulamamıştır.

Metirapon uyarı testi ve insülin hipoglisemi testinin kritik hastalıkta uygulanması önerilmemektedir.

Kritik hastalıkta, ACTH uyarı testi yapmadan, iki farklı zamanda bakılan kortizol değerleri $>9\mu\text{g/dL}$ farklılık gösterebilir. Benzer şekilde, aynı hastada iki farklı dönemde yapılan ACTH uyarı testleri uyumsuz sonuçlar verebilir. Kortizol ölçümü için sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi referans bir yöntemdir, fakat birçok merkezde kullanılamamaktadır. Diğer yöntemler ile %25 uyumsuzluk gösterebilir.

Bahsedilen nedenlerle, kritik hastalıkta tedavinin yönlendirilmesi için tanısal testler belirleyici olmamalıdır.

Tedavi

Önceden bilinen yada yeni tanı mutlak AY varlığında kritik hastalık gelişmesi durumunda hidrokortizon 100mg intravenöz (IV) bolus verilmesi ve takibinde stabilizasyon sağlanana kadar 8 saatte bir 50mg IV tedavinin devamı önerilir. Primer AY tanısı olan hastalarda serum potasyum düzeyleri $>6\text{ mEq/L}$ ise mineralokortikoidler tedaviye eklenebilir.

KHİKY varlığında kortikosteroid tedavisi

Klinik Çalışmalar ve Metaanalizler

Sepsiste steroid kullanımıyla ilgili yapılmış çok merkezli, randomize çift kör ve plasebo kontrollü, yüksek hasta sayılı iki çalışma vardır: CORTICUS ve Fransız çalışması. Çalışmalardan birinde, vazopresör tedaviye dirençli septik şok hastalarında, ilk 8 saatte 50 mg hidrokortizon 6 saatte bir 7 gün süreyle uygulanmasının, plaseboya göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Diğer çalışmada ise, vazopresör tedavi durumuna bakılmaksızın, 5 gün süre ile 6 saatte bir kez verilen 50 mg hidrokortizon tedavisinin, mortalite üzerine etkisiz olduğu görülmüştür. Fakat her iki çalışmada da şoktan çıkış süresinin kısalması belirtilmiştir.

Oniki çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, düşük doz hidrokortizonun şoktan çıkışı hızlandırdığı ve 28 günlük mortalite oranını belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir. İyi derece kanıt kabul edilen 6 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği başka bir metaanalizde, steroid tedavisinin şoktan çıkışı hızlandırdığı, ama mortaliteye etkisi olmadığı saptanmıştır.

Kritik Tıbbi Bakım Cemiyeti (SCCM) ve Avrupa Birliği Yoğun Bakım Derneği (ESICM) KHİKY tanı ve tedavi kılavuzu yayınlanmıştır (2017). Bu kılavuza göre kortikosteroid tedavi aşağıdaki durumlarda ve şekilde önerilmektedir;

- Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopresör tedaviye rağmen hemodinamik stabilize sağlanamayan septik şok tablosunda ve akut respiratuar distres sendromu varlığında yapılmalıdır.
- Şok bulguları olmayan sepsis hastalarında ve majör travma varlığında önerilmemektedir.
- Önerilen doz $<400\text{ mg/gün}$ IV hidrokortizondur. Hiperglisemi yan etkisinin daha az olması nedeniyle bolus enjeksiyonlar yerine, düşük dozda sürekli infüzyon tedavisi önerilmektedir.
- Tedavinin süresi konusunda kesin bir ortak görüş yoktur fakat 3 günden uzun sürmesi önerilmektedir. Çalışmalarda 5-7 gün sonunda doz azaltılarak tedavi kesilmiştir. Tedavinin birden kesilmesi durumunda, rebound hemodinamik instabilite ve inflamatuvar belirtilerde artış görülebilir. Önerilen; vazopresör ihtiyacı ortadan kalktıktan sonra tedavinin azaltılarak kesilmesidir.

Ülkemizde yoğun bakım hastasının AY yönetiminde diğer önemli bir sorun hidrokortizonun intravenöz formunun yaygın olarak bulunmamasıdır. Yakın zamanda hidrokortizon 100 mg flakon ve ampul formunda ülkemizde piyasaya girmiştir fakat yaygınlaşması zaman alacaktır. Bu nedenle, pek çok merkezde, zorunlu olarak piyasada bulunan diğer sistemik glukokortikoidler eşdeğer dozlarda kullanılmaktadır. Tabloda; özellikler, eşdeğer dozlar ve etki süreleri bakımından kullanılan sistemik glukokortikoidler izlenebilir.

Kaynaklar

1. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36:1937-49.
2. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
3. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
5. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R, et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. CORTICUS Study Group. *Intensive Care Med*. 2009 Dec;35(12):2151-6.
6. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362-75.
7. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017 Dec;43(12):1751-1763.

CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ KILAVUZU

Giriş ve Amaç

Cinsiyet Gelişim Bozukluğu (CGB) tanısı alan olgulara multidisipliner, bütünsel ve hasta merkezli yaklaşım için uluslararası kılavuzların kullanılması önerilmektedir. CGB tanısı alan bazı bireyler mevcut bilgiyi ellerinde tutan ebeveyn ve klinisyenlerden dolayı yetişkinliğe geçişlerinde bile durumlarından habersiz olabilmekte, bu durum erişkin dönemde destek ve tedavinin sürdürülmesinde sorunlara yol açmaktadır. CGB tanısı ile ilişkili olarak utanç ve damgalanma endişesi tanının gizlenmesine neden olmakta ve bu kişilerin yardım alma olasılığını daha da azaltmaktadır.

Yetişkin kliniklerine iyi yönlendirilmiş bir geçiş, bu hastaların sağlık hizmetlerine olan ilgisini artıracak ve kolaylaştıracaktır. Ayrıca CGB tanılı bireylerin kısa ve uzun dönem klinik sonuçları ile ilgili bilgi toplamak için hayati bir fırsat sağlayacaktır. Çünkü bu veriler, bu olguların gelecekteki yönetim stratejilerinin iyileştirilmesi için belirleyici olacaktır.

Ergenlik döneminde CGB tanılı bireyler ve ebeveynleri sıklıkla önemli kararlar almak zorundadır; bunlar çoğunlukla kişinin gelecekteki yaşantısını derinden etkileyecek kararlardır. Alınan kararları ve sağlık durumlarını tam olarak kavrayabilmek için birden fazla görüşmeye ihtiyaç duyulmakta, bu süreç bazen yılları almakta ve özellikle adolesan dönemde tanı alan olgularda erişkin yaşlara kadar uzayabilmektedir.

Erişkin Endokrinoloji kliniklerinde CGB olgularına yönelik bakım protokollerinin olmaması nedeniyle bu olgular takipten çıkmakta ve bu durum bu olguların erişkin dönemdeki bakımını aksatmakta, ayrıca erişkin dönemdeki fiziksel, psikososyal, eğitimsel, cinsel ve mesleksel sonuçları ile ilgili uzun dönem verilerde eksikliğe yol açmaktadır. Bu kılavuzda, bu olguların çocukluktan erişkinliğe devrinde dikkat edilmesi gereken yaklaşımlar derlenecektir.

Geçiş Yönetilmesi

Bir araştırma grubu, başarılı bir geçiş için beş faktör öne sürmüştür

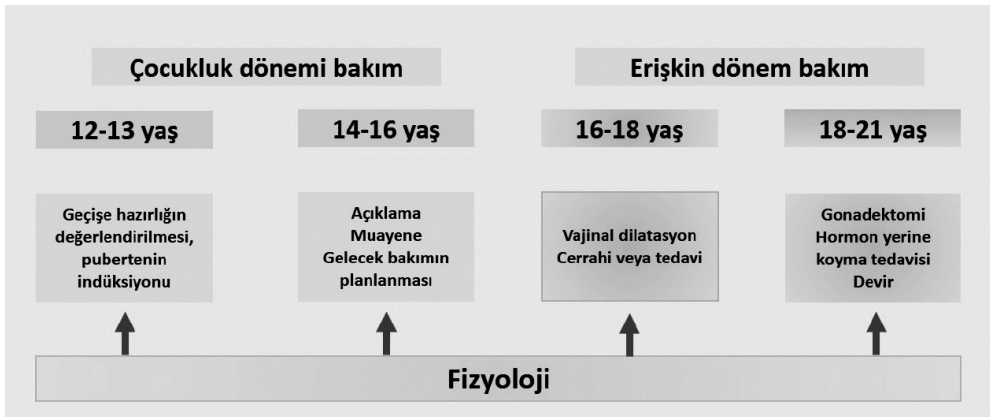
1. Geçiş sürecinin geçişin planlandığı tarihten bir yıl önce başlatılması
2. Olgunun geçiş için hazır olma durumunun değerlendirilmesi
3. Olgu ve ailelerine rehberlik ve eğitim hizmetlerinin sağlanması
4. Mevcut çevrimiçi kaynakların kullanılması
5. Pediatri ve yetişkin hizmetler arasındaki sürekli iletişimin korunması

Geçiş Zamanı

Erişkinliğe geçiş 12-13 yaşında başlanmalı ve 14 -15 yaşına ulaştığında ise birkaç yıl düzenli izlenmesini gerektiren bir geçiş planı uygulanmalıdır. ABD’de bu geçiş süreci 18-21 yaşında tamamlanmaktadır (Şekil 1).

ABD’de geçiş için hastanın gelişimsel kilometre taşlarına ulaşıp ulaşmadığını belirlemeye yönelik ölçekler kullanılmaktadır. Bu parametreler sıralanacak olursa;

- Tanıyı açıklama ve kabullenme
- Destek gruplarına erişim sağlayabilme
- Geleceğe dönük tıbbi kayıtlarını izleyebilme yeteneği kazanma



Şekil 1. Cinsiyet gelişim bozukluğunda geçişin aşamaları

CGB tanısı alan ergenler için Geçiş Hazırlık Anketleri de geliştirilmiştir ancak bunların geçerliliği klinik uygulamada henüz ispatlanmamıştır. Geçiş için net sonuç veren ölçütlerin belirlenmesi gerekmekte ve geçiş zamanlaması ile ilgili gelecekteki kararların alınması için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Genital inceleme ve düzeltici ameliyatların zamanı

Cerrahi tedavinin amacı, yeterli dış genital bölge oluşturmak ve yetiştirilen cinsiyet ile uyumlu olmayan iç genital yapıları çıkarmaktır. Olgular, ortalama 2 yaş civarında cinsel kimliklerinin farkına varmaktadırlar. Bu nedenle, düzeltici ameliyat tercihan iki yaşından önce yapılmalı ve erişkin döneme bırakılmamalıdır.

- **Kız cinsiyette yetiştirilecek 46 XY CGB olgularında**, kliteroplastinin tanı konur konmaz en kısa sürede yapılması önerilmektedir. Bu olgularda vajenin 2/3 üst kısmı Mullerian yapılardan geliştiği için hipoplazik veya gelişmemiştir. Cinsel olarak aktif bir yaşa geldiğinde bu olgulara genital inceleme yapılmalı ve gerekiyorsa vajinal dilatasyon uygulamasına başlanmalıdır. Yeterli vajen dilatasyonu için dilatörlerin düzenli kullanılması gereklidir. Vajinal dilatörlerin başarısız olduğu veya vajen yapısının iyi gelişmediği durumlarda vajinoplasti yapılır. Hasta onam verecek yaşa (puberte ve genç erişkin) gelinceye kadar vajinoplasti yapılmamalıdır.

- **Erkek olarak yetiştirilen olgularda**, Ortofaloplasti, kordi düzeltilmesi, skrotumplasti, vajinal poşun rezeksiyonu, proksimal ve distal ureteroplasti (hipospadias onarıcı cerrahi) ve orşiopeksi ameliyatları yapılabilir. Bu düzeltici operasyonların 6-18 ay arasında yapılması önerilmektedir. Erişkin dönemde uretral fistül ve darlık yıllar sonra gelişebilir. gelişebileceği için aralıklı İzlem gerektirir. Erkek cinsiyet yönünde yetiştirilmesine karar verilen 46,XY CGB bireylerde gonad mümkün olan en kısa sürede skrotuma indirilmelidir.

Gonadal Malignite Riski Nedir? Ne Zaman Gonadektomi Düşünülmelidir?

CGB'de tanılara göre gonadal malignite riskleri ve önerilen gonadektomi zamanları Tablo1'de özetlenmiştir.

CGB'de gonadektomi kararı ve zamanı;

- Tanıya,
- Yetiştirilen cinsiyete
- Gonadın lokalizasyonuna
- Y kromozom varlığına göre değişkenlik göstermektedir.

Tablo 1. CGB'de germ hücreli tümör gelişim riski ve gonadektomi zamanı

Risk grubu	CGB bozukluğu	Risk	Öneri
Yüksek	Gonadal disgenezi*, (Y+), intra abdominal testis	%15-50	Gonadektomi (tanı anında)
	Frasier Sendromu (Y+)	%60	Gonadektomi (tanı anında)
	Deny-Drash Sendromu (Y+)	%40	Gonadektomi (tanı anında)
	Kısmi ADS (non-skrotal gonad)	Prepubertal %15 Pubertal %50	Gonadektomi (kız cinsiyet, prepubertal) Erkek cinsiyette yakın izlem
Orta	Turner sendromu (Y+)	%15-33	Gonadektomi (tanı anında)
	17-β HSD tip 3 eksikliği	%5-28	Gonadektomi (kız), Erkek ise izlem
	Kısmi ADS (skrotal gonad)	Bilinmiyor	Biyopsi*
Düşük	Tam ADS Sendromu	Prepubertal %0,8-2 Puberte ve postpubertal %30	Biyopsi* ve Gonadektomi (>18-19 yaş)
	Ovotestiküler CGB	%2,6-3	Testis dokusu çıkarılmalı
Bilinmiyor	5α-redüktaz tip 2 eksikliği	?	Bilinmiyor
	Leydig hücre hipoplazisi	?	Bilinmiyor

*Pubertede biyopsi OCT3/4 immünohistokimya ile boyama (en az 30 seminifer tübül değerlendirilmeli)

ADS: Androjen Duyarsızlık Sendromu; CGB: Cinsiyet Gelişim Bozukluğu; HSD: Hidroksi Steroid Dehidrogenaz

❖ **Kız cinsiyette yetiştirilecek olan CGB olgularında,**

- Y kromozom varlığı tanı anında veya prepubertal dönemde malignite riskinin yüksekliği nedeni ile gonadektomi yapılmasını gerektirir.
- Bunun tek istisnası tam androjen duyarlılık sendromu olup spontan meme gelişimin sağlanması ve kemik sağlığının korunması için gonadektominin 18- 19 yaşına kadar geciktirilebileceği önerilmektedir.
- Gonadektomi yaptırmak istemeyen olgularda maligniteyi öngörmek açısından güvenilir bir laboratuvar ve görüntüleme yöntemi yoktur. Bu tür olgularda en güvenilir yöntem belirli aralıklarla laparoskopik biyopsidir.
- Genç erişkin yaşa ulaşmasına karşın gonadektomi yaptırmak istemeyen olgulardan bilgilendirilmiş yazılı onam almak gerekmektedir.
- Erişkin dönemde östrojen yerine koyma tedavisi verilmeli, düzeltici operasyonlar (vajinoplasti, kliteroplasti?) açısından yönlendirilmeli, psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

❖ **Erkek cinsiyette yetiştirilecek olan CGB olgularında,**

- Gonad fibrotik (streak) ise çıkarılmalı, disgenetik ise kısmen fonksiyonel olması nedeniyle intraabdominal veya inguinal pozisyonda olan gonad skrotuma indirilerek monitorize edilmelidir.
- Gonadın skrotuma indirilmiş olması malignite riskini azaltmaz, sadece palpasyon ile monitorizasyonunu kolaylaştırır.
- Olguya testis muayenesi öğretilmelidir. Her ay kendi kendini muayene etmeli, altı ayda bir fizik muayene ve yıllık USG ile değerlendirilmelidir.
- Şüpheli olgularda gonad biyopsisi yapılmalıdır.
- Erişkin dönemde testosteron yerine koyma tedavisi verilmeli, fertilité potansiyeli açısından değerlendirilmeli, gerekiyorsa düzeltici operasyonlar açısından yönlendirilmeli ve psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

❖ **5-α redüktaz tip2 enzim eksikliği olgularında,** gonadal tümör gelişim oranı net değildir. Gonadektomi zamanı tartışmalıdır (kız cinsiyette yetiştirme kararı verilse dahi). Kız cinsiyette yetiştirilme kararı verilen olgularda pubertal dönemde virilizasyonun önüne geçilmesi amacıyla prepubertal dönemde gonadektomi kararı verilebilir. Bu olguların, adolesan ve genç erişkin dönemde erkek cinsiyeti tercih etme oranları yüksektir (%60).

Fertilité

CGB tanısı alan bir olgunun fertilité potansiyeli, genotipe uygun cinsiyette yetiştirilmesine, gonadların durumuna, fertilizasyon açısından üreme organların (Mullerian yapılar, vajina, uterus, penis, v.s) anatomik yapısına bağlı olarak değişkendir.

46, XY CGB ve Fertilité Potansiyeli

- **46, XY CGB** tanısı alan (tam veya kısmi ADS, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3, vs) **ve kız cinsiyette yetiştirilme** kararı verilen olgular, uterusun olmaması nedeni ile infertilirdirler. Bireyler, donör oositleri ve vekil bir anneyi partnerlerinin spermeleriyle birlikte hamilelik için kabullenebilirler. Bu durum ülkelerin yasalarına göre değişiklik gösterebilir.

- **46, XY CGB** tanısı alan (kısmi androjen duyarlılık sendromu, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3, vs) ve **erkek cinsiyette yetiştirilen** bu olgularda spontan fertilite potansiyeli düşüktür, yardımcı üreme tekniklerine (IVF, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) gereksinim duymaktadırlar. Bu teknikler ile bildirilmiş gebelikler rapor edilmiştir. Kısmi ADS tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olguların fertilite potansiyelleri %28,5 (4/14) olarak saptanmıştır.

46, XX CGB ve Fertilite Potansiyeli

- **46, XX CGB tanısı alan ve erkek cinsiyette yetiştirilen olgularda** (SRY(+), KAH, SOX9 duplikasyonu) fertilite potansiyeli tanıya göre değişkendir.
 - ❖ KAH tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilme kararı verilen olgulara sıklıkla erken dönemde gonadektomi yapılmış olması nedeniyle infertildirler.
 - ❖ 46, XX SRY(+) olgular, Klinefelter sendromunun özelliklerini taşırlar, testisler atrofik ve azospermiktirler.
- **46, XX CGB tanısı alan ve kız yetiştirilen olgularda** spontan fertilite Mullerian (Mullerian agenezi/hipoplazi, vajinal atrezi, uterus anomalisi) ve overlerin gelişim derecesine (46, XX gonadal disgenezi, ovotestiküler CGB) göre değişkendir.

Cinsiyet Kromozom Bozukluğunda Fertilite Potansiyeli

Fertilite potansiyeli tanıya göre değişkenlik göstermektedir.

- ❖ **Klinefelter syndrome (47, XXY):** Klinefelter sendromlu olgular prepubertal dönemde ancak %10 tanı almaktadır. Olguların çoğu infertilite nedeniyle erişkin dönemde tanı almaktadır. Olguların %90'ında seminifer tübül dejenerasyonu nedeniyle azospermik, %10'nuda oligospermiktirler. Normal ejakulatta sperm bulunma olasılığı %0-4'tür. Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olabilirler (%50) (testiküler sperm ayrıştırma ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu). Testiküler sperm ayrıştırma yöntemi ile 13-19 yaş arasında spermatozoo elde etme başarıları %0-75 arasında değişmektedir. Ancak, 16 yaştan önce testiküler sperm ayrıştırma yapılması önerilmemektedir. Testiküler sperm ayrıştırma için ideal yaş aralığı 16-30 yaş aralığıdır.

Cinsiyet Tercihleri

Yetiştirilen cinsiyet, tanı yaşı, etnik ve kültürel farklılıklar, androjenlerin santral sinir sistemine etkisi (prenatal androjen maruziyeti) ve pubertal dönemde virilizasyon (enzim aktivitesi veya izoenzim varlığı) cinsiyet tercihinde önemli faktörlerdir.

46, XY CGB'de Cinsiyet Tercihi

17-beta HSD tip 3, 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliği ve kısmi ADS; Erken infant dönemde tanı alan olgularda öncelikli olarak tercih edilen cinsiyet erkek yönünde olmalıdır.

- **17-beta HSD tip 3 enzim eksikliği tanısı alan olgularda,** Prepubertal dönemde gonadektomi yapılan olgular kız cinsiyette yetiştirilmelidir. Geç tanı alan ve kız cinsiyette yetiştirilen olgularda pubertal ve genç erişkin dönemde gonadektomi öncesi cinsel kimlik değerlendirmesi gereklidir.

- **5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde;** Kız olarak yetiştirilen olgular adolesan veya erişkin dönemde %12-63'si (ortalama %60) erkek cinsiyeti tercih etmektedir. Puberteye kadar tanı almamış olgular gonadektomi öncesi puberte ve genç erişkin dönemde çok iyi değerlendirilmelidir.
- **Tam ve kısmi ADS:** tam ADS olgularında cinsiyet tercihi kız yönünde olup, ileri yaşlarda cinsiyet karmaşası gözlenmemektedir. Kısmi ADS olgularının pubertal dönemde cinsiyet yönelimleri ile ilgili fazla veri yoktur. Ancak, son yıllarda kısmi ADS olguların erkek yönünde yetiştirilmesi tercih edilmektedir. Kısmi ADS tanısı alan olgularda puberte ve geç erişkin dönemde cinsel kimlik karmaşası sık gözlenmektedir.

46, XX CGB'de Cinsiyet Tercihi

- **46, XX virilizan konjenital adrenal hiperplazi:** %90-93'ü kız cinsiyette yetiştirilir. İç genital yapıları kız cinsiyettedir ve fertilitte potansiyelleri vardır. Belirgin virilize (prader 4-5) olan ve geç tanı alan olgularda dikkatli değerlendirmelerden sonra erkek cinsiyet tercih edilebilir.
- **46, XX ovotestiküler DSD (%60);** Cinsiyet seçimi dış genital yapının durumuna ve hCG'ye testosteron yanıtına göre değişkendir.
- **46, XX (SRY+);** Bu olgular erkek cinsiyette yetiştirilir.

Cinsiyet Kromozom Bozukluğuna Bağlı CGB'de Cinsiyet Tercihi

- **Turner Sendromu:** Cinsiyet karmaşası yaşanmamakta. Kız cinsiyette yetiştirilmektedir.
- **Klinefelter Sendromu:** Cinsiyet karmaşası yaşanmamakta. Erkek cinsiyette yetiştirilmektedir.
- **Karma gonadal disgenezi:** Cinsiyet tercihi gelişen gonadın dominantlığı ile ilişkilidir. Genel olarak olguların %50'si erkek, %50'si kız cinsiyette yetiştirilmektedir.

Pubertal İndüksiyon Protokolü

Erkek:

Gonad fonksiyonları çalışmayan olgularda fizyolojik puberte yaşında testosteron tedavisine başlanmalıdır (>12 yaş). Hipogonadizm bulguları başladığında (enerji azlığı, libido azlığı, impotans, abdominal adiposite vs) veya LH düzeyini artmaya başlaması ve testosteron düzeyinin normal-alt sınırda olması (T.Testosteron<346 ng/dL, 12 nmol/L) tedaviye testosteron eklenmeyi gerektirir.

Pubertal indüksiyon düşük doz testosteron ile başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır.

Hipogonadizm olgularında testosteron indüksiyon protokolü Tablo 3'de özetlenmiştir.

46, XY, Erkek olarak yetiştirilen, gonadektomi yapılmayan olgularda:

- Kısmi ADS, 5-alfa redüktaz tip 2 eksikliğinde her zaman paranteral testosteron tedavisine gereksinim olmazken, 17-beta HSD tip 3 enzim eksikliğinde sıklıkla testosteron tedavisine gereksinim vardır (gereksinim olmayan olgu raporu bildirilmiştir).

46, XX CGB (SRY+, SOX9dup, KAH) tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen

- 46,XX erkek olarak yetiştirilen olgularda testosteron tedavisi sıklıkla gonad fonksiyonlarının gelişmemesi nedeniyle gerekmektedir.
- 46,XX KAH tanısı alan ve erkek olarak yetiştirilen olgularda hidrokortizon/fludrokortizon tedavisine ilaveten testosteron tedavisi fizyolojik puberte yaşında başlanmalıdır.

Pubertal dönemde (>12 yaş) jinekomasti ve mikropenis varlığında, kısmi ADS, 17-beta HSD tip 3 ve 5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde yüksek dozda IM testosteron (200-500 mg testosteron cypionate/hafta) veya transdermal DHT (50 mg/gün) tedavisi önerilmektedir.

5-alfa redüktaz tip 2 enzim eksikliğinde pubertal dönemde (temin edilebiliyorsa) transdermal DHT jel tedavisi kullanmak daha etkin bir tedavidir

Tablo 2. Erkek cinsiyette pubertal indüksiyon protokolü

Testosteron enanthate veya cypionate (IM)	25-50 mg/ay	6-12 ay
	100 mg/ay	6-12 ay
	100 mg/3 hafta	6 ay
	150 mg/3 hafta	6 ay
	150 mg/2 hafta	6 ay
	200 mg/2 hafta	6 ay
	250 mg/2 hafta	6 ay
	250 mg/10-14 günde	Sürekli

Tablo 3. Testosteron preparatların yarı ömürleri ve aktif testosteron içerikleri

• Testosterone Undecanoate (active half-life 19-21 days) ❖ 100 mg Undecanoate 61 mg aktif testostere sağlar • Testosterone Decanoate (active half-life 12-14 days) ❖ 100 mg Decanoate 62 mg aktif testostere sağlar • Testosterone Isocaproate (active half-life 7-9 days) ❖ 100 mg Isocaproate 72 mg aktif testostere sağlar • Testosterone Phenylpropionate (active half-life 3-4 days) ❖ 100 mg Phenylpropionate 66 mg aktif testostere sağlar • Testosterone Propionate (active half-life: 2-3 days) ❖ 100 mg T. propionat 83 mg aktif testostere sağlar • Testosterone Cypionate (active half-life: 6-7 days) ❖ 100 mg Cypionate 70 mg aktif testostere sağlar • Testosterone Enanthate (active half-life: 5-7 days) ❖ 100 Enanthate 73 mg aktif testostere sağlar	
1 amp. 1 ml. Sustanon '250' Yağlı eriyik 1 ml.: 30 mg Testosteron propionat 60 mg Testosteron fenilpropionat 60 mg Testosteron izokaproat 100 mg Testosteron dekanolat 0,1 ml Benzil alkol Zeytinyağı (k.m.) Testosteron 250 mg Sustanon 169,5 mg aktif testostere sağlar	

Kız:

46, XY CGB tanısı alana ve kız olarak yetiştirilen (kısmi veya tam ADS, 5-alfa redüktaz tip 2, 17-beta HSD tip 3 eksikliği) ve gonadektomi yapılan olgularda:

- Östrojen tedavisine 10-12 yaşta düşük dozda başlanmalı ve ortalama 2-3 yılda erişkin doza ulaşılmalıdır (prepubertal veya infant dönemde gonadektomi yapılmış ise).
- Erişkin dönemde, uterus olmaması nedeniyle progesteron eklenmeksizin sabit dozda östrojen kullanılması yeterlidir.

46, XX CGB tanısı alan ve kız olarak yetiştirilen (46, XX gonadal disgenezi)

- Kızlara uygulanan normal pubertal indüksiyon protokolü uygulanır.
- Uterus gelişim anomalisi yok ise tedaviye progesteron da eklenir.

Oral veya Transdermal östrojen

Kız cinsiyette pubertal indüksiyon ve idamede kullanılan östrojenler Tablo 4'de sıralanmıştır. İlk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Oral tercih edilecekse ilk seçenek 17β-östradiol (serum düzeyi ölçülebilmekte), ikinci tercih konjuge östrojen olmalıdır. Dozlar 3-6 ay veya 6-12 ay aralarla kademeli artırılmalıdır.

100 µg transdermal 17β-estradiol = 2 mg oral 17β-östradiol = 1,25 mg oral konjuge östrojen = 20 µg oral etinil östradiol eşittir.

Tablo 4. Pubertal indüksiyonda kullanılan östrojenler ve dozları estradiol

• Transdermal 17β-	➤ Climera 50 patch, 6,25 µg/10 saat (veya 0,08-0,12 µg/kg) ➤ Her gece 1/8 gluteal bölge, (10 saat kalacak, Akşam 20:00-08:00) ➤ İstenen E₂ düzeyi 25-45 pmol/L	İlk 6 ay Meme Evre 2
	➤ Climera 50 patch, 12,5 µg/10 saat (veya 0,2 µg/kg) ➤ Her gece 1/4, gluteal bölge, 10 saat kalacak, Akşam 20:00-08:00) ➤ İstenen E₂ düzeyi 45-75 pmol/L	İkinci 6 ay (6-12. Ay) Meme Evre 3
	➤ Climera 50 patch, 25 µg/12 saat gece + 12,5 µg/12 saat gündüz (veya 0,35 µg/kg gece + 0,17 µg/kg gündüz) ➤ Her gece 1/2 gluteal bölge (10-12 saat kalacak) + gündüz 1/4 gluteal bölge (10-12 saat kalacak) ➤ İstenen E₂ düzeyi 75-150 pmol/L	Üçüncü 6 ay (12-18 ay) Meme Evre 3-4

Tablo 4 Devam. Pubertal indüksiyonda kullanılan östrojenler ve dozları estradiol

	➤ Climera 50 patch haftada 2-3 kez 1 patch, 50 µg/2-3 gün kalacak (veya 0,8 µg/kg, haftada 2-3 kez) ➤ Gluteal bölgeye yapıştırılacak, ➤ Bu bölgede 2-3 gün kalacak (patch 2-3 günde bir değişecek) ➤ İstenen E₂ düzeyi 150-300 pmol/L + Siklusun 15-25 günleri arasında 5-10 gün süre ile progesteron 5-10 mg (2x5 mg Tarlusal) veya microionosed progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100)	Dördüncü 6 (18-24 ay) Meme Evre 4-5
	▪ 100 µg/2-3 gün kalacak (hafta 2-3 kez) ➤ Climera 100 patch haftada 2-3 kez 1 patch, 100 µg/2-3 gün kalacak ➤ Gluteal bölgeye yapıştırılacak, ➤ Bu bölgede 2-3 gün kalacak (patch 2-3 günde bir değişecek) ➤ + Siklusun 15-25 günleri arasında 5-10 gün süre ile progesteron 5-10 mg (2x5 mg Tarlusal) veya microionosed progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100)	Beşinci 6 (24 - ... ay, Meme Evre 5
• Oral 17β-östradiol veya östrodiol valereat	• 5 µg/kg/gün veya 0,5 mg/gün aşırı • 10 µg/kg/gün veya 0,5 mg/gün • 15 µg/kg/gün veya 1 mg/gün • 20 µg/kg/gün veya 2 mg/gün	6-12 ay 6-12 ay 6-12 ay Sürekli
• Oral konjugated östrojen	• 0,375 mg/günaşırı • 0,375 mg/gün • 0,625 mg/gün • 0,9 mg /gün • 1,25 veya 2,5 mg/gün	6-12 ay 6-12 ay 6-12 ay 6-12 ay Sürekli
• Oral etinil östradiol • 25 ng/kg/gün veya 2,5 ug/gün	• 50 ng/kg/gün veya 5 ug/gün • 100 ng/kg/gün veya 10 ug/gün • 200 ng/kg/gün veya 15 ug/gün • 400 ng/kg/gün veya 20 ug/gün • 800 ng/kg/gün veya 30 ug/gün	5-8 yaş, prepubertal 8-12 yaş, peripubertal 6-12 ay 6-12 ay Sürekli 6-12 ay

Progesteron tedavisi

- Östrojen tedavisinin 2-3 yıllık kullanım sonucunda pubertal süreç tamamlanmış (Tanner Evre 3-4 ulaşması durumunda) veya 12-24 aylık östrojen tedavisinden sonra ilk vaginal kanama (çekilme kanaması) başlamış ise eklenmelidir.
- Progesteron dozu, östrojen tedavisine ilave olarak her ay 7-14 gün süre ile 5-10 mg/gün-medroksiprogesteron asetat veya mikronize progesteron (Progestan 200 1x1, Progestan 2x100) tedaviye eklenmelidir
- Erken dönemde eklenen progesteron meme gelişimini baskılaması, “tubuler meme” olarak adlandırılan şekil bozukluklarına yol açması ve yeterli uterus gelişimini engellemesi nedeniyle önerilmemektedir.
- Oral kontroseptifler pubertal indüksiyonda kullanılmamalı!!!
- Uzun dönem tedavi için östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif ilaçlara geçilmelidir.

Adolesan ve genç erişkin dönemde dikkat edilmesi gereken durumlar

Urogenital Sorunlar

Kız cinsiyette: Vajinal stenoz, kliteroplasti nedeniyle cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik, idrar kaçırma, infertilite

Erkek cinsiyette: Mikropenis, penis anormallikleri (kurvatur bozukluğu), cinsel aktiviteden memnuniyetsizlik, uretral fistül, üretral darlık, retrograd ejakülasyon, yüksek semen vizkozitesi, infertilite

Kemik Mineral Yoğunluğu:

Tam ADS, östrojenden bağımsız olarak androjenlerin de direkt etkisi ile ilişkili olarak düşünülerek kemik yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır. Geç gonadektomi olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun erken gonadektomi olanlara göre iyi olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Kırık riskinin arttığına dair bir risk saptanmamıştır. Ancak, geç gonadektomi olanların boyunun erken olanlara göre daha uzun olduğu saptanmıştır.

Öneri;

- Tam ADS tanısı alan kadınlara hormon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla tanı anında (ergenlik dönemi) ve tanıdan sonra 2 yıl aralarla DEXA çekilmesi önerilmektedir.
- Klinefelter sendromlu olgularda da osteoporoz ve kırık riski yüksektir, tanı anında ve puberteden sonra 2 yıl aralarla DEXA çekilmesi önerilmektedir.

Jinekomasti ve Tümör Riski

Kısmi ADS olgularında jinekomasti yüksek oranda iken, 17-beta HSD %30 oranında bildirilmektedir. 5-alfa redüktaz eksikliğinde hafif veya çok nadir bildirilmektedir.

- Tam ADS’da meme kanser riski erişkin dönemde raporlanmamıştır.
- Kısmi ADS’de puberte ve erişkin dönemde jinekomasti gelişebilir. Aromataz enzim inhibitörleri, östrojen reseptör blokörleri, yüksek dozda testosteron veya DHT meme volümünü küçültmek için kullanılabilir. Tedaviye yanıt alınmayan olgularda meme volümünü azaltıcı mamoplasti açısından cerrahi girişim gerekebilir. Meme kanser riski kısmi ADS’de düşüktür.

- Klinefelter sendromu olgularında jinekomasti görülme sıklığı (%88) ve meme kanseri sıklığı 20-50 kat yüksektir (%3,7-7,5).Erişkin dönemde klinik izlem gerektirir.
- Klinefelter sendromunda mediastinal germ hücreli tümör riski genel popülasyona göre 50 kat yüksektir. Sıklıkla 15-30 yaşlarında gözlenir. Prevelası %1'dir. Açıklanamayan solunum sıkıntısı ve erken puberte şüphesinde akla gelmelidir.

Otoimmün Hastalıklar

- Klinefelter sendromunda otoimmün hastalık (Sistemik lupus eritamatozus, Sjörger, Romatoid artrit, Otoimmün tiroidit, v.s) riski genel popülasyona göre 14 kat yüksektir. Klinefelter sendromunda yıllık tiroid homonların izlemi önerilmektedir.
- Klinefelter sendromunda, akciğer kanseri, non-hodgkin lefoma, prostat ve testis kanser-riskide yüksektir.

Metabolik Sendrom

- Klinefelter sendromu tanısı alan olgularda obezite ve metabolik sendrom riski yüksektir.
- Prevalansı %10'dur. Adolesan ve erişkin dönemde 3 ay aralarla izlenmelidir.

Psikolojik Destek

- Bu olgulara tanı konduktan sonra mutlaka psikiyatrik destek almalıdırlar. Bu destek çocukluk döneminde başlamalı ve erişkin dönemde de devam etmelidir. Vajinal dilatasyon programı, bu konuda uzman bir hemşire ve bir psikolog tarafından koordine edilmelidir ve bireye bu konuda destek olunmalıdır. Kız cinsiyet benimsenen bu olgularda vajinal dilatasyon yönteminin uygulanımı duygusal olarak ciddi travmaya neden olabilir. Bu nedenle, bu olguların, cinsel aktivite ve cinsel kimlik geliştirme konularındaki kaygılarını ve endişelerini gidermelidir. Bu olguların gonad yapıları ve karyotipleri ile bilgilendirmenin ortalama 15 yaş civarında yapılması önerilmektedir. Açıklama dikkatli ve yaşa uygun yapılmalı ve testis varlığı, uterus yokluğu, infertilite ve cinsel işlev konusunda hastaya ve ebeveynlere bilgi verilmelidir. Anneler mevcut durumdan dolayı suçluluk duygusu ve çocukları tarafından reddedilme endişesi yaşayabilirler.
- **Erkek olarak yetiştirilen olgular** penis boyutlarının küçüklüğünden ve geçirilen düzeltici operasyonlardan dolayı rahatsızlık duyabilirler.
- **Kız olarak yetiştirilen olgular** vajenin kısalığından, geçirilen operasyon skarlarından ve klitoral uyarılmamadan rahatsızlık duyabilir. Kız cinsiyette yetiştirilen olguların cinsel yaşamlarında erkek olarak yetiştirilenlere göre daha mutsuz oldukları gözlenmiştir.

CGB ERİŞKİN GEÇİŞ FORMU

...../...../.....

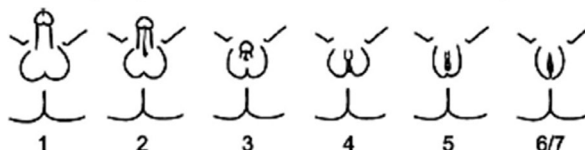
Adı Soyadı :	TC Kimlik No:
Doğum Tarihi :	Telefon : E-Posta:
İzleyen ve Devreden Merkez:	Doktoru:

ÖYKÜ

Başvuru Tarihi :	Başvurudaki cinsiyet:
Başvuru Yaşı :	Yetiştirilen cinsiyet:
Akraba Evliliği: ☐ Yok ☐ Var :.....	
Başvuru yakınması: ☐ Kuşku genitalya ☐ Hipospadias ☐ İnmemiş testis ☐ Diğer:	

KLİNİK BULGULAR

Karyotip : ☐ Yok ☐ Var :.....	Moleküler Tanı:
SRY : ☐ Yok ☐ Var :.....	☐ Yok ☐ Var :.....
VA: kg (VA SDS: p:%) Boy:..... cm (Boy SDS: p:%) Tansiyon: / mmHg	

Tanı anında dominant fenotip kız ise,Prader : ☐ Evre I, ☐ Evre II, ☐ Evre III, ☐ Evre IV, ☐ Evre VKlitoris boyutu: x mm, Klitoral indeks : Urogenital sinüs : ☐ Yok ☐ VarHirsütizm: ☐ Yok ☐ Var, Seste kalınlaşma: ☐ Yok ☐ Var**Tanı anında dominant fenotip erkek ise,**Quigly Sinnecker : ☐ Evre I, ☐ Evre II, ☐ Evre III, ☐ Evre IV, ☐ Evre V, ☐ Evre VI/VIIHipospadias : ☐ Yok ☐ Glanduler, ☐ Midshaft, ☐ Koranal, ☐ PenoskrotalFallus boyutu : x mm, Kordi: ☐ Yok ☐ VarSağ Testis : ☐ Ele gelmiyor ☐ Skrotal ☐ Yüksek skrotal ☐ İnguinalSol Testis : ☐ Ele gelmiyor ☐ Skrotal ☐ Yüksek skrotal ☐ İnguinal

Diğer fenotipik bulguları tanımlayınız:

LABORATUVAR BULGULARI (Lütfen birim yazınız)

	Birim	/...../20....	/...../20....	/...../20....	/...../20....
FSH	mIU				
LH	mIU				
Estradiol					
T.Testosteron					
Dihidrotestosteron					
ACTH					
Kortizol					
DHEASO4					
17OH Progesteron					
Androstenedion					
AMH					
İnhibin					

hCG TESTİ/...../20....	Bazal (brim.....)	Uyarılmış (brim.....)
T.Testosteron		
Dihidrotestosteron		

ACTH TESTİ/...../20....	Bazal (brim.....)	Uyarılmış (brim.....)
Kortizol		
17OH Progesteron		

GÖRÜNTÜLEME

Pelvik USG/...../20....	Açıklama:
Abdominal MRG/...../20....	Açıklama:
..... USG/...../20....	Açıklama:
..... MRG/...../20....	Açıklama:
Kemik Dansitometre:/...../20....	Z Skor:

TEDAVİ**Erkek cinsiyet, Cerrahi tedaviler**Sağ Orşiopeksi : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....Sol Orşiopeksi : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....Hipospadias onanımı : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....Bilateral Gonadektomi: ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....**Erkek cinsiyet, Tıbbi tedaviler**Testosterona penil büyüme yanıtı: ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı Başlangıç tarihi/...../20....

Yapıldı ise; Testosteron doz ve süresi: mg/ay, Tekrar sayısı: Yaş:

Testosterona fallus boyut değişikliği: Öncesi:..... cm, sonrası:..... cm

Pubertal indüksiyon : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı

Tarih	Preparat	Doz	Süre

Kız cinsiyet, Cerrahi tedavilerKlitteroplasti : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....Vajinoplasti : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....Vajinal dilatasyon : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....Bilateral Gonadektomi : ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı/...../20....**Kız cinsiyet, Tıbbi tedaviler**Pubertal indüksiyon: ☐ Yapılmadı ☐ Yapıldı

Tarih	Preparat	Doz	Süre

PATOLOJİ

Patoloji raporu :

SON DURUM (Tarih:.....)

VA: kg (VA SDS: p:%) Boy:..... cm (Boy SDS: p:%) Tansiyon: / mmHg
GENİTAL BULGULAR:
ALMAKTA OLDUĞU TIBBİ TEDAVİLER:
PSİKOLOJİK DESTEK:

ÖNERİLER

TIBBİ TEDAVİ PLANI:
CERRAHİ TEDAVİ PLANI:
PSİKOLOJİK DESTEK PLANI:

Kaynaklar

1. Abaci A, Catli G, Berberoglu M: Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015, 28(9-10):1019-1027.
2. Amies Oelschlaeger AM, Muscarella M, Gomez-Lobo V: Transition to Adult Care in Persons With Disorders of Sexual Development: The Role of the Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2015, 126(4):845-849.
3. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E: Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr* 2014, 81(4):239-244.
4. Auchus RJ, Quint EH: Adolescents with Disorders of Sex Development (DSD)--Lost in Transition? *Horm Metab Res* 2015, 47(5):367-374.
5. Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Cappa M, Lala R, Saggese G: Altered bone mineral density in patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res* 1998, 50(6):309-314.
6. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O: Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward. *Horm Res Paediatr* 2011, 76(6):428-433.
7. Birnbaum W, Bertelloni S: Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014, 27:149-159.
8. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, Klinefelter Italia NG: Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017, 40(2):123-134.
9. Cakir ED, Saglam H, Eren E, Ozgur T, Tarim OF: Retrospective evaluation of pubertal development and linear growth of girls with Turner Syndrome treated with oral and transdermal estrogen. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015, 28(11-12):1219-1226.
10. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH: Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)* 2015, 14(4):531-548.
11. Chen MJ, Vu BM, Axelrad M, Dietrich JE, Gargollo P, Gunn S, Macias CG, McCullough LB, Roth DR, Sutton VR et al: Androgen Insensitivity Syndrome: Management Considerations from Infancy to Adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015, 12(4):373-387.
12. Cheon CK: Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Eur J Pediatr* 2011, 170(1):1-8.
13. Cisternino M, Nahoul K, Bozzola M, Grignani G, Perani G, Sampaolo P, Roger M, Severi F: Transdermal estradiol substitution therapy for the induction of puberty in female hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 1991, 14(6):481-488.
14. Danilovic DL, Correa PH, Costa EM, Melo KF, Mendonca BB, Arnhold IJ: Height and bone mineral density in androgen insensitivity syndrome with mutations in the androgen receptor gene. *Osteoporos Int* 2007, 18(3):369-374.
15. Disabato JA, Cook PF, Hutton L, Dinkel T, Levisohn PM: Transition from Pediatric to Adult Specialty Care for Adolescents and Young Adults with Refractory Epilepsy: A Quality Improvement Approach. *J Pediatr Nurs* 2015, 30(5):e37-45.
16. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S: Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Mullerian remnants. *BJU Int* 2012, 110(11 Pt C):E1084-1089.
17. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, Braat DD, Nelen WL, Smeets D, Claahsen-van der Grinten HL, Ramos L, Fleischer K: Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2016, 31(9):1952-1959.
18. George MM, New MI, Ten S, Sultan C, Bhangoo A: The clinical and molecular heterogeneity of 17betaHSD-3 enzyme deficiency. *Horm Res Paediatr* 2010, 74(4):229-240.
19. Gies I, Unuane D, Velkeniers B, De Schepper J: Management of Klinefelter syndrome during transition. *Eur J Endocrinol* 2014, 171(2):R67-77.
20. Gleeson H, Wisniewski AB: Working with adolescents and young adults to support transition. *Endocr Dev* 2014, 27:128-137.
21. Grenet D, Bonnel AS, Dautricourt C, De Miranda S, Foucaud P, Stern M: [Transition of adolescents and young adults from pediatric to adult care]. *Arch Pediatr* 2012, 19 Suppl 1:S33-35.
22. Guercio G, Rey RA: Fertility issues in the management of patients with disorders of sex development. *Endocr Dev* 2014, 27:87-98.
23. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A: Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynecomastia. *Arch Dis Child* 2012, 97(5):403-409.
24. Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schroder T, Dohnert U, Holterhus PM: Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10(9):520-529.

25. Houk CP, Lee PA: Update on disorders of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012, 19(1):28-32.
26. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J: Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012, 380(9851):1419-1428.
27. Hullmann SE, Chalmers LJ, Wisniewski AB: Transition from pediatric to adult care for adolescents and young adults with a disorder of sex development. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012, 25(2):155-157.
28. Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, Rosenwaks Z: The effect of 5alpha-reductase-2 deficiency on human fertility. *Fertil Steril* 2014, 101(2):310-316.
29. Kathrins M, Kolon TF: Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol* 2016, 5(5):794-798.
30. Kenigsberg L, Balachandar S, Prasad K, Shah B: Exogenous pubertal induction by oral versus transdermal estrogen therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013, 26(2):71-79.
31. Kulshreshtha B, Philibert P, Eunice M, Audran F, Paris F, Khurana ML, Ammini AC, Charles S: Phenotype, hormonal profile and genotype of subjects with partial androgen insensitivity syndrome: report of a family with four adult males and one child with disorder of sexual differentiation. *Andrologia* 2009, 41(4):257-263.
32. Kutney K, Konczal L, Kaminski B, Uli N: Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016, 108(4):293-308.
33. Looijenga LH, Hersmus R, de Leeuw BH, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, Drop SL, Wolffebuttel KP: Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010, 24(2):291-310.
34. McCracken KA, Fallat ME: Transition from pediatric to adult surgery care for patients with disorders of sexual development. *Semin Pediatr Surg* 2015, 24(2):88-92.
35. Meyer-Bahlburg HF, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, Cohen-Kettenis PT, Hines M, Schober JM: Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr* 2016, 85(2):112-118.
36. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA: Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29(4):569-580.
37. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR: Complete androgen insensitivity syndrome--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008, 21(6):305-310.
38. Okeigwe I, Kuohung W: 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 21(6):483-487.
39. Romao RL, Salle JL, Wherrett DK: Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am* 2012, 59(4):853-869.
40. Rosler A: Steroid 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992, 43(8):989-1002.
41. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA: Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014, 21(6):499-503.
42. Van Batavia JB, Kolon TF: Fertility in disorders of sex development: A review. *J Pediatr Urol* 2016, 12(6):418-425.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI VAKALARDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİN DÖNEME GEÇİŞ KILAVUZU

Giriş ve Amaç

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı vakaların ergenlik dönemi tamamlandıktan sonra erişkin kliniklerine gönderilmesinin iyi yönetilmesi ile erişkin dönemde bu vakaların takip ve tedavilerinin sürdürülmesindeki sorunların azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu vakaların çocukluk ve ergenlik döneminde olduğu gibi çok disiplinli olarak, çocuk endokrinoloji uzmanı yanında, kadın-doğum, üroloji, cerrahi, erişkin endokrinoloji, psikiyatri, genetik uzmanı, yardımcı sağlık personelleri, aile ve vakadan oluşan bir ekip çalışması ile erişkin kliniklerine nakil edilmesi önerilmektedir. Vakalar genel olarak 18-21 yaş arasında çocuk kliniklerinden erişkin kliniklerine nakledilmektedir. Geçiş sırasında vakaların bilgilerini özetleyen bir geçiş formu kullanılması önerilmektedir. Bu formlar tanı zamanı, KAH tipi, genetik analiz, tanı ve geçiş sırasındaki hormonal değerleri, tedavi protokolleri ve ameliyatları ile ilgili bilgileri içermelidir. Ergen veya genç erişkin hasta, KAH'ın potansiyel komplikasyonları, stress durumundaki klinik bulgular ve steroid ihtiyaçları için bilgilendirilmiş olmalıdır. Adrenal yetersizlik kimlik kartlarını taşıyıp taşımadıkları kontrol edilmelidir (1,2). Her hasta için beklenen devir zamanından 1 yıl önce bireysel devir planı oluşturulmalıdır.

Geçiş döneminde 'Kieler Modeli' adı verilen sistemle, erişkin ve çocuk endokrinoloji uzmanlarının ilk 1-2 yıl yılda birkaç kez biraraya gelerek ortak yönettikleri polikliniklerde hastalarını uygun şekilde devirlerigerçekleştirilir. 17-18 yaşarasındabirlikte, öncesinde çocukendokrinoloji,sonrasındaerişkinendokrinolojiuzmanıvakalarığörmektedir (3) (Şekil1). Busistem hastakompliyansı veiletişimini kolaylaştırmaktadır. Aksi takdirde KAH'lıadolesanların %53'ünün 1 veya 2 kez erişkin endokrinolojikontrollerinegittiğiösterilmiştir (4). Erişkin kliniklerinedevredilenhastalarınçoğuhasta adrenalkrize girene kadargünlükilaçlarınıalmamaktadır (5).

	Çocuk endokrinoloji uzmanı			Çocuk ve erişkin endokrinoloji uzmanları		Erişkin endokrinoloji uzmanı	
YAŞ	14	15	16	17	18	19	20

Şekil 1. KAH vakalarının erişkine geçişi (Kieler modeli) (3).

Çocukluk ve erişkin dönemde KAH yönetiminin amaçları (6) Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazi yönetiminin amaçları

Çocuk	Erişkin
• Doğumdan itibaren erken dönemde hızla ve doğru tanı konması (biyokimyasal, hormonal, radyolojik tetkikler ve genetik analizler ile) • Uygun dozda glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavisinin uygulanması • Kuşku genital yapısı olan vakalarda uygun cinsel kimlik seçimi ve uygun cerrahi düzeltme ameliyatlarının yapılması • Uygun büyümenin sağlanması • Normal ergenlik gelişiminin sağlanması	Kadın • Obezite/metabolik sendrom/polikistik over sendromu açısından takip edilmesi • Over disfonksiyonu için tedavi • Optimal fertilité sağlanması (oligoanovulasyon tedavisi) • Genital anatomisinin düzeltilmesi • Sağlıklı cinsel yaşamın sağlanması • Osteoporozun önlenmesi (yaş ilerledikçe kullanılan GK dozu/Kümülatif doz ile ilişkili) Erkek • Testis “tümör”leri ile başedilmesi (TART, nodül) • Spermatogenezin sağlanması • Uyumun sağlanması

KAH vakalarında geçiş döneminde kızlarda obezite, insulin direnci, hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, , genital anatomi sorunları, cinsel fonksiyonlarda bozukluk sorun oluşturmaktadır. erkeklerde ise daha çok testis tümörleri, uyum, spermatogenezis bozuklukları sorun olmaktadır. Hem kız hem erkekler için psikolojik sorunlar erişkin dönemde de önem taşımaktadır (1, 3, 4, 6, 7) (Şekil 2). Klasik KAH vakalarında primer adrenal yetersizlik nedeniyle steroid yerine koyma tedavisi hayati öneme sahiptir.

Klasik KAH vakalarında her iki cinsde de erişkin boyunun hedef boylarının 1-2 standart deviasyon altına düştüğü bildirilmiştir (8, 9). KAH’lı vakalarda yüksek doz glukokortikoid tedavi adrenal androjenleri baskılaması yanında, büyümeyi de baskılamaktadır (10).

KAH’lı vakalarda adrenal medulla işlevinde azalma gösterilmiştir. Özellikle stress durumlarında hipoglisemi ve kardiyovasküler instabiliteye dikkat edilmesi gerekmektedir (10, 11, 12).

Non-klasik KAH’ da ise tedavi yönetimindeki amaçlar; prematür pubarş, periferik puberte prekoks, akne, final boyda azalma gibi hiperandrojenizme bağlı bulgularla mücadeledir (13). Tablo 2’de geçiş sırasında KAH takibinde gerekli bilgileri içeren çizelge gösterilmiştir. Geçiş sırasında pediatrik endokrinolog ve erişkin endokrinolog ile birlikte kadın-doğum ve üroloji uzmanı da hazır bulunmalıdır. Kızların jinekolojik değerlendirmesinin geçiş sırasında yapılması, kızlara pelvik ultrasonografi (USG), erkeklere adrenal rest dokusu aranması için testis USG, her iki cins için ise adrenal tümör taraması için adrenal USG önerilir. (6, 14).

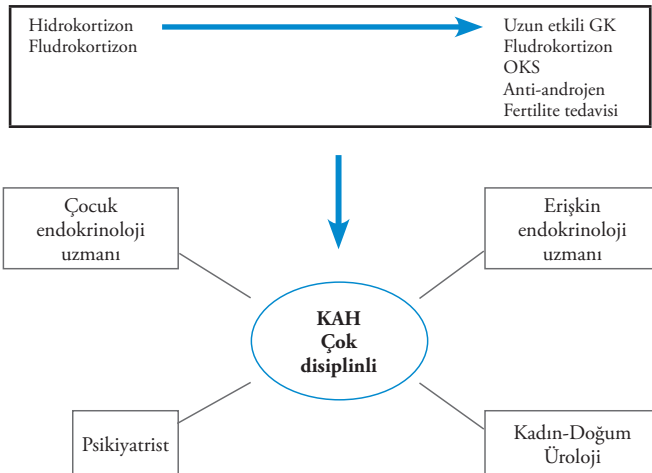
KAH vakalarındaki sorunlar

Obezite ve insülin direnci

KAH'lı vakalarda daha çocukluk döneminde obezite riskinin arttığı bildirilmektedir (15, 16). Ergen ve genç erişkinlerde abdominal yağ dokusu artışı belirlenmiştir. Visceral yağ dokusunun artışının engellenerek, uzun dönem komplikasyonların gelişmesinin önlenmesine dikkat çekilmektedir (17).

Hem klasik hem de klasik olmayan KAH vakalarında çocukluk döneminde insülin duyarlılığının azaldığı, insülin direncinin geliştiği bilinmektedir. İnsülin direncinin varlığı bu vakalarda metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Dislipidemi, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ile karakterize metabolik sendrom yaşam kalitesini bozmakta ve yaşam süresini kısaltmaktadır. Riskli grupların tanınması, insülin direncine yönelik tedavi yöntemlerinin uygulanması ile bu sendromun bütün bulgularının ortaya çıkması engellenebilir, erken tanı konduğu için yaşam kalitesinin bozulması önlenir. Günümüzde artık çocukluk döneminde de insülin direnci saptanmakta ve insülin direncinin yol açtığı sorunların temeli bu döneme dayanmaktadır. Ateroskleroz riski açısından izlenmesi için karotis intima kalınlığının takibinin yararlı olabileceği bildirilmektedir. KAH'lı vakaların da insülin duyarlılığının bozulması açısından da dikkatle izlenmeleri ve önlem alınması önerilmektedir (5, 18).

Çocuk odaklı bakım		Erişkin odaklı bakım	
YAŞ	Doğum- 8 yaş	8-16 yaş	≥16 yaş
KLİNİK KONULAR	Erken tanı Cinsiyet seçimi Cerrahi tedavi Büyüme ve gelişme Hipoglisemi ve adrenal krizden korunma	Büyüme ve gelişme Puberte Psiko-sosyal sorunlar Uyum	PKOS Hirsutizm Adrenal kalıntı Fertilite Psiko-sosyal sorunlar Obezite İnsülin direnci Kardiyovasküler komplikasyon Osteoporoz



Şekil 2. KAH'lı vakaların erişkine geçişi

Fertilite

Klasik KAH tuz kaybettiren kızlarda fertilitenin azaldığı, gebe kalma oranının düştüğü bildirilmektedir. (5, 19). Klasik ve nonklasik KAH tanılı ergen kızlarda polikistik over sendromu (PKOS) gelişme riski yüksektir. Fertilite azalmasına katkıda bulunabilir. PKOS gelişmesinde obezite, hiperandrogenizm ve insulin direncinin rolü olabilir (20). Vajinal rekonstrüksiyon ve klitoroplasti sonrası; vajinal stenoz, klitoral fonksiyon yetersizliği, klitoral ağrı ve üriner inkontinans gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Cinsel yaşamın erişkin dönemde sağlıklı sürdürülmesi için cerrahi tedavi sonrası vajina anatomisi, klitoris fonksiyonu önemlidir. Endokrinoloji uzmanlarının bu konuda bilgili olması ve sorunların çözümü için yol gösterici olması beklenmektedir (21). Geçiş sırasında kızların jinekolojik muayenelerinin anestezi altında yapılması önerilmektedir (14). Uygun şekilde tedavi edilen erkek vakalarda genellikle fertilite, puberte gelişimi, spermatogenez ve testis fonksiyonları normaldir. Hem klasik hem de nonklasik tipteki vakalarda oligospermi gözlenmiştir. Testislerde adrenal kalıntı ortaya çıkabilir ve bu kalıntıların büyümesi ile testisler büyüyebilir, spermatogenez bozulabilir, Leydig hücre yetersizliği gelişebilir. (5, 18, 20, 22).

Hirsutizm ve virilizasyon

Kızlarda androjene duyarlı bölgelerde kıllanma artışı, androjenlerin yüksekliği nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Hiperandrogenizmde hirsutizme ilave olarak, ses kalınlaşması, temporal saç dökülmesi, akne, erkek tipinde vücut yapısı, ter kokusu ve klitoriste büyüme gibi klinik bulgular ergen kızlarda ve erişkinlerde her muayene değerlendirilmelidir. Hirsutizm için Ferriman Gallwey skorlaması en sık kullanılan yöntemdir (3).

Psikolojik ve cinsel kimlik sorunları, mental ve kognitif fonksiyonlar

KAH'lı kızların prenatal dönemde androjenlere maruz kalmasının beyinde yapısal değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir. Homoseksüel eğilim, cinsel kimlik bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. Kognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceği bildirilmektedir (23, 24). KAH'lı vakaların çoğunda zeka düzeyi normaldir, ancak sık olarak ciddi tuz kaybı epizodları geçiren tuz kaybettiren vakalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma ortaya çıktığı gösterilmiştir (25). KAH'lı vakalarda, steroid yerine koyma tedavisi ile CRH ve ACTH salgısı tam olarak baskılanamaz, nitekim bunu hedefleyen glukokortikoid tedavileri Cushingoid semptomlara yol açar.. Bir çalışmada MRI ile KAH'lı 7 vaka değerlendirilmiş, üçünde hipofizde mikroadenom ve birinde boş sella saptanmıştır. Bazı vakalarda ise nörolojik bir bozukluğa yol açmayan beyaz madde değişiklikleri gösterilmiştir (26, 27).

Adrenal ve testiküler kitle

KAH'lı vakalarda ve KAH taşıyıcılarında adrenal kitle sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur. KAH tanılı vakalarda adrenal kitlelerin çoğu selimdir. Erişkin KAH vakalarında çok nadir olarak selim olmayan, virilizasyona neden olan adrenal karsinom bildirilmiştir. Uygun steroid tedaviye rağmen hiperandrogenizminin devam ettiği bazı KAH tanılı vakalarda steroid hücreli tümör akla gelmelidir. Adrenal kalıntı; testis, overler, geniş ligament, çölyak plexus yakınında v.b. bazı bölgelerde saptanabilmektedir. Gonadlardaki adrenal kalıntılar ACTH baskılanması yetersiz ise büyüyüp, mekanik baskı ile çevre dokuya zarar verebilir. Özellikle erken dönemlerde yüksek doz steroid tedavisine yanıt verirler ancak gecikmiş vakalarda bu cevap iyi değildir. Adrenalectomi yapılan vakalarda da adrenal kalıntıların büyüyebildiği bildirilmektedir. Adrenal kalın-

tı dokusunu baskılamak için uzun süreli yüksek dozlarda steroid tedavisi gerekebileceğinden ve uzun süreli yüksek doz steroid tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak için ya da steroid tedavisine yanıt yoksa bu kitlelerin cerrahi olarak çıkarılmaları gerekebilir, ancak yapılan çalışmalarda testis koruyucu cerrahi ile de testiküler fonksiyonlar bozulabilmektedir, bu nedenle cerrahi ilk planda düşünülmemelidir (5, 18).

Osteoporoz

Literatürdeki tartışmalara rağmen KAH vakaları ileride osteoporoz açısından hayat boyu risk taşımaktadırlar. Bu nedenle osteoporoza bağlı kırık riski nedeniyle özellikle erişkin hastalar düzenli KMY değerlendirmesine alınmalıdır. Koruyucu önlemler tedavi başlangıcında planlanmalıdır. Hastalığı kontrol altına alabilecek en düşük glukokortikoid dozu verilmeli, olası D vitamini eksikliğine karşı D vitamini durumu sistematik olarak değerlendirilmeli, yeterli Ca ve D vitamini desteği sağlanmalı ve düzenli fizik aktivite ihmal edilmemelidir (28, 29, 30, 31).

Genetik danışma, prenatal tanı ve tedavi

KAH tanılı veya mutasyon taşıyıcısı anne veya baba adayının mutasyon tipi belli ise genetik danışma yapılması kolaylaşmaktadır. Özellikle 21OHE vakalarında mutasyon analizi ile prenatal tanı yapılabilmektedir. Son zamanlarda KAH'lı kız çocuğunda virilizasyonu engellemek için gebelere deksametazon tedavisinin spesifik tedavi protokolü olarak uygulanması tartışmalı hale gelmiştir. Deksametazon tedavisinin fetus ve anne için güvenli olmadığı, bebeğin doğum ağırlığının düşük olmasına, orofasiyal anomaliye ve doğum sonrası bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açabildiği, annede ise steroid tedavisine bağlı hipertansiyon, hiperglisemi, anksiyete ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (32). Amerika Birleşik Devletleri Endokrin Derneği'nin KAH uzlaşlı rehberinde ise prenatal deksametazon tedavisi spesifik tedavi protokolü olarak önerilmemekte, deneysel tedavi olarak kabul edilmesi gerektiğine dikkat çekilmektedir (14). Ruutin olarak değil, fakat prospektif klinik çalışmalar için, bilgilendirilmiş onam alınarak, prenatal deksametazon tedavisinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Deksametazon tedavisi planlanan gebelere, 9.haftadan önce tedavi başlanır. Gebeliğin 9-11. haftalarında koriyonik villus örneğinde karyotip ve CYP21A2 genotipi araştırılır. Bebek karyotipe göre erkek ise veya genetik analize göre KAH'dan etkilenmemiş dişi ise tedavi kesilir (32). Günümüzde noninvazif yöntem olarak gebeliğin 6-7. haftalarında anne plazmasından elde edilen fetal DNA izolasyonu ile cinsiyet tayini ve moleküler analiz yapılabilmektedir. Böylece erken tanı imkanı ile steroid tedavisinin zararlı etkilerinden anne ve fetus korunabilir (33).

Tedavi

Klasik 21-hidroksilaz eksikliği vakalarında glukokortikoid tedavi ile kortizol eksikliği düzeltilir ve böylece ACTH'nin aşırı yapımı engellenir. KAH'lı vakalarda androjen yapımını baskılamak için suprafizyolojik dozlarda glukokortikoid tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Fizyolojik kortizol salgılanma hızı 6-7 mg/m²/gün iken, 10-20 mg/m²/gün hidrokortizon (günde üç doza bölerek) ile oral yoldan verilir. Çocukluk ve ergenlik döneminde yarılanma zamanı kısa steroidlerin normal büyümeyi sağlayacak ve hormon düzeylerini normal sınırlar içinde tutacak en düşük dozlarda verilmesi amaçlanır. Yarılanma zamanı uzun olan diğer glukokortikoidlerin (prednizon, predni-

zolon ve deksametazon gibi) büyümeyi baskılayıcı et-kileri nedeniyle çocukluk döneminde uzun süreli kullanılmaları önerilmez. Erişkinde hidrokortizona devam edilebilir ama gerekirse akşam dozu olarak orta-uzun etkili bir steroid de verilebilir, bu kararın hasta bazında değerlendirilmesi gerekmektedir. Glukokortikoid tedavi yaşam boyu verilir, ancak tedaviye yanıt kişiden kişiye değişir. Bu nedenle bir yandan klinik bulgular, diğer yandan hormonal parametreler (17-OHP, androstenedion, PRA, aldosteron, vb) ile tedavi dozu ayarlanmalıdır. Aşırı doz glukokortikoid verilmesi ise obezite, deride çatlakların gelişimi, hipertansiyon gibi hiperkortizolemi belirtilerine yol açar. Stres durumunda stresin derecesine göre fizyolojik dozların 2-3 katı dozlar verilir. Ağır hastalık durumu, cerrahi girişim veya travmada adrenal krizin önlenmesi için verilen günlük hidrokortizon dozlarının 3-6 katı intramusküler (İM) veya intravenöz (İV) yolla verilebilir.

Gebe KAH'lı kadınlara doğum sırasında ve peripartum dönemde stres dozunda steroid yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır. Ayrıca KAH'lı vakalarda adrenomedüller cevap da bozulduğundan hastalık durumunda hipoglisemi açısından da dikkat edilmelidir. Tuz kaybıyla giden veya yüksek PRA düzeyleri gösteren vakalarda mineralokortikoidler (fludrokortizon 0.05-0.25 mg/gün oral yoldan) tedavi protokülünde yer alır. KAH'a eşlik eden sorunlar için çocukluk döneminde GnRH analogları, hem çocukluk hem de daha sonraki dönemlerde anti-androjen ilaçlar, aromataz inhibitörleri, östrojen, metformin, vb ilaçlar da yardımcı tedavide kullanılabilmektedir (14, 22, 34-37).

Fizyolojiyi daha iyi taklit etmek ve adrenal süpresyon sağlamak, tedaviyi kolaylaştırmak yeni tedavi arayışları sürmektedir. Uzun etkili hidrokortizon preparatları son yıllarda (Chronocort®, Plenadren™, vb) daha iyi uyum ve kontrol için denenmektedir. ACTH yapımını uyaran CRH salınımı inhibe eden yeni ilaçlar erişkin dönemde tedavide kullanılmaktadır. Aşırı androjen üretimini azaltmak için çok yakın zamanlarda CYP17A1 enzim aktivitesini inhibe eden abirateron yeni bir ilaç olarak erişkinlerde denenmektedir (20).

Tablo 2. KAH Takip Çizelgesi

	Geçiş	6 aylık	Yıllık
Fizik muayene			
Ağırlık	X	X	X
Boy	X	X	X
VKİ	X	X	X
Bel çevresi / Kalça çevresi	X	X	X
Kan basıncı	X	X	X
Klinik hiperandrojenemi bulgusu (Kız)	X	X	X
Testis palpasyonu (Erkek) / Kız (Menstrüasyon durumu)	X	X	X
Genital yapı (kozmetik/anatomik durum) kontrolü	X		
Laboratuvar			
Na / K	X	X	X
PRA	X	X	X
17 OHP / Androstenedion/DHEA-S	X	X	X
Testosteron / Progesteron (Kız)	X	X	X
Testis USG (erkek) / Pelvik USG (Kız)	X		X
Adrenal USG	X		X
Açlık kan şekeri	X		X
OGTT (gerekirse)*	X		X
Lipidler	X		X
SHBG	X		X
Kemik mineral yoğunluğu (DXA ile)	X		X
Genetik analiz			
Sağlık, psikolojik ve sosyal durum	X	X	X
Sağlıklı yaşam ve alışkanlıklar	X	X	X
Üreme Sağlığı	X	X	X
Kardiyovasküler değerlendirme	X		X
Göz muayenesi	X		X
Tedavi (GK/ MK) Preparat-Doz	X	X	X
KAH Adrenal Yetmezlik Kimlik Kartı	X		

*İnsülin direnci takibi için vakada metabolik sendrom bulguları varlığı gözden geçirilmeli, gerekli hallerde OGTT yapılmalıdır.

YORUM ve ÖNERİLER

1. Her muayenede ağırlık, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü yapılmalıdır. VKİ hesaplanmalıdır. VKİ'nin normal sınırlar içinde tutulması hedeflenmelidir.
2. Kan basıncı kontrol edilmeli hipertansiyon var ise glukokortikoid ve mineralokortikoid dozunun ayarlanmasından sonra, kontrol edilemez ise antihipertansif tedavi gerekebilir.
3. Kızlarda hirsutizm, akne, sebore, temporal bölgede saç dökülmesi, meme küçüklüğü, ses kalınlaşması gibi hiperandrojenemi bulgularının kontrolü gerekir.
4. Kızlarda menstrüasyon düzeni sorgulanmalıdır. Son menses zamanı kayıt edilmelidir. Dış genital düzeltme ameliyatları ve dış genital yapının kontrolü yapılmalıdır. Geçiş sırasında kızların anestezi altında jinekolojik değerlendirmesi gerekebilir.
5. KAH adrenal yetersizlik kartı kontrol edilmelidir. Son muayeneden beri adrenal kriz, stres durumu sorgulanmalıdır. Adrenal kriz habercisi halsizlik, iştahsızlık, kusma, karın ağrısı gibi bulgular konusunda bilgisi kontrol edilmelidir. Stres durumunda adrenal krizden korunmak için mutlaka stres tedavisi konusunda hasta bilgili olmalıdır. Küçük, orta ve büyük girişimler için hekimini haberdar etmeli, özel tedavi protokolü ile girişim uygulanmalıdır.
6. Glukortikoid-mineralokortikoid tedavi ve ek tedavileri kontrol edilmelidir. İlaçların dozu, alınma zamanı vb kayıt edilmelidir.
7. Adrenal kalıntı doku, tümör açısından testis palpasyonu her muayene yapılmalıdır. Periyodik aralıklar ile testis USG istenmelidir.
8. Kızlarda menses düzeni ile ilgili sorunlar var ise pelvik USG yapılması gerekebilir. PKOS açısından değerlendirme gerekli olabilir.
9. Adrenal tümör aranması için aralıklı olarak adrenal USG istenir. Gerekirse BT veya MRI gibi daha ileri görüntüleme gerekebilir.
10. Tedavinin kontrolü için 6-12 ayda bir adrenal prekürsörler (17 OH P, AS, DHEA-S), PRA, aldosteron, testosteron, vb kontrolü gerekmektedir.
11. Obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler sorunlar, metaolik sendrom açısından yakın takip edilmelidir.
12. Obezitenin gelişmesinin engellenmesi, koruyucu önlemlerin alınması ile insülin direnci gelişme riski azaltılabilir. Diyet, fiziksel aktivite ayarlaması, ergenler için madde kullanımı gibi ek risk faktörlerinin kontrolü önerilir.
13. Lipid bozuklukları için, yılda bir lipid düzeyleri takip edilmelidir.
14. Psikolojik, sosyal destek sağlanmalıdır.
15. Fertilite için erişkin endokrinoloji uzmanı, kadın-doğum ve üroloji uzmanı ile işbirliği yapılmalıdır.
16. Osteoporoz riski için periyodik kemik mineral yoğunluğu kontrolü, uygun miktarda D vitamini ve kalsiyum alınması gerekir.
17. Steroid tedavisi yan etki kontrolü için göz, hipertansiyonu olanlarda göz dibi muayenesi 1-2 yıl aralıklar ile yapılmalıdır.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ ERİŞKİNE GEÇİŞ FORMU

FORMUN DOLDURULMA TARİHİ:

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı :

Cinsiyet :

TC Numarası:

Doğum tarihi :

Başvuru tarihi, yaşı:

Öğrenim durumu:

Eposta:

Telefon:

GÖNDEREN MERKEZ / DR

Eposta:

Tel:

SEVK EDİLDİĞİ KURUM / DR

Eposta:

Tel:

TANI:

• KAH: Klasik /Nonklasik

• KAH tipi:

- 21 hidroksilaz eksikliği
- 11 beta hidroksilaz eksikliği
- 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği
- 17 hidroksilaz eksikliği
- Diğer:

GENETİK ANALİZ :

Karyotip:

Moleküler tanı ve yorum:

KISA ÖYKÜ (BAŞVURUDA):

AKRABA EVLİLİĞİ: Var/Yok

Derecesi:

	Adı	Doğum tarihi	Boy /SDS	Memleketi
Anne				
Baba				
Kardeş 1 /Cinsiyet				
Kardeş 2/Cinsiyet				

Annenin gebelik öyküsü: G..P..A..

Ailede KAH öyküsü:.....

Ailede hastalık öyküsü:.....

AİLE AĞACI :

MUAYENE

Tarih	Başvuru	Son muayene
Yaş		
Ağırlık (kg) / SDS		
Boy (cm) / SDS		
VKİ (kg/m ²) / SDS		
Bel çevresi*		
Kalça çevresi*		
Puberte durumu (Aksiller, Pubik, Meme, Testis)		
Dış genital muayene**		
Prader /AIS evre (tanımlama)		
Kan basıncı (mmHg)		
Cilt rengi		
Sistem bulguları		
Hirsutizm/Akne/Sebore/Ses kalınlaşması/ Saç dokülmesi		
Ergen kızlarda hirsutizm skoru***		
Menses durumu		
Kemik yaşı		
Ek bulgu		
Diğer		
TEDAVİ (İlaç adları, ayrıntıları için tedavi bölümüne bakınız)		

*Ergenlerde visceral yağlanma durumunu değerlendirmek için

**Dış genital muayene (tanı sırasında, ayrıntılı açıklama) [vagen ağzı, görünüm, labioskrotal yaprakların durumu, fallus boyu, hipospadias şekli, gonadların yeri (inguinal, skrotal, batin) vb]

***Ergen kızlarda Ferriman-Gallwey skorlaması

LABORATUVAR TETKİKLERİ: (birimlerin belirtilmesi çok önemlidir)*

	Başvuru	Son değerlendirme
Tarih		
Yaş		
Elektrolitler (Na/K)		
Kan şekeri		
Üre /Kreatinin		
17 OH Progesteron		
DHEA-S		
Androstenedion		
Progesteron		
Kortizol		
ACTH		
PRA /Aldosteron		
DOC		
11-Desoksikortizol		
Trigliserid		
HDL		

ACTH uyarı testi:

	1.test			2. test		
Tarih						
	0.dak	30.dak	60.dak	0.dak	30.dak	60.dak
Kortizol						
17 OH P						
11-Dezoksikortizol (11-S) (11-BOHE tanısı için)						

Diğer teknikler (Tarih:.....)**Görüntüleme:**

Tarih, yaş			
Pelvik USG			

Tarih, yaş			
Skrotal USG			

Tarih, yaş			
Adrenal /Batin USG			

Tarih, yaş			
Diğer			

TEDAVİ	Başlama tarihi	Son kullanma dozu	Ek not
HİDROKORTİZON (mg/m2/gün) Prepara- rat, doz zamanları, dozlar			
FLUDROKORTİ- ZON (mg/gün) Pre- parat, doz zamanları			
Diğer			

GENİTAL DÜZELTME AMELİYATLARI (Var ise) (Düzeltilme ameliyatı tipi, tarihi):

Tarih / Ameliyat	Birinci	İkinci	Üçüncü

Not:

PUBERTE:

Puberte : Spontan İndüksiyon

Puberte başlama zamanı:

Menarş yaşı:

Menstrüasyon durumu:

Diğer:

PSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME:

EK SORUNLAR*

	Ortaya çıkma zamanı	Tedavi	Son durum

Gönderen merkezdeki hekimi ile irtibata geçilebilir.

TAKİPTEKİ ÖNERİLER

- 1.
- 2.
- 3.

DİKKAT!

**BENİM BÖBREK ÜSTÜ BEZİM ÇALIŞMIYOR.
DERDİMİ ANLATAMAYACAK KADAR KÖTÜ DURUMDAYSAM
LÜTFEN BENİ EN YAKIN SAĞLIK KURULUŞUNA GÖTÜRÜN...**

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ
ADRENAL YETMEZLİK KİMLİK KARTI**

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı :

Doğum tarihi :

Adresi

Tel Ev : İş tel :

Cep Tel :

TEDAVİ:

1.....

2.....

3.....

4.....

Acil Durumda Tedavi

Stres durumlarında (ateşli hastalık, kaza, cerrahi, fiziksel ve mental stres, vb) hidrokortizon tedavisi günlük aldığı dozun 2-5 katı kadar artırılır. Ağızdan hidrokortizonun alınamadığı durumlarda (kusma, şok, acil cerrahi gibi) glukoz ve sodyum içeren sıvılar damar yoluyla verilir. Hidrokortizon için damar içi uygulama aşağıdaki şekildedir.

Yaş	Başlangıç dozu	Devam dozu (gün)
3 yaş altı	25 mg	25 - 30 mg
3 - 12 yaş	50 mg	50 - 60 mg
12 yaş üstü	100 mg	100 mg

Hidrokortizon yoksa prednizolon, hidrokortizonun 1/5 dozunda verilebilir.

Prednizolon (erişkin için)	25 mg	25 mg
----------------------------	-------	-------

SAĞLIK KURUMU

.....Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinolojisi

İletişim:

Adres:

Tel:

Acil arama için tel:

TARİH:**İMZA:**

Kaynaklar

1. White PC, Bachega TASS. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: From birth to adulthood. *Semin Reprod Med*, 2012; 30: 400-409
2. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: The adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 2645-2655
3. Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HAG, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H. Congenital adrenal hyperplasia-How to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004;112: 343-355
4. Gleeson H, Davist J, Jones J, O'Shea E, Clayton PE. The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in single centre over 18 years. *Clin Endocrinol*, 2013; 78: 23-28
5. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr*, 2011; 76: 73-85
6. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14: S60-S66
7. Conway G. Congenital adrenal hyperplasia: Adolescence and transition. *Horm Res Paediatr*, 2007; 68 (Suppl 5):155-157
8. Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency : A meta-analysis, *J Pediatr*, 2001; 138: 26-32
9. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 4429-4438
10. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. (2004): Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151: U77-U82
11. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ, Bornstein SR: Adrenomedullary dysplasia and hypofunction patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343: 1362- 1368.
12. Tütüncüler F, Saka N, Can Arkaya S, Abbasoğlu S, Baş F. Evaluation of adrenomedullary function in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*, 2009; 72: 331-336
13. McCann-Crosby B, Chen MJ, Lyons SK, Lin Y, Axelrad M, Dietrich JE, Sutton VR, Macias CG, Gunn S, Karaviti L. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia: targets of treatment and transition. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12:224-238.
14. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95:4133-4160
15. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patient. *Arch Dis Child*, 1998; 78: 261-263
16. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, 2006; 117: e98-e105
17. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Dao-Tran A, Mittelman SD, Gilsanz V, Schrager SM, Geffner ME. Increased abdominal adiposity in adolescents and young adults with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100: E1153-E1159
18. Falhammar H, Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*, 2012; 41: 355-373
19. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with CAH due to 21-hydroxylase deficiency , 1997; 316: 178-182
20. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015; 29: 449-468
21. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *J Ster Biochem Mol Biol*, 2017; 165: 137-144
22. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia: Transition from childhood to adulthood. *J Endocrinol*, 2001; 24: 681-691
23. Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia, *Psychoneuroendocrinology*, 1992, 17; 153-170

24. Berenbaum SA. Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001; 30(1); 173-192
25. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, Murray GD, McNinch AW, Savage DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Arch Dis Child*. 1994; 70:214-218.
26. Speiser PW, Heier L, Serrat J, et al. Failure of steroid replacement to consistently normalize pituitary function in congenital adrenal hyperplasia: hormonal and MRI data, *Horm Res*, 1995; 44: 241-246
27. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:349-363.
28. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 641-654.
29. Gallagher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. *Growth Horm IGF Res*, 2005; 15: S26-S30
30. Delvecchio M, Soldano L, Lonero A, Ventura A, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, Faienza MF. Evaluation of impact of steroid replacement treatment on bone health in children with 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine*, 2015; 48: 955-1000
31. Raizada N, Jyotsna VP, Upadhyay AD, Gupta N. Bone mineral density in young adult women with congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016; 20: 62-66
32. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Endocrinol*, 2015;29:469-483
33. Kazmi D, Bailey J, Yau M, Abu-Amer W, Kumar A, Low M. New developments in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017; 165:121-123
34. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1:341-352.
35. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2015 15;408:190-197
36. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction Update* 2004; 10:469-485.
37. Turcu A, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Bio Mol Biol*, 2015; 153: 63-71

FONKSİYONE ADRENAL ADENOM CERRAHİSİNE HAZIRLIK

FEOKROMOSİTOM

Preoperatif araştırı ve dikkat edilecekler

1. Kan basıncı ve kalp hızını kontrol etmek
2. Volüm eksikliğini düzeltmek
3. Diğer organ fonksiyonlarını kontrol etmek
4. Hastayı cerrahinin indüklediği katekolamin deşarjından ve bunun kardiyovasküler sistem üzerindeki sonuçlarından korumak

Preoperatif yönetim

- Preoperatif kardiak inceleme (genç bir hastada EKG yeterli iken klinik şüphe olan hastalarda ekokardiografi hatta doppler ekokardiografi gerekebilir)
- HT'a bağlı son organ hasarının değerlendirilmesi
- Kan şekerinin perioperatif 24- 48 saatte takibi ve tedavide hızlıca değişiklikleri yapmak (postoperatif hipoglisemi açısından dikkatli izlem önemlidir.)
- Hct (Başlangıçtaki volüm eksikliğinin düzeyini belirlemek ve takipte yeterli volüm replasmanını değerlendirmek için)

Sürekli intraarteriyel basınç ölçümü tüm hastalarda daha iyi hemodinamik takip açısından öneriler içindeyken; seçilmiş hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu; sol ventrikül dolum basınçlarını monitorize etmek için gerekli olabilir.

Perioperatif kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için operasyon öncesi adrenerjik blokaj öncelikli tedavidir. Fenoksibenzamin alfa-reseptörlerin irreversibl inaktivasyonunu (alfa-1 ve alfa-2) reseptöre kovalant bağlanma ile sağlar. İlacı kestikten 24- 48 saat sonra reseptör yenilenmesi olabileceği için daha iyi intraoperatif hemodinamik kontrolü sağladığı diğer taraftan daha fazla postoperatif hipotansiyona sebep olduğu ile ilgili yayınlar mevcuttur. Alternatif olarak kullanılacak α -1 selektif adrenerjik blokerker(AB) α -2 reseptörler korunduğu için (presinaptik norepinefrin (NE) salınımı artmamış) ciddi taşikardi engellenmiş olur. Reseptör antagonizması reversibldir. α -1selektif/ non-selektif α AB karşılaştıran randomize kontrollü çalışma (RCT) yok, ancak retrospektif çalışmalara göre selektiflerle daha düşük preoperatif diastolik kan basıncı, daha düşük intraoperatif kalp hızı, daha iyi hemodinamik toparlanma, daha az yan etki (reaktif taşikardi, uzun süreli postoperatif hipotansiyon) gözlenmiştir.

α AB operasyon öncesi en az 10-14 gün önce başlanmalıdır. Uzun süreli katekolamin fazlalığına bağlı organ hasarı olan KMP, vaskülit, yeni geçirilmiş MI durumlarında daha erken adrenerjik blokaj başlanabilir.

β AB taşikardiyi (nonselektif alfa-blokaja bağlı, vazodilatasyona sekonder kalp hızı artışı, epinefrin sekrete eden tümörlerde) kontrol etmek için, aritmi, myokardial iskemi veya KMP varlığında kullanılmalı. Preoperatif β AB kullanımı α adrenerjik reseptör stimülasyonuna bağlı hipertansif kriz olasılığından dolayı ancak α AB kullanımı sonrası olmalıdır. β 1 selektif in non selektif olanlara üstünlüğünü gösteren kanıt yok. Labetalol sabit ve daha potent antagonistik aktiviteye sahip. (α : β 1:5) Bu yüzden paradoksal HT, hatta HT kriz yapabileceği için başlangıç tedavisi olmamalıdır. Karvedilol için de bu öneriler geçerlidir.

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) norepinefrin ilişkili kalsiyum girişini vasküler düz kasta bloklayarak HT ve taşiaritmileri kontrol eder.

- 1) α AB dozunu arttırmayı gereken yetersiz KB kontrolü
- 2) AB'ye ciddi yan etki
- 3) Sadece intermitan HT olan hastalarda AB'ye bağlı hipotansiyonu engellemek için
- 4) Katekolaminlere bağlı koroner vasospazm

Metirozin katekolamin sentezini inhibe eder. α AB ile birlikte cerrahi öncesi kısa bir süre kullanılabilir. Bazı merkezlerde rutin kullansa da, bazı merkezlerde alfa-beta AB intolerans veya kardiopulmoner sebeplerle kullanılmaktadır.

Yüksek sodyum ve sıvı alımı

α AB birkaç gün sonra oral sıvı alımının arttırılması ve NaCl alımının 5 g/ gün üzerine çıkılması şeklinde önerilebilir. Cerrahi öncesi hasta hospitalize edildiğinde sürekli SF infuzyonu (1–2 L) uygulanabilir.

- Kan volüm kontraksiyonunu düzeltir.
- Cerrahi öncesi ortostatik hipotansiyonu engeller.
- Cerrahi sonrası belirgin hipotansiyonu engeller.

Optimal Kan basıncı ve kalp hızı hedefi

- RCT yok. Retrospektif çalışmalara göre otururken 130/80 mm Hg dan az; ayakta sistolik 90 mm Hg dan fazla
- Kalp hızı 60-70/dk otururken, 70-80/dk ayakta
- Hedefler yaşa ve ek kardiyovasküler hastalıklara göre modifiye

Primer Hiperaldosteronizm

Preoperatif araştırı ve dikkat edilecekler;

- Hipokalemi
- Alkoloz
- Kuvvetsizlik
- Parestezi

- Tetani
- Nefropati
- Poliuri
- Refrakter Hipertansiyon (HT)

Preoperatif yönetim;

1. HT kontrolü
2. Kardiak fonksiyonların optimizasyonu
3. Hipokaleminin düzeltilmesi

MR(mineralokortikoid reseptör) antagonistleri

- ❖ Kan basıncı kontrolü ve hipokaleminin düzelmesinde etkin
- ❖ KB'na bağlı olmayan hedef organ hasarından korur.

Spiranolakton

- Sistolik kan basıncı % 25, diastolik kan basıncı % 22 düşüş (50-400 mg/gün; 1-96 ay) sağlar. Jinekomasti (6 ayda % 6.9 (50 mg/gün) ve % 52 (150 mg/gün)) kadında menstrual düzensizlikler, erkekte erektil disfonksiyon başlıca yan etkileridir.
- Başlama dozu 12,5 - 25 mg/gün tek doz
- En düşük etkin doz çok yavaş arttırarak bulunmalı
- Max doz: 100 mg/gün.

Eplerenon

- %50 MR antagonistik etki
- Tolerabilite daha iyi
- Başlama dozu 25 mg/gün, günde 2 doz
 - Evre 3 KBY (GFR 60 mL/dk/1.73 m²) her iki ilaçta da hiperkalemi açısından dikkat etmeli.
 - Evre 4 KBY kullanmamalı.

Diğer ajanlar

- Na kanal antagonistleri; amilorid, triamteren
- Amilorid spiranolaktondan daha az etkin
- Seks steroid ilişkili yan etkiler yok.
- Endotel üzerine olumlu etkiler yok.
- KKB, ACE inh, ARB kombinasyonda kullanılabilir.

Cushing Sendromu

Preoperatif araştırı ve dikkat edilecekler;

- Obezite (azalmış göğüs duvarı kompliyansı ve fonksiyonel rezidual kapasite; azalmış pulmoner rezerv) Pulmoner fonksiyon testleri ve akciğer grafi incelemesi yapılmalıdır.
- HT

- Diabetes mellitus
- Myopati; solunum kaslarını etkilenebilir.
- Osteoporoz; hastaya pozisyon verme sırasında dikkat edilmelidir.
- Psikolojik değişiklikler

Preoperatif yönetim;

1. Elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi
2. Kan şekeri regülasyonunun sağlanması
3. HT kontrolü
4. Hiperkortizoleminin kontrolü; ketokonazol, metirapon, mitotan, aminoglutethimid
5. Hiperkoagulabilite durumunun kontrolü
6. Perioperatif dönemde steroid replasmanı

Cushing sendromlu hastalarda artmış koagülasyon kaskadı ve bozulmuş fibrinoliz nedeniyle venöz tromboemboli riskinde 10 kat artış vardır ve bu postoperatif ilk 3 ayda daha yüksek olmakla birlikte 1. yıla dek devam eder. Bu nedenle preoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalı, alt ekstremitte kompresyonu uygulanmalı, postoperatif erken mobilizasyon yapılmalıdır.

Perioperatif dönemde steroid replasmanı; birçok farklı merkezde farklı steroid protokolleri önerilmektedir.

- 100 mg HC cerrahiden yarım saat önce ve operasyon sonrası
- 200 mg postop ilk gün 24 saatte
- 100 mg 3x1 2. gün
- 100 mg 2x1 3. gün
- 50 mg 2x1 4. gün
- 25 mg oral prednizon
- Her 3 günde 5 mg'a inilip idame doza hastanın klinik ve laboratuvar takibine göre inilmesi.

Unilateral adrenalectomi sonrası HPA aks toparlanması 18 ay sürebilmektedir.

- Hidrokortizon, 10 –12 mg/m /gün; 2 ya da 3 e bölünmüş dozlarda
- Doz azaltma protokolleri her merkezde farklı
- Her 3 ayda bir HPA aks değerlendirmesi
 - ✓ 5 µg/dL altında kortizol; GC devam
 - ✓ 18 µg/dL üstü; HPA aks toparlanması
 - ✓ Aradaki değerlerde stimülasyon testi

Kaynaklar

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1915-42.
2. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4069-79.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 May;101(5):1889-916
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2807-31.
5. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Büller HR, Brandjes DP. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2743-50
6. Mishra AK, Agarwal A, Gupta S, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Outcome of adrenalectomy for Cushing's syndrome: experience from a tertiary care center. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1425-32. Epub 2007 May 30.
7. Cui X, Yang L, Li J, Bu S, Wei Q, An Z, Fan T. Perioperative Endocrine Therapy for Patients with Cushing's Syndrome Undergoing Retroperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:983965

