



Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

**ADRENAL ve GONADAL
HASTALIKLAR
KILAVUZU**

2022



ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

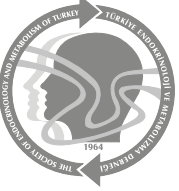
2022 - ANKARA

ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

ISBN: 978-605-66410-9-1

12. Baskı: Mayıs 2018 (*Gözden geçirilmiş yeni baskı*)
13. Baskı: Ekim 2018 (*Tıpkı Basım*)
14. Baskı: Nisan 2019 (*Gözden geçirilmiş yeni baskı*)
15. Baskı: Kasım 2019 (*Tıpkı Basım*)
16. Baskı: Kasım 2020 (*Gözden geçirilmiş yeni baskı*)
17. Baskı: Aralık 2022 (*Gözden geçirilmiş çevrimiçi yayın*)



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 425 2072
Faks (0312) 425 2097
E_posta: president@temd.org.tr
www.temd.org.tr



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

**BAYT Bilimsel Araştırmalar
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.**

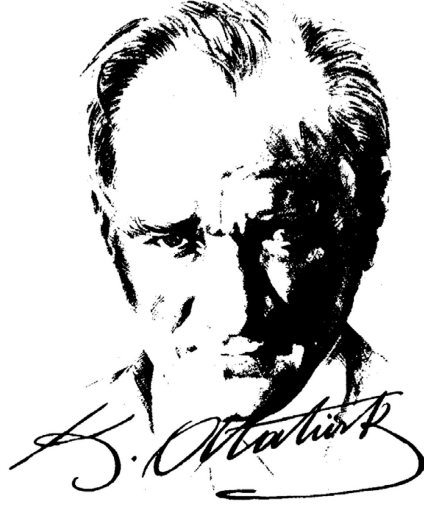
Ziya Gökalp Cad. 30/31
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 431 3062
Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1516/1 Sk. No: 27
Yenimahalle / ANKARA
Tel. (0312) 395 25 80

Baskı Tarihi: Aralık 2022



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

**TEMĐ ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU-2022 YAZARLARI**

(Alfabetik sıra ile)

Alev SELEK
Banu Pınar ŞARER YÜREKLİ
Bülent Okan YILDIZ
Coşkun MERİÇ
Emre Sedar SAYGILI
Engin GÜNEY
Erol BOLU
Esen AKBAY
Fahrettin KELEŐTİMUR
Gonca TAMER
Gülay ŞİMŞEK BAĞIR
Güzin Fidan YAYLALI
Hamiyet YILMAZ YAŞAR
İlhan TARKUN
Kürşad ÜNLÜHIZARCI
Mahmut YAZICI
Melek Eda ERTÖRER
Metin GÜÇLÜ
Murat YILMAZ
Mustafa DEMİRPENÇE
Mustafa Kemal BALCI
Mustafa ÜNÜBOL
Nur KEBAPÇI
Nuri çAKIR
Özen ÖZ GÜL
Özlem çELİK
Özlem ÜSTAY
Pınar KADIOĞLU
Rıfat EMRAL
Serkan YENER
Süheyla GÖRAR

**Değerli Meslektaşlarımız,**

Sizlere Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu'nun güncellenmiş halini sunuyor olmaktan dolayı çok mutluyuz. Diğer kılavuzlarımıza benzer şekilde, son literatür ve uzlaşılarla zenginleştirdiğimiz bu kılavuzumuzun da tanı, ayırıcı tanı, tedavi ve takipteki pratik önerileri sayesinde, birinci basamaktan üçüncü basamağa dek, önemli bir başvuru kaynağı olacağını umuyoruz.

Güncellenen kılavuzumuzda, 'Adrenal Hastalıklar' ve 'Gonadal Hastalıklar' iki ayrı ana başlık şeklinde sunulmuş, "Testiküler Adrenal Rest Tümör" yeni konu olarak eklenmiş ve her bölümün sonunda "TMD Önerileri" başlığı altında konuyla ilgili önemli ve özet mesajlara yer verilmiştir.

Kılavuzun yenilenmesinde emeği geçen, başta Adrenal ve Gonadal Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Engin Güney olmak üzere, onun başkanlığındaki yazarlar komitesine ve katkıda bulunan çalışma grubu üyelerine teşekkürlerimizi sunuyor, kılavuzun çalışmalarınızda kolaylıklar getirmesini diliyoruz.

Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı



ABBAS ALİ TAM	ERDİNÇ ERTÜRK	KUBİLAY ÜKİNÇ	ÖZLEM ZEYNEP AKYAY
ABDULLAH TAŞLIPINAR	EREN GÜRKAN	KÜBRA SOLMAZ	PINAR KADIOĞLU
ADNAN BATMAN	EROL BOLU	KÜRŞAD ÜNLÜHIZARCI	PINAR KARAKAYA
AHMET YILDIRIM	ERSEN KARAKILIÇ	LEYLA BATMAZ	PINAR ÜZGEÇ GÜLLER
ALEV EROĞLU ALTINOVA	ESEN AKBAY	MAHMUT YAZICI	PÜREN GÖKBULUT
ALEV SELEK	ESMA PEHLİVAN KÖROĞLU	MEHMET ALİ GÜNDOĞAN	RIFAT EMRAL
ALİ SAKLAMAZ	ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ	MEHMET AŞIK	SAIDA DASHDAMIROVA
ALPASLAN KEMAL TUZCU	ESRA Ş. HATİPOĞLU	MEHMET EMİN ÖNDE	SAKİN TEKİN
ALPER ÇAĞRI KARCI	ESRA TUTAL	MEHMET GÜVEN	SEDA HANİFE OĞUZ BAYKAL
ANNA ABBASGHOLIZADEH	EVİN BOZKUR	MEHMET MUHİTTİN YALÇIN	SEDA KARSLI
ARİF ENDER YILMAZ	FARUK ALAĞÖL	MEHMET SÖZEN	SEDA TURGUT
ARZU UZUN	FATİH KILIÇLI	MEHMET SÜLE	SEDAT CAN GÜNEY
ASLI ERİŞ	FATİH TANRIVERDİ	MELEK EDA ERTÖRER	SEHER ÇETİNKAYA ALTUNTAŞ
AYDAN USMAN	FATMA AVCI MERDİN	MERİÇ COŞKUN	SEHER TANRIKULU
AYDOĞAN AYDOĞDU	FETTAH ACIBUCU	METİN GÜÇLÜ	SELİN DİNÇER GENÇ
AYKUT ÇİMŞİR	FEVZİ BALKAN	MUAMMER KARADENİZ	SEMA YARMAN
AYSEL BULUT	FUNDA ÖZTÜRK	MUHAMMED ERKAM SENCAR	SEMRA AYTÜRK SALT
AYŞA HACIOĞLU	GAMZE AKKUŞ	MUHAMMED MASUM CANAT	SENA İLİN
AYŞE ESEN	GONCA TAMER	MURAT ALAY	SENA YERAL
AYŞE NUR İZOL TORUN	GÖKÇEN GÜNGÖR SEMİZ	MURAT ÇALAPKULU	SERDAR KAYIHAN
AYŞE ÖZDEMİR YAVUZ	GÖKHAN ÖZİŞİK	MURAT YILMAZ	SERDAR KAYIHAN
BANU ERTÜRK	GÖNÜL VARAN KOÇ	MUSTAFA BURAK YAŞAR	SERKAN YENER
BANU PINAR ŞARER YÜREKLİ	GÜLAY ŞİMŞEK BAĞIR	MUSTAFA DEMİRPENÇE	SERPİL ÇİFTEL
BAŞAK ÖZGEN SAYDAM	GÜZİN FİDAN YAYLALI	MUSTAFA DİNÇ	SERRA ALPÖZEN
BERRİN DEMİRBAŞ	HABİB BİLEN	MUSTAFA GÜRKAN TAŞKALE	SEVAL YILDIZ ŞAHİN
BETÜL EKİZ BİLİR	HAKAN KORKMAZ	MUSTAFA KEMAL BALCI	SEVDE NUR FIRAT
BİLGE BAŞDOĞAN	HALİT DİRİ	MUSTAFA ÖZBEK	SEYFULLAH KAN
BURAK ÖZBAŞ	HAMİDE PIŞKINPAŞA	MUSTAFA ÖZTÜRK	SEYİD AHMET AY
BURÇİN GÖNÜL İREMLİ	HAMİYET YILMAZ YAŞAR	MUSTAFA ÜNÜBOL	SEZİN DOĞAN ÇAKIR
BÜLENT OĞUN HATİBOĞLU	HASAN FAHRETTİN	MUTLU GÜNEŞ	SİNEM KARGÜN
BÜLENT OKAN YILDIZ	KELEŞTEMUR	MÜYESSER SAYKI ARSLAN	SİNEM KIYICI
BÜŞRA ÖZCAN	HATİCE İNCEBİYİK	NARİN NASIROĞLU İMGA	SÜHEYLA GÖRAR
CEM ONUR KIRAÇ	HATİCE SEBİLE DÖKMETAŞ	NAZLI GÜLSOY KIRNAP	SÜLEYMAN BALDANE
COŞKUN MERİÇ	HAYRİ BOSTAN	NESLİHAN USLU	SÜMER PEK
ÇİĞDEM ÖZDEMİR	HİKMET SOYLU	NEŞE ÇINAR	ŞEBNEM BURHAN
DAMLAM KÖKSALAN	HULUSİ ATMACA	NUR KEBAPÇI	ŞEN İLGİN
DENİZ ÇETİN	HÜLYA SERİNSÖZ	NURİ ÇAKIR	TEVFİK DEMİR
DERYA ÖZ	HÜNKAR AĞGÜL	NURİYE HALE ERBATOR	TOYGAR KALKAN
DİDEM ACARER BUGÜN	HÜSNİYE BAŞER	NUSRET YILMAZ	TUĞBA BARLAS
DİLEK KARAKAYA	İŞLAY TAŞKALDIRAN	OĞUN İREM BİLEN	TÜLAY OMMMA
DİLEK TÜZÜN	İLHAN TARKUN	OĞUZHAN DEYNELİ	UTKU ERDEM SOYALTIN
DUYGU ŞAHİN	İLKAY KARTAL	ONUR ELBAŞAN	ÜMİT NUR ÖZBAY (DEMİRÖZ)
ELDANIZ YUNUSOV	İLKCAN ÇERÇİ KOÇAR	ÖZEN ÖZ GÜL	YALÇIN BAŞARAN
ELİF KILIÇ KAN	İLKUNUR ÖZTÜRK ÜNSAL	ÖZGE ÖZER	YASEMİN EMÜR GÜNAY
EMEK TOPUZ	İNAN ANAFOROĞLU	ÖZGE TELCİ ÇAKLILI	YASEMİN ŞEFİKA AKDENİZ
EMRE SEDAR SAYGILI	İSMAİL YILDIZ	ÖZKAN SANDALCI	YAVUZ SELİM DEMİR
EMRE URHAN	KADRİYE AYDIN TEZCAN	ÖZLEM ÇELİK	ZEHRA BERBEROĞLU
ENGİN GÜNEY	KEZİBAN DEMİR	ÖZLEM SOYLUK SELÇUK BİRİCİK	ZEHRA ERDEMİR
ENSAR AYDEMİR		ÖZLEM ÜSTAY	ZEHRA YAĞMUR ŞAHİN ALAK

**Değerli meslektaşlarım,**

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanan 'Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu'nun güncellenmiş yeni basımını sizlerle buluşturmaktan mutluluk duyuyoruz. Tüm alanlarda olduğu gibi adrenal ve gonadal hastalıklar alanında da bilgi birikimi hızla artmakta ve yeni gelişmeler olmaktadır. Bu doğrultuda güncelleme çalışmalarında tüm kılavuz gözden geçirilerek, gerekli değişiklikler yapılmış ve yeni araştırmalar ışığında ortaya çıkan güncel bilgiler eklenmiştir.

Öncelikle kılavuzumuzun yazımında her güncellemede yeni başlıklar eklenmesi nedeniyle oluşan karışıklığı gidermek ve bilgiye ulaşmayı kolaylaştırmak amacıyla konuların sıralaması yeniden düzenlenmiş, kılavuzun ilk bölümünde adrenal hastalıklar, ikinci bölümünde de gonadal hastalıklara yer verilmiştir. Güncelleme çalışmalarına Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu üyelerinin önerileri alınarak başlanmıştır. Tüm bölümler yazarlar tarafından tekrar değerlendirilerek, gerek görülen değişiklikler ve eklemeler yapılmıştır. Yazarların tercihleri doğrultusunda bazı bölümler yeniden yazılmış, birçok bölümde ise, daha önce yer almayan bazı konular eklenmiştir. Bunlara ek olarak daha önceki kılavuzda yer almayan 'Testiküler Adrenal Rest Tümör' bölümü de kılavuzumuza eklenmiştir. Son olarak güncellenmiş kılavuzumuzda bölümlerin sonunda 'TEMD önerileri' başlığı altında konuyla ilişkili önemli mesajlara yer verilmiştir. Yoğun çabalara rağmen kılavuzda gözden kaçan eksiklikler olabilir. Bunların giderilmesi sizin katkılarıyla mümkün olacaktır.

Kılavuzumuzun meslektaşlarımıza çalışmalarında katkı sağlaması dileğiyle, kılavuzun güncellenmesi ve geliştirilmesindeki büyük emekleri için çalışma grubumuzun üyelerine içtenlikle teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Engin GÜNEY

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar 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	: Antidiüretik 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 idiyopatik adrenal hiperplazi	MTC	: Tiroit 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	: Dihidrotestosteron	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 progestasyonal 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 dişgenezi sendromu
FSH	: Follikül uyaran hormon	TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
GDH	: Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm	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 pitüter adrenal	IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
HPG	: Hipotalamik pitüter 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 - ADRENAL HASTALIKLAR	1
1- HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİ	3
2- ADRENAL İNSİDENTAL KİTLELER.....	13
3- CUSHİNG SENDROMU	21
4- PRİMER BİLATERAL MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ ABERAN HORMON RESEPTÖRÜ TESPİTİ	29
5- PRİMER HİPERALDOSTERONİZM	33
6- FEOKROMOSİTOMA VE PARAGANGLİOMA	37
7- ADRENAL ADENOMLAR ve KARSİNOMLAR	53
8- FONKSİYONE ADRENAL ADENOM CERRAHİSİNE HAZIRLIK.....	67
9- PRİMER ADRENAL YETMEZLİK (ADDİSON HASTALIĞI).....	73
10- YOĞUN BAKIMDA ADRENAL YETMEZLİK	81
11- EKZOJEN GLUKOKORTİKÖİD KULLANIMINDA YÖNETİM	87
12- İMMUN KONTROL NOKTASI (İMMUN CHECK POINT) İNİHİTÖRLERİNİN ADRENAL BEZE ETKİLERİ.....	93
13- KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	97
14- KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI VAKALARDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİN DÖNEME GEÇİŞ KILAVUZU	109
15- GEBELİK VE ADRENAL HASTALIKLAR	127
16- ADRENAL HASTALIKLARIN TANI VE İZLEMİNDE GENETİK YAKLAŞIM.....	141
BÖLÜM 2 - GONADAL HASTALIKLAR	157
17- HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-GONAD AKSI DEĞERLENDİRME TESTLERİ.....	159
18- HİPERANDROJENEMİLİ OLGUYA YAKLAŞIM; HİRSUTİZMLİ HASTA YÖNETİMİ	165
19- POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANI VE TEDAVİSİ.....	179
20- PRİMER OVERYAN YETERSİZLİK TANI ve TEDAVİSİ.....	187
21- MENOPOZAL ve POSTMENOPOZAL HASTA YÖNETİMİ	201
22- ERKEK HİPOGONADİZMİ TANI ve TEDAVİSİ	211
23- ERKEKTE GEÇ BAŞLAYAN HİPOGONADİZM HASTA YÖNETİMİ	219
24- OBEZİTE İLİŞKİLİ TESTOSTERON DÜŞÜKLÜĞÜ VE HİPOGONADİZM	225
25- JİNEKOMASTİ.....	231
26- TESTİKÜLER ADRENAL REST TÜMÖR	245
27- CİNSİYET DİSFORİSİ VE TRANSGENDER, TRANSSEKSÜALİZM	251
28- CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUKLARINDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE GEÇİŞ KILAVUZU.....	259
29- GONADAL HASTALIKLARIN TANI VE İZLEMİNDE GENETİK YAKLAŞIM	277
30- ENDOKRİN BOZUCULAR ve ADRENAL-GONAD ETKİLEŞİMİ	289

BÖLÜM 1

ADRENAL HASTALIKLAR

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 kortizölü

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 kortizöl düzeyleri kişinin stres dışı durumlardaki endojen kortizöl rezervini yansıtabilmektedir. Bazal kortizöl düzeylerinin <3 µg/dl olması adrenal yetmezliği gösterirken ≥18 µg/dl olması kortizöl fazlalığına veya HHA aksın yeterli fonksiyona sahip olduğuna, eksilik olmadığına işaret eder. Ancak bazal kortizöl 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 kortizöl 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 risklerde 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) oluştuğu doğrulanır. Hipoglisemi anı testin 0. dakikası kabul edilerek 30-60-90-120. dakikalarda kortizol (ve gerekirse GH ölçümü) için kan alınır (Tablo 1.1). 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 1.1. 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 olduğunun 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 molekülünün 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 uyarıcı olduğu, 1 µg ACTH'nın ise daha fizyolojik serum ACTH düzeylerini sağladığı gösterilmiştir ve günümüzde her iki doz ile de testler yapılmaktadır.

Standard (250 µg) 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 dakika sonra kortizol ölçümü yapılır. Bazı durumlarda 90. dakika ölçümü de yapılabilir (Tablo 1.2).

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 1.2. ACTH Stimülasyon Testi

Zaman (dk)	0	30	60
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 uyarıcı 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 olduğundan standart doz ACTH testi yanlış olarak normal cevap ortaya çıkarabilir. 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 (Tablo 1.3). En sık görülen yan etki bulantı olup güvenle uygulanabilen bir testtir. Testin dezavantajları uzun olması ve özellikle HHA aks için rölatif olarak zayıf bir uyarıcı oluşturmasıdır. Bu sorun uygun eşik değerler kullanılarak aşılabılır.

Tablo 1.3. Glukagon Stimülasyon Testi

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

Yorum: Testte kortizol değerinin >16-18µg/dl olması normal kabul edilmektedir, ancak sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda glukagon testi ile en düşük kortizol değerinin 9.1 µg/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 µg/dl olur. Sabah kortizolünün <10 µg/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 etiyojilerin 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 süpresyon 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

Genellikle 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 disrregülasyon ve dispeptik yakınmalar yapılabilir. 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 $<1.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ 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 $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ eşik değerini göstermiştir. Eşik değerin $1,8 \mu\text{g} / \text{dl}$ 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 $5 \mu\text{g} / \text{dl}$ olarak bildirilmiştir.

DST ile kortizol düzeyi $1,8 \mu\text{g} / \text{dl}$ 'nin altında saptananlar için ACTH bağımsız otonom glukokortikoid salgısının ekarte edildiği net olarak ifade edilebilir. DST'de, kortizol değerinin $5 \mu\text{g} / \text{dl}$ 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 $<1.8 \mu\text{g} / \text{dl}$ ise normal yanıt suprese olmaması hiperkortizolizm tanısı koydurur. 2 gün 2 mg DST'nin spesifitesinin daha yüksek olduğunu belirten bu nedenle daha tanısallığına dair bulgular mevcuttur.

Fizyolojik hiperkortizolizm durumları; Gebelik, Morbid obezite, Kötü kontrollü diyabet, Depresyon, Alkol bağımlılığı, Glukokortikoid rezistansı, Anoreksia nervroza, 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 örnekleme 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 kullanılabilmesine 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 yanılır. Kromotografik ayrıştırma 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 $>7,5 \mu\text{g} / \text{dL}$ (207 nmol/L) olması, Cushing tanısında kullanılabilir. Diüurnal ritmin bozulduğunu gösterir.

Gece tükrük kortizölü

Tükrük kortizölü, serum serbest kortizölü ile paraleldir. Günlük kortizöl ritminin dip yaptığı zaman olarak 23:00-24:00 arasında bir zamanda alınmalıdır. Doğrudan veya ağız içinde çiğnenecek pamuk tamponlar (salivette) ile toplanan tükrükte 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

Tükrük kortizölü 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 tükrük kortizölü ölçümü önerilmektedir.

Gebelikte Cushing sendomu tanısı güçlüktür, Tanıda idrar serbest kortizölü ile birlikte tükrük kortizölünün ölçülmesi önerilmektedir. İdrar kortizölünün 4 kat, tükrük kortizölünün 2 veya 3 kat yüksek olmasında, Cushing sendromu tanısı düşünülmelidir.

Deksametazon-CRH testi

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

48 saat süreyle her 6 saatte bir $0,5 \text{ mg}$ 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 kortizöl ölçümü ile düzeyinin 38 nmol/L ($1,4 \mu\text{g} / \text{dL}$) altında olması normaldir ve PseudoCushing sendromunu düşündürür. Kortizöl $>1,4 \mu\text{g} / \text{dL}$ ise Cushing sendromu düşünülür. Kortizöl düzeyi $>4 \mu\text{g} / \text{dL}$ ise Cushing Hastalığı için sensitivite ve spesifite %100'dür.

Özel durumlarda test tercihi

Gebelikte; DST yerine 24 saatlik idrar serbest kortizölü

Epilepsi hastalarında; DST yerine idrar veya tükrük kortizöl ölçümleri Renal yetmezlikte; İdrar testleri yerine 1 mg DST

Siklik Cushing Sendromu; DST yerine idrar veya tükrük kortizöl ölçümleri

Adrenal insidenteloma; İdrar yerine tükrük kortizölü 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 kortizöl düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir (Tablo 1.4). Adrenal yetmezlikte ACTH düzeyi tanıya, primer veya sekonder ayırıcı 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 1.4. Hastalık ile hipofiz-adrenal akstaki 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 düşünmeli ve bu açıdan değerlendirilmelidir.

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 adreno- corticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 µg) test, the insulin tolerance test in the assessment of hypothala- mo-pituitary adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3713-3719, 2000
6. Karaca Z, Tanriverdi 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, Tanriverdi F, Kula M, Unluhizarci K, Kelestimur 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. *OBSESITY 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.

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 2.1'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 hastalığa neden olup olmadığıdır.

Tablo 2.1. 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 tümörlerde 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 rölafatif 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 sintigrafi

Yapılan çalışmalarda adrenal korteks sintigrafisi için başlıca 2 radyonüklid kullanılmıştır. Bunlar, ^{131}I -6-b-iodomethyl-norkolesterol (NP-59) ve ^{75}Se -selenomethyl-19-norkolesteroldür. 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 kullanılabilecek 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 kullanımında 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 SUV_{max}/Karaciğer SUV_{max} $< 1.45-1.60$

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, labetolol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi ilaçlar, ağır enfeksiyon, akut kardiyovasküler olaylar fraksiyone metanefrin atılımını değiştirebilir ve yanlış tanıları 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. Prevelansının 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 tanınması 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 özgülük oranları ile kullanılabilir. Gece tükürük kortizol düzeylerinin subklinik Cushing Sendromu tanısında güvenle kullanılabilceğine 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

ilerlenmesi 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. Spironolakton, 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.

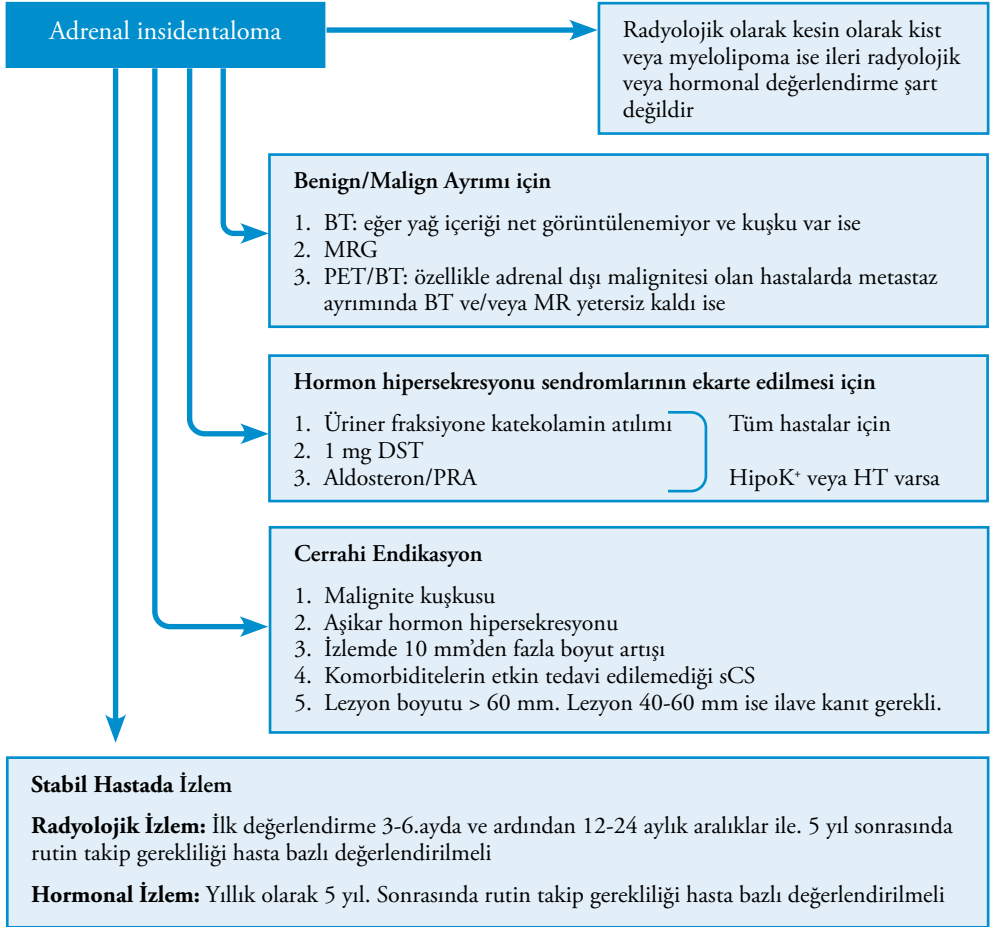
Hormonal değerlendirme tanı anından sonra yıllık olarak 5 yıl sürdürülmeli ve devamındaki değerlendirmeler her hastada ayrı ele alınmalıdır. Takipte ortaya çıkabilecek olan tek bozukluk (çok istisnai durumlar dışında) subklinik Cushing Sendromu'dur. Bu nedenle 1 mg DST ile tarama uygun bir yaklaşımdır. 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, aşık 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 2.1. Rastlantısal adrenal kitleye yaklaşım

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.

CUSHİNG SENDROMU

Giriş

Değişik nedenlerle oluşan, uzun süreli glukokortikoid fazlalığı, aydede yüzü, gövdesel obezite, hipertansiyon, çabuk yorulma, amenore, hirsutizm, 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 Cushing hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve yıllık insidansı milyonda 2-3 olarak bilinmektedir. Hiperkortizolizmin prevalansı, kötü kontrollü Diabetes Mellitus ve hipertansiyonlu olgularda %2-5'e ulaşmaktadır. Daha çok kadınlarda görülmektedir. (kadın/erkek oranı: 4/1) Nadir görülmesine karşın, tedavi edilmediği zaman önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu için tanısı, tedavi ve izlemi önemli olan bir hastalıktır. Bu bölümde ağırlıklı olarak, adrenal kökenli nedenlerle açığa çıkan Cushing Sendromundan söz edilecektir.

ACTH bağımlı Cushing Sendromu, Hipofiz Hastalıkları Tanı ve Tedavi kılavuzunda yer almaktadır. Hiperkortizolizmin tanısında kullanılan testlerden de bu kılavuzda 1. bölümde söz edilmiştir.

Adrenal kökenli Cushing Sendromu nedenleri

Adrenal kökenli olgular, genel Cushing sendromlu olguların, yaklaşık %18-20'sini oluşturur. Cushing sendromuna neden olan primer adrenal hastalıklar; adrenokortikal tümörler (adenom, karsinom), mikronodüler hiperplazi ve makronodüler hiperplazidir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Adrenal kökenli Cushing Sendromu nedenleri

- Adrenal adenom
- Adrenal karsinom
- Mikronodüler hiperplazi
- Makronodüler hiperplazi

Adrenal kökenli Cushing sendromlu olguların önemli bir bölümü adrenal adenomdur. Adrenal adenomlar, kortizol salgılayarak ACTH salgısını baskılar, bu da serum DHEAS düzeyini ve idrarla atılan DHEAS düzeyini azaltır (Adrenal adenom ve karsinomlardan bu kılavuzun 7. bölümünde ayrıntılı olarak söz edilmektedir).

Adrenal karsinom daha nadirdir, yaklaşık %30'u kortizol salgılayabilir. Cushing sendromu erişkin hastalarda en sık gözlenen klinik prezentasyondur (%45), %25'i hem kortizol hem de androjen salgılayabilir. 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 cinsten farklı bulgulara yol açar. Erkeklerde androjen fazlalığı daha az dikkat çekicidir. Prepubertal erkek çocuklarda ise testis büyümesi olmaksızın erken puberte 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. Ek olarak, bazı adrenal tümörlerde özellikle adenomlarda, gastrik inhibitör peptid (GİP), vazopressin, beta adrenerjik ajanlar, serotonin, luteinize edici hormon/koriyonik gonadotropin duyarlı reseptörler bulunabilir ve bu maddelere yanıt vererek Cushing sendromuna neden olabilirler. Bu aberan reseptörler, daha sıklıkla bilateral adrenal makronodüler hiperplazilerde görülürler.

Cushing sendromuna neden olan bir diğer adrenal hastalık bilateral mikrodüler adrenal hiperplazide adrenal bezde 1 cm'den küçük nodüller bulunur, primer pigmente nodüler hastalık (PPNAD) olarak da bilinir. Adrenal kökenli Cushing sendromunun %1'inden azını oluşturur. PPNAD %66 oranında ailesel, %33 oranında sporadik olarak görülebilir. Ailesel olanı Carney sendromu veya kompleksi olarak da bilinir. Carney sendromu otozomal dominant geçen bir hastalıktır. Carney sendromu veya kompleksinde; yüzde, boyunda, dudaklarda, sklera, konjunktiva ve gövdede pigmente lekeler, mavi nevüslerle birlikte, hem endokrin tümörler (hipofiz, tiroid, testis Sertoli hücreli), hem de endokrin organ dışı tümörler (ciltte, memede, kalpte miksomalar ve schwannomalar) görülür. Carney kompleksinde, PKA regulatory 1-alpha subunit (PRKAR1A) kodlayan gende mutasyon saptanır ve olguların %25-45'inde belirgin Cushing sendromu ortaya çıkar. PPNAD'da Cushing sendromuna özgü obezite, hipertansiyon, menstrüel düzensizlikler gibi belirti ve bulguların yanında, mavi nevüs, pigmente lekeler, miksoma gibi tümörler olabilir. PPNAD'lı olgularda Cushing sendromunun ortaya çıkışı 30 yaştan hatta olguların %50'sinde 15 yaştan öncedir, olguların çoğu kadındır. Osteoporoz belirgindir ve avasküler kalça nekrozu görülebilir. PPNAD'lı olguların çoğunda, Cushing sendromuna özgü klinik belirti ve bulgular yıllar içinde yavaş gelişebilir yine bazı olgularda düzensiz veya periyodik kortizol salgısı olabilir. Böyle olgularda tanı koymak zor olabilir.

Cushing sendromuna neden olan bir diğer adrenal hastalık, bilateral makronodüler adrenal hiperplazidir (BMAH). BMAH veya diğer bir deyişle ACTH'dan bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi, adrenal kaynaklı Cushing sendromunun %1'den azını oluşturmaktadır. Adrenal bezin, 10 mm'den büyük, bazen 30-40 mm çapa ulaşabilen, pigmente olmayan çok sayıda nodülle büyümesi ile karşımıza çıkmaktadır. Nadir görülmesine rağmen, 40-60 yaşlarda tesadüfen saptanan bilateral nodüler adrenal kitlelerde subklinik kortizol salgısı varsa, daha sık görülebilmektedir ancak prevalansı tam bilinmemektedir. BMAH gelişmesinden, genetik mutasyon veya adrenal dokuda lokal kortizol salgısını düzenleyen aberan hormon reseptörleri sorumlu tutulmuştur. Zona fasikülatada ekprese olan çok sayıda aberan G-proteinle eşleşmiş reseptörler (GPCRs), vazopressin, serotonin, luteinize edici hormon/human koriyonik gonadotropin, β -adrenerjik agonistler, GİP, glukagon ve angiotensin II ile uyarılmakta ve cAMP/protein kinaz sinyal yolu uyarılarak kortizol salgısı düzenlenmektedir. Hafif veya belirgin hiperkortizolizmi olan olguların

yaklaşık %80'inde GPCRs gösterilmiştir. Bu reseptörlerden ve uygulanan testlerden bu kılavuzun 4.bölümünde ayrıntıları ile söz edilmektedir.

Cushing sendromu olan sporadik 33 BMAH'lı olgunun %55'inde, Armadillo repeat containing 5 (ARMC5) germline mutasyonu saptanmıştır. Son yıllarda daha büyük olguyu içeren serilerde, bu mutasyonun prevalansı %25'e yakın bulunmuştur. Bu mutasyon adrenal bezin büyümesinden ve nodül oluşumundan sorumlu tutulmuştur. ARMC5 mutasyonu ile aberan reseptör ekspresyonu arasında ilişki tanımlanmıştır. Bu mutasyonla birlikte, menenjiom gibi bazı tümörlerin birlikteliği yeni bir multipl neoplazi sendromu olasılığını akla getirmektedir. 10 BMAH ile birliktemenin (MEN1) fumarat dehidrogenaz (FH), adematozis polipozis coli (APC) gen birlikteliği de gösterilmiştir. Genetik geçişlerin otozomal dominant olduğunun gösterilmesi, BMAH'lı olgularda klinisyenin kalıtsal hastalıklar açısından uyanık olmasını ve iyi bir aile öyküsü almasını gerektirir. Germline mutasyon taşıyan olguların birinci derece akrabalarından genetik testler istenmelidir. BMAH'lı ailelerde obezite, hipertansiyon ve diyabet gibi kortizol fazlalığına bağlı belirtiler görülebilmekte, bu kişilerde cerrahi uygulanması veya aberan reseptör taşıyanlarda hedefe yönelik ilaçların kullanılması ile metabolik sorunlarda düzelmeye sağlanabilmektedir. BMAH'lı olgularda Cushing sendromu 50-60 yaşlarında ortaya çıkar, olguların önemli bölümü, bilateral adrenal insidentaloma olarak tanı alır, hafif kortizol salgısı vardır. Cushing sendromu yapacak düzeyde kortizol salgılayan olgularda, belirti ve bulgular diğer Cushing sendromlu olgulara benzerdir.

Tanı

Adrenal kaynaklı Cushing sendromunda, artan kortizol salgısı, ACTH'yı baskıladığı için serum ACTH düzeyi, serum DHEAS düzeyi ve idrarla atılan DHEAS düzeyi düşüktür. Cushing sendromlu olgularda, değişik zamanlardaki ölçümlerde (en az iki) ACTH düzeyi <5pg/mL (1,1 pmol/L) olarak bulunmuş ise ACTH bağımsız Cushing sendromu söz konusudur. İncelemeler adrenal beze yöneltilmelidir.

Adrenal karsinomlar, adenomlardan farklı olarak, çeşitli steroid sentezi yapan enzimlerin ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak adrenal steroidlerin öncü maddelerinin artışına neden olabilirler. Androjen öncüleri (pregnenediol, pregnanetriol, androsterone, etiocholanolone) ve glukortikoid öncü maddelerinin (17-hydroxyprogesterone, tetrahydro-11-deoxycortisol, cortisol, 6-hydroxycortisol, tetrahydrocortisol) idrarla atılımını artırabilirler. Yine karsinomlu olgularda, serum ve idrar aldosteron öncü maddelerinde (deoxycorticosterone, 18-hydroxydeoxycorticosterone, corticosterone, 18-hydroxycorticosterone, tetrahydro-11-deoxycorticosterone [THDOC], 5 alpha-THDOC) artış olabilir. Karsinomlu olgularda, serumda DHEA-S, 17 OH-progesteron, Androstenedion, Testosteron, 17β-östradiol (yalnız erkek veya postmenopozal kadınlarda), hipertansiyonlu olgularda, potasyum, renin aldosteron düzeyleri istenmelidir. Karsinomlu olgularda serum androjen düzeyleri artmış olabilir. BMAH olgularda aberan reseptör araştırması yapılmalıdır (**Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu bölüm 4'e bakınız**).

Görüntüleme

Cushing sendromlu bir olguda ACTH düzeyi <5 pg/ml(1,1pmol/L) altında ise, adrenal bezlerin görüntülenmesine geçilmelidir. Burada seçilecek yöntem bilgisayarlı tomografidir (BT), başlangıçta magnetik rezonans görüntüleme(MRG) önerilmez, özellikle BT ile Hounsfield Ünitesi (HU)

değerlendirmesi yapılmalıdır. Adenomlar genellikle karsinomlara oranla küçük boyutta kitlelerdir. Nadiren boyutları 4 cm geçer. Adrenal adenomlar hücre içi yağdan zengin oldukları için yoğunlukları düşüktür; kontrastsız görüntülemelerde <10 HU yoğunlukta olanlar benignedir. Bu kriterin duyarlılığı %71, özgünlüğü %98'dir. Kontrastlı görüntüleme ise kontrasttan yıkanma oranı önemli bir kriterdir. Postkontrast 10. dakikada >%50 kontrasttan temizlenme varsa kitle benign adenomdur.

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. Görüntüleme düzensiz sınırlı nekrozun, hemorajinin ve kalsifikasyonun görülmesi maligniteyi düşündürür.

Karsinomlar, genellikle 6 cm'den daha büyüktür. BMAH'ler görüntüleme iki taraflı adenomlar gibi görünebilir. PPDAD'lı olgularda görüntüleme, bir seride olguların %45'inde adrenal bezler normal, %27'sinde bilateral büyümüş, %15'inde tek taraflı kitle görülmüş, ancak % 12'sinde çift taraflı nodülerite saptanmıştır.

Tedavi

Adrenal bez kaynaklı, kortizol salgılayan adrenal adenom için, tek taraflı adrenaletomi uygun olan tedavi seçimidir. Son zamanlarda uygun olgularda (6 cm den küçük) laparoskopik cerrahi uygulanmaya başlamıştır. Operasyon sırasında ve sonrasında, diğer taraf adrenal bez baskı altında olduğundan dolayı, kortikosteroid replasmanı yapılır. Opere edilen bazı olgularda, glukokortikoid replasmanına aylar veya yıllarca devam etmek gerekebilir, karşı taraf tam anlamı ile hormon salgılamaya başladığında tedavi kesilir.

Adrenal karsinom şüphesi olduğunda laparoskopik adrenaletomi genelde önerilmez. Prognoz kötüdür, komplet rezeksiyon yapılan hastalarda bile beş yıllık sağkalım oranı %32–48 arasında rapor edilmiştir. 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 yatağına ve metastazlara radyoterapi uygulanmasının etkisi sınırlıdır ([Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu Bölüm 7'ye bakınız](#)).

Primer pigmente nodüler adrenal hiperplazide ailesel veya sporadik olsa da seçilecek tedavi, bilateral adrenaletomidir, nüks olacağından tek taraflı adrenaletomi önerilmez.

Bilateral makronodüler adrenal hiperplazide, açık Cushing Sendromu olan (idrara serbest kortizolü normalin >3 katı olan) ve her iki adrenal bez büyüklüğü birbirine yakın olan olgularda, bilateral adrenaletomi düşünülebilir. Ilımlı kortizol yüksekliği (idrara serbest kortizolü normalin <3 katı) ve obezite, hipertansiyon, diyabet ve osteoporoz gibi kortizol yüksekliği bulguları olan olgularda tek taraflı adrenaletomi uygulanabilir. Böyle bir yaklaşımla %97 oranında

hiperkortizolizm kontrol altına alınmış, nüks oranı %23 olarak verilmiştir. BMAH'lı 15 olguya, büyük olan bezi çıkarmak şeklinde tek taraflı adrenalectomi uygulanmış, olgularda 3 ay içinde hiperkortizolizm düzelmiş, 7-9 yıl takipte ancak ikisinde nüks görülmüştür. Bu olguların 6'sında tek taraflı adrenalectomiyi takiben hipofiz-adrenal eksen yetersizliği geliştiği için, cerrahi sonrası olguların bu açıdan değerlendirilmesi önemlidir. Hangi adrenal bezin opere edileceği konusunda da uzlaşa yoktur, çoğu merkez büyük olan tarafı çıkartırken, bazı merkezlerde iodokolesterol sintigrafisinde yüksek tutulum veya adrenal venöz örnekleme sonucuna göre karar verilmektedir. Venöz örneklemede henüz standardizasyon oluşmadığından önerilmemektedir. Bilateral adenom ve hafif kortizol salgı artışı olan 14 olguya, büyük olan adenomu çıkarmak yaklaşımıyla cerrahi uygulanmış, kortizol salgısında belirgin azalma görülmüş, metabolik düzelleme saptanmıştır. Avrupa kılavuzunda, seçilmiş hastalarda, baskın adenom tarafına adrenalectomi önerilmektedir. Gecelik 1 mg deksametazon testinde plazma kortizol yanıtı <5 mcg/dL olan hafif hiperkortizolizmi olan olgular cerrahi uygulamaksızın izlenebilir.

İzlemede hastalığın ilerlemesi, ACTH'nın tamamen baskılanması, osteoporoz, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi klinik durumlarda cerrahi düşünülebilir. Çalışmalarda, gecelik deksametazon baskılama testine yanıt plazma kortizol düzeyi >5 mcg/dL olan olgularda olumsuz kardiyovasküler sonuçlar olduğunun gösterilmesi nedeni ile, bu olgularda da cerrahi düşünmek uygun olur.

BMAH'li aberan reseptörleri saptanan olgularda medikal tedavi uygulanabilir. Aberan beta-reseptör reseptörleri olan olgularda propanolol, luteinleştirici hormone (LH) veya human chorionic gonadotropin (hCG) reseptörleri olan olgularda gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonistleri, kullanılabilir. Gastric inhibitory polypeptide (GIP)-bağlı Cushing sendromunda, octreotide veya pasireotide, klinik ve biyokimyasal düzelleme sağlasa da, etkileri uzun süreli olmadığından cerrahi önerilir.

İzlem

Gerek bilateral adrenalectomi, gerekse tek taraflı adrenalectomi sonrasında karşı taraf adrenal bez atrofiye gittiği için adrenal yetmezlik gelişir. Olgulara cerrahi tedavi sonrasında glukokortikoid replasmanı gerekir. Cerrahi sonrası, hidrokortizon 10–12 mg/m²/gün bölünmüş dozlarda verilir. Glukokortikoid replasmanı bilateral adrenalectomi yapılan olgularda ömür boyu sürdürülür. 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 kortizolü 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 tedavisi kesilir.

Carney kompleksi olan olgular, kardiyak miksom, testis tümörü, akromegali ve tiroid lezyonları açısından ömür boyu izlenmelidir.

TEMD Önerileri

- Cushing sendromlu bir olguda ACTH düzeyi <5 pg/ml(1,1pmol/L) altında ise, adrenal kökenli Cushing sendromu düşünülür.
- Adrenal kökenli nedenlerin önemli bir kısmını adenom olguları oluşturur.
- Adrenal karsinomlar daha az oranda görülürler ve klinik tablo 3-6 ay gibi kısa sürede gelişir.
- Adrenal bilateral mikronodüler ve makronodüler hastalıklar çok nadir görülürler.
- ACTH düzeyi <5pg/ml(1,1pmol/L) ise adrenal görüntülemeye geçilebilir.
- Adrenal görüntülemeye seçilecek yöntem bilgisayarlı tomografidir, mutlaka Hounsfield Ünitesi ile değerlendirme yapılmalıdır.
- Bilateral makronodüler hiperplazili olgularda, tedaviye yön vermek için yapılabiliyorsa, aberan reseptörlerin araştırılması uygun olur.
- Tedavide seçilecek yöntem cerrahidir.
- Tek taraflı cerrahilerde, karşı taraf adrenal bez baskılanacağı için, cerrahi sonrası glukokortikoid replasmanı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2020.www.turkendokrin.org
2. Stewart P.M, John D.C, Newell P. Adrenal Cortex in Williams Textbook of Endocrinology.13th ed.Ed byMelmed S, Polonsky K.S,Larsen P.R,Kronenberg H.M.Elsevier Saunders Philadelphia,2016 pp:511-524.
3. Guignat L, Berherat J.The Diagnosis of Cushing' 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,2013http://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. İstidori 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,Okı 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 of Adrenocorticotropic-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, Raskauskienė D, Reulen R.C ve ark. Mortality and Morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011; 96:632-642.
19. Ragnarsson O, Johannsson 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 guidelines 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 Fragoso. 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.
31. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003; 169(1):5.
32. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, Charbonnel B, Tabarin A, Rodien P, Lecomte P, Bardet S, Coffin C, Mahoudeau J, REHOS study group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(3):311.
33. Carney JA, Young WF Jr. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated Conditions. *Endocrinologist*. 1992; 2:6.
34. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Cassarino D, Kleiner DE, Griffin K, Courkoutsakis N, Abu-Asab M, Tsokos M, Keil M, Carney JA, Stratakis CA. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7):3173.
35. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001; 22(1):75.
36. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173:M45.
37. Correa R, Zilbermint M, Berthon A, Espiard S, Batsis M, Papadakis GZ, et al. The ARMC5 gene shows extensive genetic variance in primary macronodular adrenocortical hyperplasia. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173:435-40.
38. Bourdeau I, Oble S, Magne F, Levesque I, Caceres-Gorriti KY, Nolet S, et al. ARMC5 mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting beta-adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology*. 2016; 174:85-96.
39. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, Steinberg SM, Batista D, Alexander HR, Pingpank JF, Keil M, Bartlett DL, Libutti SK. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery*. 2008; 143(6):750.
40. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, 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:G.
41. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173:719-25.
42. Preumont V, Mermejo LM, Damoiseau P, Lacroix A, Maiter D. Transient efficacy of octreotide and pasireotide (SOM230) treatment in GIP-dependent Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 2011; 43:287-91.

PRİMER BİLATERAL MAKRONODÜLER ADRENAL HİPERPLAZİ ABERAN HORMON RESEPTÖRÜ TESPİTİ

Amaç

Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH) nedenli Cushing Sendromunda kortizol hipersekresyonu, ektopik olarak eksprese edilen aberan hormonal reseptör varlığına veya bu peptid hormon reseptörlerinin artan aktivitesine bağlı gelişir. Önceleri ACTH bağımsız olarak nitelendirilen bu hastalık, kortizol salınımı üzerine intraadrenal parakrin ACTH etkisinin anlaşılması ile günümüzde PBMAH olarak adlandırılmaktadır. PBMAH tespit edilen klinik yada subklinik Cushing Sendromu olan ve aberan reseptör tarama testi yapılan hastaların %85'inde en az bir, çoğu zaman birden fazla aberan yanıt tespit edilmiştir. En sık vazopresin ve serotonin aberan yanıtı saptanmıştır.

Tablo 4.1. PBMAH'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-salğılatıcı hormon; TRH, tirotropin salğılatıcı 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-bağılayıcı 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?
<ul style="list-style-type: none"> Vazopresin ile stimülasyon Su yüklemesi ile inhibisyon Salin infüzyonu ile stimülasyon Dezmopresin testi <ul style="list-style-type: none"> Negatif (V1R) Pozitif (V2R) 	<ul style="list-style-type: none"> İnsülin hipoglisemi testi ile stimülasyon İsoprotenol infüzyonu ile stimülasyon *İsoprotenol ülkemizde olmadığından yerine salbutamol 5 mg inhalasyon ile verilebilir. Beta-blokerler ile inhibisyon 	<ul style="list-style-type: none"> AT-1reseptör antagonisti ile postür yanıtının inhibisyonu Anjiyotensin II infüzyonu ile stimülasyon

GnRH yanıtı pozitif saptandığında

LH reseptörü?	FSH reseptörü?	GnRH reseptörü?
<ul style="list-style-type: none"> LH veya hCG ile stimülasyon FSH ile stimülasyon GnRH agonisti ile uzun sürede inhibisyon 	<ul style="list-style-type: none"> LH/hCG yanıtı olmaması FSH ile stimülasyon GnRH agonisti ile uzun sürede inhibisyon 	<ul style="list-style-type: none"> 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?
<ul style="list-style-type: none"> 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?
<ul style="list-style-type: none">TSH ile stimülasyonT3 yada T4 ile inhibisyon	<ul style="list-style-type: none">TSH yanıtı olmamasıT3 yada T4 ile inhibisyon	<ul style="list-style-type: none">Klorpromazid ile stimülasyonBromokriptin 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.

Genetik tarama

Sporadik veya ailesel PBMAH hastalarında %25-55'e varan oranlarda Armadillo Repeat Containing Protein 5 (ARMC5) germline mutasyonlar saptanmıştır. Bu vakalarda ARMC5 mutasyon analizi önerilmektedir. ARMC5 mutasyonu bilinen hastaların birinci derece yakınları mutasyon için taranmalıdır.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

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, hipomagnezemia, 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 %65'tir. Tek taraflı aldosteron sekrete eden adenom varlığıdır. Tedavisi cerrahidir. (Primer hiperaldosteronizmin en sık 2 nedeninden biri)
- 2) **Bilateral İdiopatik adrenal hiperplazi (BİAH, Bilateral adrenal hiperplazi(IHA));** Tedavi medikaldir. (Primer hiperaldosteronizmin en sık 2 nedeninden biri)
- 3) **Bilateral veya Unilateral mikro veya makronodüler Adrenal Hiperplazi(BAH veya UAH);** Tedavi medikaldir. Az görülür.
- 4) **Primer hiperaldosteronizm ile birlikte adrenal kortikal mikronodüler veya makronodüler hiperplazi;** Tedavi medikaldir. Az görülür.
- 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 uyandırılabilmesinden gelişir. Problem zona fasikülotadadır. Plazma renin aktivitesi supresedir. Potasyum genel olarak normaldir. b) Tip II; APA, BİAH veya her ikisinin ailesel oluşu. c) Tip III; KCNJ5 potasyum kanalının germline mutasyonu. Tedavi medikaldir. Az görülür
- 5) **Adrenal karsinom (AK);** Genellikle teşhis anında 5 cm'den büyüktür. Tedavi medikaldir. Az görülür.
- 6) **Ektopik aldosteron üreten tümörler; Az görülür.** Over ve böbreğin aldosteron üreten neoplazmlarında görülür

Diğer renin supresyonu ile giden hiperaldosteronizm nedenleri;

Liddle sendromu sodyum geri emilimini sağlayan renal tübüllerin apikal yüzeyindeki sodyum pompasında 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. Licorice alımında benzer etki gösterir. Tedavi kortizolü suprese etmek için deksametazon, veya yüksek doz spironolakton/amiloride dir.

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

PH araştırılacak hastalar;

- Hipokalemi varlığı;** Spontan veya diüretik ile uyarılmış aşırı hipokalemi (O andaki tedavi de kullanılan düşük doz diüretik varlığında dahi), metabolik alkalozis ile birlikte olabilir. Yaklaşık ilk tanı anında hastaların %50'sinde görülebilir. Aldosteron üreten adenomlarda hiperplaziye göre 3 kat daha fazla hipopotasemi gelişir. Primer hiperaldosteronizmin diğer nedenlerinde hipokalemi olasılığı çok düşüktür. Hipokalemisi olup hipertansiyonu olmayan hasta oranı çok düşüktür.
- Şiddetli, dirençli veya nispeten akut hipertansiyon;** 3'lü antihipertansifle kontrol edilemeyen hipertansiyon, kan basıncı ölçümleri mmHg olarak 160 sistolik, 100 diastolik üzerinde olan hastalar,
- Adrenal insidentaloma varlığı; Hipertansiyon varlığında (Aldosteron sekrete eden adenom oranı; %2.5, cerrahi sonrası bu oran %6)**
- 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 ikinci basamak test gereksinimi yukarıda bahsettiğimiz kriterlerin bazı PH vakalarında yeterli olmamasındadır. 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

Vaka Seçimi; Rastgele, aynı anda PA'nun PRA'ne oranına bakarak ilk değerlendirme başlar. PH düşünülmemesi için PA (ng/dl) 'nunun PRA 'ne (ng/ml/saat) oranı 20/1 veya altında olmalıdır (1.Basamak testler). PRA bakılıyorsa 1 ng/ml-saat altında, plazma renin düzeyine bakılıyorsa normal aralığının altında olmalıdır. Oranlama sonrası elde edilecek 2 farklı yaklaşım aşağıdaki tablo ve grafikte verilmiştir. Test için kan örneği sabah ve otururken alınmalıdır. Tedavi almayan kişide spontan hipokalemi varlığı, ölçülemeyecek düzeyde PRA veya plazma renin varlığı, PA düzeyinin ≥ 20 ng/dL (555 pmol/L) olması durumunda 2.basamak testlere gerek yoktur.

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

İkinci basamak Testler öncesi öneriler;

- Aldosteron ve renin sekresyonunu değiştiren ilaçlar kullanılmalıdır,
- Hipokalemi aldosteron sekresyonunu inhibe eder, düzeltilmelidir,
- Etkileyecek ilaçlar; ACEI, Beta blokörler, spironolaktone, ve eplerenone (2-4 hafta önce kesilmelidir), (1.basamak testlerde kullanılan antihipertansif önemli olmayabilir. 2. Basamak değerlendirme öncesi mutlaka kesilmelidir).
- Etkisi olmayan antihipertansifler; Alfa blokörler, kalsiyum kanal antagonistleri,

Teşhisin kesinleştirilmesi; (2.Basamak testler)

Dinamik testler; Ülkemizde en sık uygulanan testlerdir. Bunların dışında testlerde vardır.

A) Serum fizyolojik supresyon testi; NaCl, 2 lt, 500 cc/saatte, 4 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. Testin oturarak yapılması ara değer olasılığını azaltır.

B)Oral tuz yükleme testi; Oral olarak 3 gün, 200 mmol sodyum verilerek veya 3x1 gram (100 mmol) tuz yanında bol tuzlu yiyecek tüketimi sağlanarak uygulanır. 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 uyarılma riski varsa hasta yatırılarak izlenmelidir. Sodyum ve yeterli su alımı sonrası 3.gün 24 saatlik idrarda aldosteron, potasyum, kreatinin ve sodyum ölçümü yapılır. Hastalarda günlük potasyum takibi yapılmalıdır. Tanı; Potasyum >30 mEq/gün, idrar sodyumu >200 mEq/gün, idrar aldosteronu >12 mcg/gün [33 nmol/gün] olmalı.

Etiyolojik Tanının belirlenmesi;

PA tanısı kesinleşince etiyoloji belirlenmelidir.

APA, BAH ve GDA 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 düşündüröenler;

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

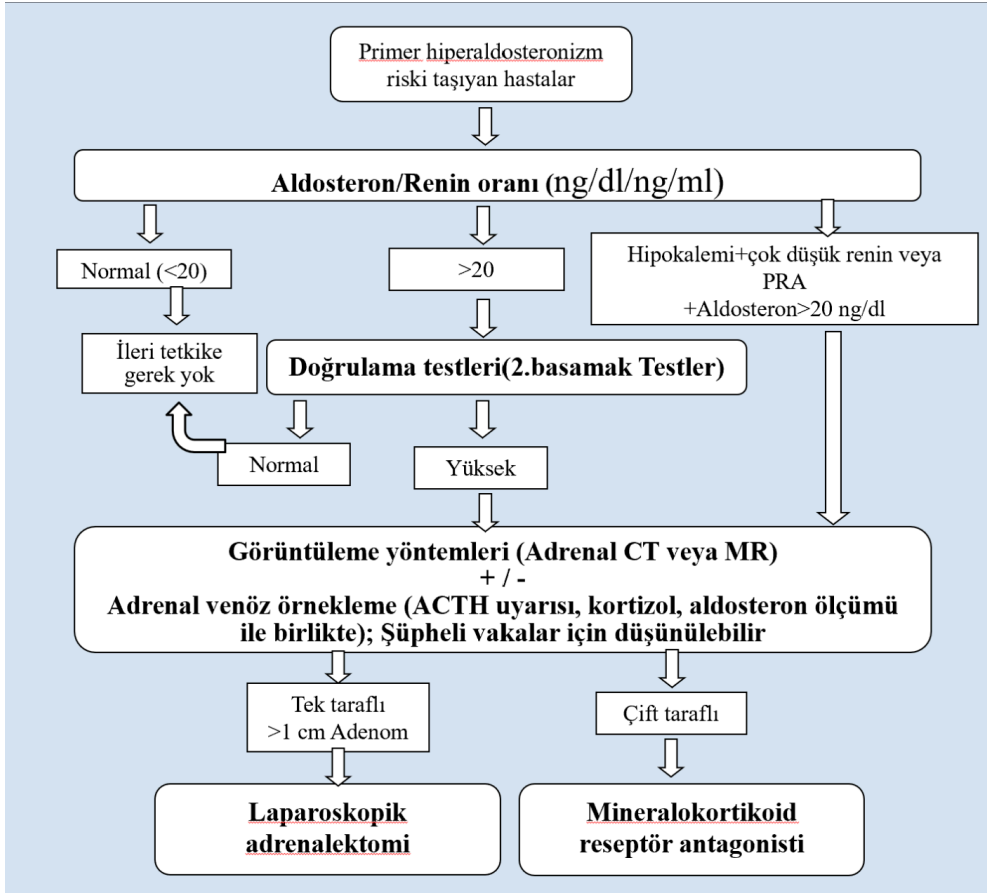
18 hidroksikortikosteronun düzeyinin 100 ng/dl üzerinde olması (% 82 sensitivite)

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 ven 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 daha etkili olabileceği ifade edilmektedir. Sağ ve sol adrenal venden alınan aldosteron oranlarınının 4'den fazla olması APA'yı düşündürürken, 3'den düşük olması BAH'ı düşündürür.

Tablo 5.1. Primer hiperaldosteronizme yaklaşım



Kaynaklar

1. William F Young, Jr, MD, Diagnosis of primary aldosteronism; UpToDate Feb ; 2022
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

FEOKROMOSİTOMA VE PARAGANGLİOMA

Giriş

Feokromositoma ve Paraganglioma, hipertansiyon etyolojisinin %0.2-0.6'dan sorumludur. Feokromositomaların tahmini insidansı genel popülasyonda %0.005 - %0.1 iken erişkin hipertansif popülasyonda %0.1-%0.2 arasındadır. En çok 3. ve 5. dekadlarda görülürler. Malignite riski %25 kadardır. Ailesel feokromositoma, genç yaşlarda ortaya çıkması, bilateral, adrenal dışı ve multifokal olması ve rekürrens sıklığının sporadik vakalara göre fazla olması ile karakterizedir.

Tanım

Feokromositoma, adrenal medüllerin 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) aşikar katekolamin sentezi yaparak klinik belirtilere yol açarlar. Bu nedenle, feokromositoma veya paraganglioma dendiğinde, genellikle sırasıyla; adrenal medulla ve adrenal dışı sempatik ganglia kaynaklı tümör akla gelir. Dünya Sağlık Örgütü, WHO-2017 sınıflamasında da histolojik bulguların bu iki tümör tipinde benzer olduğu ancak feokromositomanın adrenal, paragangliomanın ekstraadrenal tümör olduğu belirtilmektedir.

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 (karotid cismi, glomus vagal gibi) bulunurlar. Malignite sıklıkları %10'dan azdır.

Feokromositoma ve paragangliomada klinik, tanı ve tedavi yaklaşımları çoğu zaman benzerdir.

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 6.1'de klinik bulgular ve Tablo 6.2'de atakları başlatan faktörler yer almaktadır.

Tablo 6.1. 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 6.2. 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 (tiramin zengin gıdalar)	Peynir, şarap, bira, et
İlaçlar	Histamin, Morfin, Saralasin, Apresolin, Droperidol, Amfetamin, Glukagon, Metoklopramid, İyonik 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 6.3).

Tablo 6.3. Feokromositoma ayırıcı tanısı

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

Eşlik eden genetik sendromlar

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 familyal 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 tiroid 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: MTC (%100) + **Feokromositoma (%50)** + Mukozal/intestinal nörinomlar (%95–100) + iskelet deformiteleri, eklem laksitesi, 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. Hastalarda sendromun komponenti olarak; serebellum, spinal kord ve beyin sapı hemanjioblastomları, renal hücreli karsinom, retinal anjiom, pankreatik nöroendokrin tümör, epididimal kistadenoma, endolenfatik kese tümörleri görülebilir.

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, SDHA, SDHAF2) mutasyonlar sonucu oluşan tümörlerdir. Otozomal dominant geçiş gösterirler. SDHB alt tipi malignite gelişimi ve kötü prognoz açısından yüksek risklidir ve yakın takibi gerekir.

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.

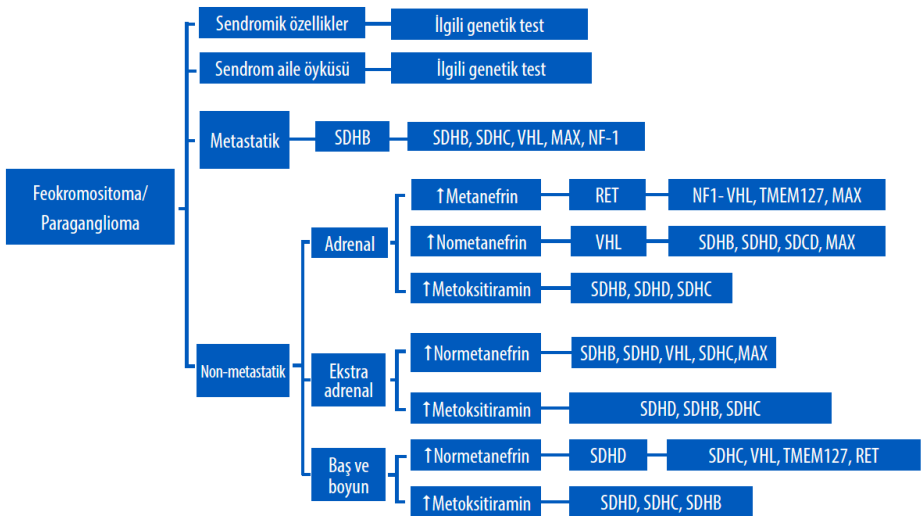
Hereditör feokromositoma sendromlarında ise transmembran protein 127 (TMEM 127) ve Myc-ilişkili faktörü (MAX) kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır.

Herediter feokromositoma/paragangliomalarda aile öyküsü dışında genç yaşta başlangıç, ekstraadrenal ve multipl primer tümörlerin varlığı ve nonparaganglial tümörlerin varlığı tanıya yardımcıdır.

Kimlere genetik tarama yapılmalıdır?

Feokromositoam veya paraganglioma tanısı alan bütün hastalar, genetik analiz açısından değerlendirilmelidir. Özellikle ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olanlar (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 ve erken yaşta feokromositoma tanısı alanlar, genetik hastalığı düşündüren bulguları (retinal anjioma, aksiller çillenme, cafe-au-lait lekeleri, serebellar tümör, MTC, hiperparatiroidizm) olan hastalarda genetik tarama önerilmektedir.

Hastaların yaklaşık %40'ında yukarda tanımlanan germline mutasyonlar (NF1, VHL, RET, SDHB, SDHD, SDHC, TMEM 127, Myc-ilişkili faktör (MAX)..) saptanmıştır. Herediter 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 6.1**). Bilateral adrenal feokromositoma olan bir hastada MTC öyküsü ve guatr yoksa, şu mutasyonlar aranmalıdır: VHL, RET, SDHx, TMEM127 ve MAX. Biyokimyasal fenotip adrenerjik ise MEN2, noradrenerjik ise VHL taraması öncelik kazanır. Bütün paragangliomalarda SDHx mutasyonları bakılması önerilmektedir. Adrenal dışı tümörlerde, metastatik hastalıkta SDHB mutasyonu, kafa tabanı ve boyun paragangliomalarında ise SDHD mutasyonu aranmalıdır.



Şekil 6.1. Sendromik bulguların eşlik edip etmemesi, tümörün lokalizasyonu ve biyokimyasal fenotipe göre gerekli genetik test önceliği görülmektedir (Bu şekil 9 ve 11 nolu referanslar kaynak alınarak düzenlenmiştir)

Mutasyona sahip olgularda, genellikle tümör birden fazladır, adrenal dışındadır ve tekrarlama eğilimindedir. Genetik analiz; malign ve benign feokromositoma ayırımında yardımcı olabilir, olası herediter 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 tanınıp tedavi edilmesine imkan sağlar. Bu nedenle, genetik analiz, sadece tarama amaçlı değil, tanı ve prognozu belirlemede de kullanılmaktadır.

Günümüzde bu tümörlerin ürettiği hormonlar, enzim ekspresyonu, tümör patogenezi göre moleküler sınıflaması baz alınarak tanı ve tedavi algoritmaları yapılmaktadır.

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.

Tanı sırasında sporadik feokromositoma olarak değerlendirilen olguların bir kısmının herediter olabileceği bilinmeli ve takiplerinde sendromik bulgular açısından izlenmelidir.

Metastatik feokromositoma

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. Patolojik olarak çeşitli skorlama sistemleri kullanılmakla beraber (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) and Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma (GAPP)) sadece metastaz varlığı ile malign feokromositoma veya paraganglioma tanısı konulabilir. Metastaz tanısı kromaffin dokunun, kromaffin dokunun olmadığı organlarda gösterilmesi ile konur. En sık yayılım yerleri lenf nodları, kemikler, karaciğer ve akciğerdir. Feokromositomalarda kemik ve lenf nodu metastazı daha sık iken paragangliomalarda karaciğer metastazı daha sık görülür. Başlangıçta benign olarak değerlendirilen bir feokromositoma olgusunun cerrahi rezeksiyondan yıllar sonra metastazla karşımıza çıkma ihtimali nedeni ile hastaların ömür boyu takip edilmesi gerekir.

Asemptomatik olgular

Görüntüleme tekniklerinin daha yaygın kullanılmasıyla, olguların bir kısmı adrenal insidentaloma olarak tespit edilmektedir. Adrenal insidentalomaların yaklaşık %5-7'si feokromositomadır. Herediter formların tanınması ile ve diğer aile bireylerinde yapılan taramalar sayesinde, olgular henüz semptomatik olmadan erken safhada yakalanabilmektedir.

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
- İdiopatik dilate kardiyomiopati
- Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondroma öyküsü (Carney triadı)

Tanı

Feokromositomanın tanınması önemlidir çünkü genetik sendromların bileşeni olarak ailesel geçiş gösterebilir, ölümcül olabilecek hipertansif krize yol açabilir ve 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 Spektroskopi yöntemleri ile oldukça güvenilir şekilde ölçülmektedir. Bu güncel teknikler sayesinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç riski azalmıştır.

Hangi metodla ölçülürse ölçülsün, değerlerde 2-3 katı yükselme tanı için çok anlamlıdır. Günümüzde tanıda öncelikle plazma veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ölçümü önerilmektedir. Plazma metanefrinlerinde 4 katın üzerinde bir artışın neredeyse % 100 tanısal olduğu belirtilmektedir. Plazma metanefrinleri ölçümü, idrar ölçümlerinden daha üstündür. Literatürde plazma metanefrinleri ölçümünün sensitivitesi %89.5-100, spesifitesi %79.4-97.6 iken idrar metanefrinleri ölçümünün sensitivitesi %85.7-97.1, spesifitesi %68.6-95.1'dir. Fraksiyone metanefrinlerin idrar veya plazmada ölçümü, katekolaminlere göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. 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 sahiptir, tarama testi olarak önerilmez.

Plazma veya idrar fraksiyone metanefrin veya katekolamin düzeylerindeki ılımlı artışlar feokromositoma dışındaki birçok nedene bağlı olabilir. Trisiklik antidepresanlar, antipsikotik ajanlar, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri ve levodopa, endojen katekolamin seviyelerinde artışa neden olabilir. Akut hastalık durumları, yanlış pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Özellikle trisiklik antidepresanlar ve diğer psikoaktif ajanlar doz azaltılarak ölçümden en az 2 hafta önceden kesilmelidir.

Plazma katekolamin veya fraksiyone metanefrinler için kan örneği alırken; hasta en az 30 dakika yatar pozisyonda olmalıdır. Kateter önceden yerleştirilmeli ve olgu en az 8-12 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. Norepinefrin, esas olarak sempatik ganglionlarda sentez edilir. Epinefrin, norepinefrinin N-metilasyonu ile adrenal medullada sentez edilir. Epinefrin düzeylerinde saptanan anlamlı artış tümörün adrenal medullada lokalize olduğunu işaret eder. Çoğunlukla epinefrin ve norepinefrin birlikte salgılanır. Ağırlıklı olarak epinefrin/metanefrin salgılayan bir tümör, adrenal medullada veya Zuckermandl organındadır. Norepinefrin/normetanefrin baskın bir tümör ise, hem adrenal medulla, hem adrenal dışı yerleşimli olabilir.

Selektif dopamin salgılayan tümörler genellikle normotansif seyrederek. Bu tümörler nadirdir ve genellikle adrenal dışındadır. Plazma metanefrin fraksiyonları, dopaminin direkt metabolitleri olmadığı için bu tümörlerde dopamin ve metaboliti 3-metoksitiramin (3MT) ölçümü yapılmalıdır. Bu testler aynı zamanda, metastatik dokuda katekolamin sentezi için gerekli matur enzimler bulunmayacağı için, metastatik hastalığın tanısında da yardımcıdır. Tümörün malign davranışını belirlemede plazma/ıdrar dopamin ölçümüne kıyasla artmış plazma 3 metoksitiramin düzeyi daha duyarlı bir belirteçtir.

Provokatif (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. Proton pompa inhibitörleri de CgA düzeyinde 2-3 kat artışa neden olur. Katekolamin düzeylerinin orta düzeyde yükseldiği durumlarda CgA yüksekliği tanı için önemli ipucu sağlayabilir. Preoperatif dönemde plazma ve idrar metanefrin, normetanefrin ve metoksitiramin düzeyleri normal ise serum CgA ölçümü tanıya yardımcı olabilir.

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. Feokromositomaların çoğunluğunun adrenal bezde yerleşik olması nedeni ile ilk önce abdomen görüntüleme yapılır. Adrenal kitle yoksa, dikkatler paraspinöz alana çevrilir. Paragangliomaların çoğu paraaortik alanda veya renal hilum çevresinde bulunur.

Yuvarlak veya oval görünümündedirler ve çevre dokudan ayrılmalarını sağlayan belirgin sınırları vardır.

Bilgisayarlı Tomografi, başlangıç görüntüleme olarak önerilmektedir. Radyokontrast ajan krizi presipite edebileceğinden işlem öncesi α -blokajı sağlanmalıdır. Noniyonik 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 30-40) üstündedir. Kontrastlı BT'de tümör çoğunlukla vaskülerdir ve kontrast verildikten 10 dakika sonra yıkanma, adrenal adenomların aksine, %50'nin altında kalır. Hemorajik ve kistik veya nekrotik alanların yaygın olarak bulunduğu heterojen bir görüntüye de sahip olabilirler.

Manyetik Rezonans görüntülemeye, feokromositoma T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir. Metastatik hastalığı olanlarda BT'den üstündür. Büyük tümörlerde cerrahi öncesinde, vasküler invazyon varlığını değerlendirmek amacıyla da önerilmektedir. Radyasyon maruziyetinin olmaması nedeni ile çocuklarda ve gebelerde tercih edilir.

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 genellikle gerek kalmaz. 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 sintigrafisi özellikle metastatik hastalığı olup ^{131}I MIBG tedavisi planlanan hastalarda önerilmektedir. Eğer MIBG negatifse, PET görüntüleme kullanılır. Özellikle (18)F-FDG (18F-fluorodeoksiglukoz) tarama metastatik alanların saptanmasında yardımcı olur.

Metastatik tümörlerde, preoperatif dönemde eğer yapılabilmişse plazma veya idrar 3MT düzeyi yüksek saptananlarda veya SDHB geni germline mutasyonu taşıyan hastalarda FDG PET/CT yapılması önerilmektedir. Von Hippel-Lindau, NF1 veya RET mutasyonu olanlarda (18)F-FDA (F-fluorodopamine) veya (18)F-FDOPA (F-fluorodihydroxyphenylalanine) PET görüntüleme önerilmektedir.

Son dönemde, germline SDHx- ilişkili metastatik feokromositomasi olan hastalarda ^{68}Ga -DOTA-SSA PET/CT' nin diğer görüntüleme metodlarından daha üstün olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Metastatik tümörü olup ^{177}Lu -DOTA-TATE tedavisi planlanan hastalarda da ^{68}Ga -DOTA-TATE görüntüleme önerilmektedir.

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

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: Geri-dönüşümsüz, uzun etkili nonspesifik α -adrenerjik antagonistdir. 2×10 mg dozunda oral olarak başlanır. Kan basıncı kontrolleri ile doz 2-3 günde bir 10-20 mg olarak artırılır. Tedaviye cerrahiden 7-10 gün önce başlanır. Ancak yeni miyokard infarktüsü geçiren, katekolamin kardiyomiopatisi olan, barsak hareket disfonksiyonu ve katekolaminlere bağlı vaskülitli olan hastalarda tedaviye daha önce başlanır. Doz ayarlanırken ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi açısından dikkat edilir. Refleks taşikardi durumunda tedaviye beta blokör eklenmeli ve olgunun hidrasyonu ve tuz alımı artırılmalıdır.

Selektif $\alpha 1$ -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 sağlanamayan hastalarda tek başlarına veya selektif α_1 -antagonistleri ile birlikte kullanılırlar. Katekolaminlerin neden olduğu koroner vazospazmada da etkilidirler. Preoperatif hazırlıkta, nikardipin, amlodipin, nifedipin ve verapamil verilebilir.

Katekolamin sentez inhibitörü- α -Metil tirozin: 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 manipülasyonu gerekiyor ise α -Metil tirozin başlanabilir. Ek olarak bu tedavi; rezeksiyon güç olucaksa (malign feokromositoma) veya destrüktif tedavi planlanıyorsa (hepatik metastazların radyofrekans ablasyonu gibi) α ve β -bloker tedavi ile kombine edilebilir. α -Metil tirozin kan-beyin bariyerini kolay geçtiği için sedasyon, somnolans, ekstrapiramidal belirtiler, kabus görme, anksiyete ve depresyona neden olabilir.

- Hipertansiyon kontrol edilemediğinde anjiyotensin konverting enzim-ACE inhibitörü ile edilebilir.

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. Propranolol, metoprolol ve atenolol kullanılabilir.

Glukoz intoleransını 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. Postoperatif dönemde gelişen hipoglisemiden rebound hiperinsülinemi ve artmış periferik glukoz alımının sorumlu olduğu düşünülmektedir.

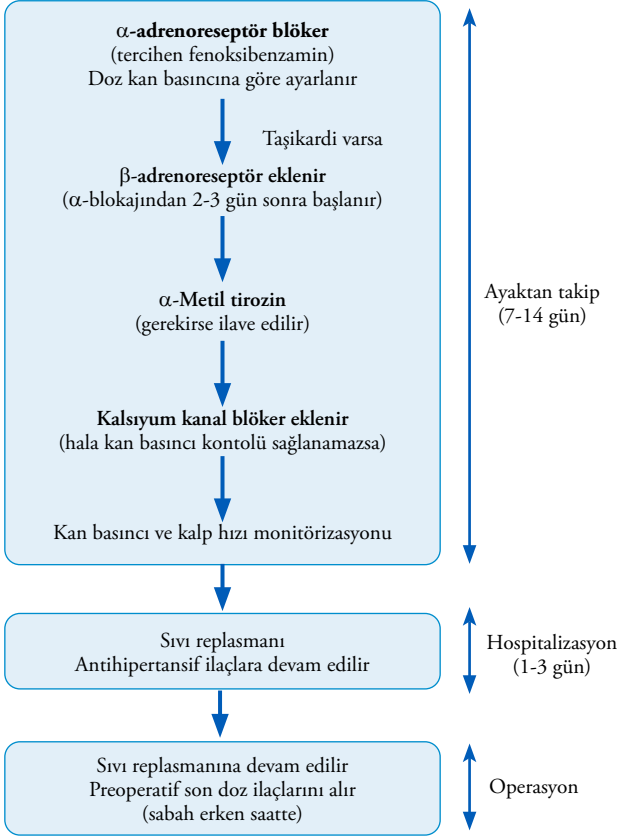
Hipertansif kriz tedavisi

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

Fentolamin (Regitine amp. 10 mg/ml): 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 %5dekstroz olarak) ve kan basıncına göre doz ayarlanır.

Na-nitroprusid, alternatif olarak kullanılabilir. Nicardipin, İV infüzyon kullanılabilir. Şekil 6.2'de preoperatif tedavi özetlenmiştir.



Şekil 6.2. Feokromositomada preoperatif hazırlık algoritması (Yeni miyokard infarktüsü geçirmiş, katekolamin kardiomyopatisi, dirençli hipertansiyonu ve katekolamin-vaskülitli olan hastalarda cerrahi hazırlığa daha erken başlanmalıdır).

Cerrahi Tedavi

Feokromositoma cerrahisi yüksek riskli bir cerrahi işlemdir. Operasyon, anestezi ve cerrahi ekip-lerin birlikte çalışacağı tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır. Günümüzde cerrahi mortalite tecrübeli merkezlerde %2-3'den azdır.

Operasyon öncesi 1-3 gün süreyle 1-2 L/gün %0.9 NaCL ile hidrasyon yapılır. Operasyon sabahı, hasta son α ve β -bloker ilaç dozlarını oral olarak az miktarda suyla alabilir.

Hasta konforu, operasyon süresinin kısalığı, intraoperatif ve postoperatif komplikasyon riskinin az olması ve hastanede kalış süresinin kısalığı açısından çoğu vakada laparoskopik adrenalektomi önerilmekte iken özellikle büyük tümörlerde (>5 cm), radyolojik olarak malign görünümlü tümörlerde tercih edilen yöntem açık cerrahi ile rezeksiyondur. Bilateral adrenal feokromositoma olgularında, adrenal yetmezlik riskini azaltmak amacı ile adrenal korteksin korunduğu cerrahi yaklaşımlar tercih edilmektedir. Baş boyun paragangliomalarında ise en uygun tedavi hastaya göre değişmektedir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, stereotaktik radyocerrahi, eksternal radyoterapi yer almaktadır. Uygun vakalar ise takip edilebilmektedir.

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. Bazı vakalarda, vasküler yapıda oluşmuş yapısal değişiklikler nedeni ile hipertansiyon kalıcı olabilir.

Metastatik feokromositoma olgularında ise mümkün olduğunca tümöral dokunun cerrahi olarak çıkarılması ilk seçenektir. ^{131}I -MIBG veya ^{90}Y -DOTATATE ve ^{177}Lu -DOTATATE tedavileri, termal ablasyon, kemoterapi ve eksternal RT diğer tedavi seçenekleridir.

Takip

Postoperatif dönemde 2-6. haftalar arasında 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinler ve katekolaminler ölçülür. Sonrasında 6. ay ve 1. yılda tekrar edilir. 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 anlaşılır. Aksi halde rezidü tümör, ikinci bir odak veya metastaz düşünülür.

Bilateral adrenalektomi yapılırsa, ömür boyu glikokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavisi gereklidir.

Cerrahi öncesi fonksiyonel tümörlerde, postoperatif takipte katekolaminler ve metanefrinler yüksek saptanmadıkça, BT veya MRG önerilmemekle birlikte literatürde 1. yıl görüntüleme öneren yayınlar da mevcuttur. 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, ^{123}I 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 rekürrens 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 edilmesi önerilmekle birlikte genel kabul gören görüş bütün hastalarda takibin ömür boyu olması gerektiğidir.

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 gebe olmayanlardaki gibidir. Ancak görüntüleme MRG tercih edilir. Herhangibir nükleer görüntüleme metodu kontrendikedir.

Gebelere nitroprussid verilmemelidir. Fenoksibenzamin genel olarak fetüs için güvenli kabul edilir. Ancak yeterli uteropsental kan akımının sağlandığından emin olunmalıdır. En uygun tedavi konusunda farklı görüşler olmasına rağmen, cerrahi için 2. trimester en güvenli dönemdir. Birinci trimesterde ise spontan abortus riski yüksektir. Medikal tedavi tercih edilmişse ve hasta 3. trimesterde ise sezaryan ve kitlenin çıkarıldığı tek operasyon uygulanır. Spontan vaginal doğumdan kaçınılmalıdır.

TEMD Önerileri

- Feokromositoma ve Paraganglioma, hipertansiyon etyolojisinin %0.2-0.6'dan sorumludur.
- Feokromositoma, adrenal medüllerin kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan bir tümördür. Paraganglioma ise, adrenal dışı yerleşimli sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreli tümörüdür.
- Feokromositoma veya paraganglioma tanısı alan bütün hastalar, genetik analiz açısından değerlendirilmelidir. Özellikle ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olanlar, bilateral ve erken yaşta feokromositoma tanısı alanlar, genetik hastalığı düşündüren bulguları (retinal anjioma, aksiller çillenme, cafe-au-lait lekeleri, serebellar tümör, MTC, hiperparatiroidizm) olan hastalarda genetik tarama önerilmektedir.
- Genetik analiz, sadece tarama amaçlı değil, tanı ve prognozu belirlemede de kullanılmaktadır.
- Feokromositoma veya paraganglioma saptanan bir olguda, mutasyon saptanırsa, birinci derece akrabalarına germline mutasyon taraması yapılmalıdır.
- Bu tümörlerde malignite oranı literatürde % 25'lere ulaşmaktadır. Malignite riski paragangliomalarda (özellikle SDHB) daha yüksektir. Patolojik olarak metastaz varlığı ile malign feokromositoma veya paraganglioma tanısı konulabilir. Metastaz tanısı kromaffin dokunun, kromaffin dokunun olmadığı organlarda gösterilmesi ile konur. En sık yayılım yerleri lenf nodları, kemikler, karaciğer ve akciğerdir.
- Tanıda öncelikle plazma veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ölçümü önerilmektedir.
- Bilgisayarlı Tomografi, başlangıç görüntüleme olarak önerilmektedir. MRG görüntüleme, metastatik hastalığı olanlarda BT'den üstündür. Radyasyon maruziyetinin olmaması nedeni ile de çocuklarda ve gebelerde tercih edilir.
- Anatomi görüntülemeler (BT veya MRG) 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 (131I-MIBG ve 123I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleridir.
- Temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Cerrahi öncesi hazırlık için, akut hipertansif krizde ve metastatik hastalıkta primer tedavi olarak medikal tedaviden yararlanılır.
- Postoperatif dönemde 2-6. haftalar arasında plazma veya idrar metanefrinleri ölçülür. Sonrasında 6. ay ve 1. yılda tekrar edilir. Hasta takip sıklığı ve süresi bireysel farklılık göstermekle birlikte genel kabul gören görüş bütün hastalarda takibin ömür boyu olması gerektirir.

Kaynaklar

1. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:309-20.
2. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4069-79.
3. 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.
4. Young, WF Jr. Endocrine hypertension. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016:559-573.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Eric Z, Neuman HPH. When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clinical Endocrinology* 2009; 70:354-7.

9. 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.
10. Zeiger M, Thompson G, Duh Q, et al. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines, *Endocr Pract.* 2009;15:3-16.
11. Gunawardane K, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61: 490-8.
12. Lenders J, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017;32:152-161.
13. 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 pheochromocytoma or a paraganglioma *Eur J Endocrinol*, 2016;174: G1-G10.
14. 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.
15. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocrine Regulations* 2017;51:168-81.
16. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations* 2019;52 : 191-212.
17. Carrasquillo J, Chen C, Jha A, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med* 2021; 62:1033-1042.
18. Wachtel H and Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021, 28:283 – 290.
19. E. Sbardella, A.B. Grossman. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2020, 101346.
20. Neumann H, Young W, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381:552-565.
21. Crona J, Taieb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocrine Reviews* 2017; 38: 489 – 515.

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 oluştuğu bilinmemektedir ancak henüz kesin saptanmamış olsa da bazı genlerdeki mutasyonlar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Adrenal adenomlar bazı kalıtsal hastalıklarda daha siktir 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.**

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 asemptomatiklerdir. 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.

Ayrıcı Tanı

Adrenal adenomların ayırıcı tanısına şunlar girer:

- Adrenokortikal karsinom
- Feokromositoma
- Adrenal metastazlar
- Fokal adrenal granülo-matoz 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 yoğunlukta dırlar. **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 benign**dir. Bu kriterin duyarlılığı %71, özgünlüğü %98'dir. Kontrastlı görüntülemede 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 tanısız kabul edilir.** Malign adrenal lezyonlarda ayrıca sınırlı difüzyon da görülmesi önemli bir ipucudur.

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. Adrenalenden kaynaklanan 4 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 suretiyle izlenmelidir.

Takip ve Seyir

Adrenal adenom saptandığında hastanın endokrinoloji uzmanlarıncı 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 dekzametazon baskılama testi.

Adrenal adenomalı hastanın prognozu iyidir. Hormon salgılayanlar bile erken tanınıp zamanında cerrahiye verdikleri için sıkıntı oluşturmazlar. Fonksiyonsuz adrenal adenomlar ise yıllar içinde büyüseler bile nadiren bası 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.

TEMD Önerileri

- Adrenal adenomlar, adrenal bezin benign (non-kanseröz) tümörleridir.
- Sıklıkla görüntülemelerde rastlantısal olarak tespit edilirler.
- Genellikle küçüktürler; nadiren boyutları 4 cm üzerine çıkabilir.
- Adrenal bezin korteks tabakasından kaynaklanırlar ve epitelyum hücrelerinden köken alırlar.
- Hormon üretenlere fonksiyonel adenom, üretmeyenlere fonksiyonsuz adenom denir. %85'i fonksiyonsuz, %15 kadarı fonksiyonludur. En sık görülen hormon fazlalığı kortizol aşırı üretimi ile ilişkilidir.
- Tüm yaş gruplarında görünmekle beraber sıklıkları yaşla beraber artar.
- Çoğu adrenal adenom abdomen BT veya MRG sonucu şans eseri tespit edilirler. Tetkiklerin %0.3-11'inde insidental olarak adrenal kitle tespit edilmektedir.
- Adrenal adenomların ayırıcı tanısında adrenokortikal karsinom, feokromositoma, adrenal metastazlar, fokal adrenal granülomatoz hastalık, adrenal myelolipoma yer alır.
- Ayırıcı tanıda görüntüleme özellikleri yardımcıdır. Hormonal tetkikler de ayırıcı tanı için gerekebilir.
- Fonksiyonel adrenal adenomların tedavisi etkilenmiş adrenal bezin cerrahi olarak çıkartılmasıdır. Laparoskopik adrenaektomi tercih edilmelidir.
- Fonksiyonsuz benign kortikal adenomlar ise senede bir değerlendirilmek süretiyle izlenmelidir.
- Adrenal adenomun 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

ADRENAL KARSİNOM

Giriş

Primer adrenokortikal 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. Ancak hastalar, %10 dan daha az oranda tek başına virilizasyon bulguları ile başvuru olabilir. Bunun yanında vakaların yaklaşık %10 kadarında feminizasyon ve hiperaldosteronizm görülebilir. Fonksiyonsuz olan adrenokortikal karsinomlarda ise 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 seyeder.

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 seyeder.

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, alta 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 düşünülyorsa öncelikle işlem sırasında hipertansif atak ortaya çıkabileceği için feokromositomanın da dışlanması gereklidir. Adrenokortikal karsinomun tanısal algoritması Tablo 7.1'de verilmiştir.

*Tablo 7.1. Şüpheli veya kanıtlanmış adrenokortikal karsinomda diagnostik değerlendirme

Hormonal Çalışma	
Glukokortikoid fazlalığı	Dekzametazon süpresyon testi (gececik 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

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.

Ayırıcı Tanı

- 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 karsinomunun erken tanısı steroid hormon üreten tümöre bağlı ortaya çıkan klinik tablonun tanınmasına dayanmaktadır. Bunların ortaya çıkartıkları 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.

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. Adrenokortikal karsinomlar sıklıkla lenfatik yayılım gösterirler. Bu nedenle şüpheli lenf nodlarının da rezeke

edilmesi önerilmektedir, ancak rutin lenfadenektominin faydası henüz kanıtlanmamıştır. Büyük (>10 cm), sağ adrenal kaynaklı tümörlerde torakoabdominal yaklaşım da kullanılabilir. Adrenal karsinom şüphesi olduğunda laparoskopik adrenalectomi genelde önerilmez.

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, siklofosamid ve suramin kullanılabilir. Mitotan; Adrenal kortekste 11 beta hidroksilaz (CYP11B1), 3-betahidroksisteroid dehidrogenaz (3BHDS), kolesterol yan zincir bölünmesi (CYP11A1) gibi farklı basamaklara etki eden enzimleri inhibe ederek gösterir ve steroidogenezi engeller. Aynı zamanda adrenokortikal hücrelere direk sitotoksik etkide gösterir. Adjuvan mitotan monoterapisi; histolojik olarak yüksek dereceli hastalığı olanların (Ki67'nin tümör hücrelerinin %>10'undan, 50 HPF başına >20 mitotik figürü olan), intraoperatif tümör dökülmesi veya yayılması olan, düşük dereceli ancak vasküler veya kapsül invazyonu olan bazı büyük tümöre sahip olan nüks riski yüksek 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. Mitotan tedavisi genellikle 1 gr/gün doz da başlanır ve 2-3 haftada bir mitotan serum düzeyleri ölçülerek hasta tolere edebildiği sürece doz arttırımı yapılarak 6 gr/gün dozuna kadar yükseltilebilir. Tedavi etkinliğini takip etmek için serum mitotan düzeyi ölçümleri yapılmalıdır. Mitotan tedavisinde hedeflenen terapötik serum mitotan düzeyi 14-20 mg/L arasındadır. Mitotan toksisitesi 6 g/gün üzeri dozlarda ortaya çıkabilir. Mitotan tedavisine bağlı olarak hastalarda yorgunluk, bulantı, kusma ve iştahsızlık, döküntü, ishal, uyuşukluk, sedasyon, baş dönmesi, ataksi, jinekomasti, artralji, lökopeni, uzamış kanama zamanı, hematüri, çocuklarda büyüme geriliği, Adrenal yetmezlik, hepatotoksisite, hipotroidi ve hipogonadizm gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca 3 aydan daha fazla süredir mitotan tedavisi alan hastalarda serum kolesterol konsantrasyonu 560 mg/dl ye kadar yükselebilir. LDL- kolesterol seviyesi statin tedavisi ile kontrol altına alınan hastalarda mitotan tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir.

Adrenokortikal karsinomun tedavisinde son yıllarda hedefe yönelik tedaviler de gündeme gelmeye başlamıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörünün adrenal karsinomda arttığını gösteren çalışmalar vardır. Antianjiyogenik 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. Erişkin yaşta görülen sporadik adrenokortikal karsinoma vakalarında insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü 1 in anormal aktivasyonu en sık görülen moleküler

anormalliklerden biridir. Bu durum mitotan ile birlikte IGF-1R inhibitörlerinin kullanımı alternatif bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır. Anti insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1R) inhibitörleri olan cixutumumab ya da linsitinib ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle parsiyel cevap ve stabil hastalık açısından küçük bir alt grupta fayda sağlamıştır. Son zamanlarda immünoterapi kanser tedavisinde önem kazanmıştır. Bazı adrenokortikal kanserlerde programlanmış hücre ölümü ligandı (PD-L1) eksprese edilmektedir. Bu alanda yaygın kullanılan Pembrolizumab (PD-L1), yapılan faz II çalışmalarında iyi bir güvenlik profili sergilemiş olup, ileri evre hastalarda pembrolizumab ile %14 - 50 arasında değişen oranlarda yanıt alındığı gözlenmiştir. Diğer moleküler hedeflenmiş tedavi yöntemleriyle ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

Takip ve seyir

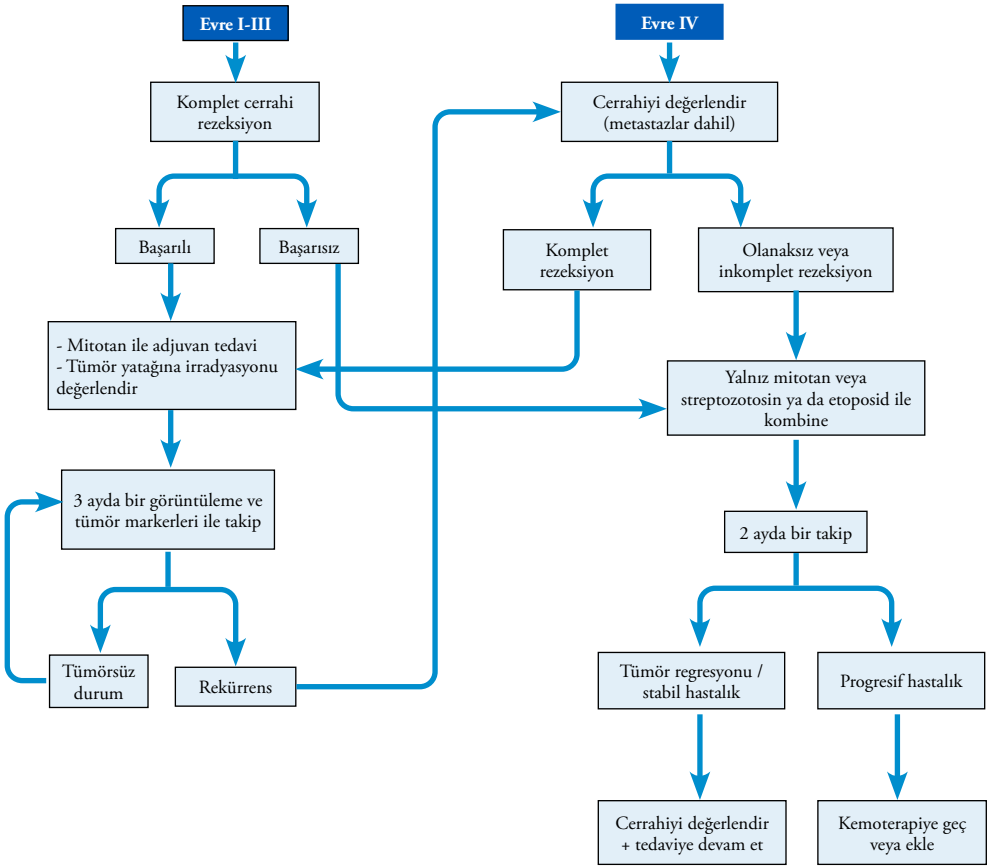
Adrenokortikal karsinoma için tümörün boyutu ve bölgesel ya da uzak tümör tutulumuna dayanılarak yapılmış için çeşitli evreleme sistemleri mevcuttur. En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiktir. Sıklıkla kullanılan AJCC/“International Cancer Control Association” tarafından sekizinci TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) Evreleme Sistemi 2017 yılında revize edilmiştir. Bu TNM evreleme sistemi aşağıdaki Tablo 7.2’de gösterilmiştir.

Tablo 7.2. Adrenokortikal karsinom TNM evrelemesi (AJCC 8. versiyon).

T kategorisi	N kategorisi	M kategorisi
TX- Tümör değerlendirilemiyor	NX- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	M0- Uzak metastaz yok
T0- Primer tümör bulgusu yok	N0- Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	M1- Uzak metastaz var
T1- Büyük çap ≤ 5 cm, ekstraadrenal uzanım yok	N1- Bölgesel lenf nodu tutulumu var	
T2- >5 cm çap, ekstraadrenal uzanım yok		
T3- Herhangi bir çapta tümör, lokal invazyon var, komşu organ invazyonu yok		
T4- Herhangi bir çapta tümör, Komşu organ (böbrek, diyafram, pankreas, dalak, karaciğer) veya büyük damar (renal ven, vena kava) invazyonu var		
TNM kategorilerine göre evre		
T1 N0 M0		Evre 1
T2 N0 M0		Evre 2
T1 N1 M0		Evre 3
T2 N1 M0		Evre 3
T3 herhangi N M0		Evre 3
T4 herhangi N M0		Evre 3
Herhangi T herhangi N M1		Evre 4

Adrenokortikal kanserlerde en önemli prognostik faktörler hastalık evresi ve tam rezeksiyondur. Adrenokortikal karsinomlu hastalarda Evre I de beş yıllık sağkalım oranı %82, Evre II'de %61, Evre III de %50 ve Evre IV 'te ise %13 olarak bulunmuştur. Tümör boyutunun 12 cm üzerinde olması, histopatolojik incelemede her büyüme alanında 6 ve üzeri mitozun varlığı, intratümöral kanama, lokal invazyon ve uzak metastaz ve yetersiz cerrahi rezeksiyon 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 tedavi ve takip algoritması



TEMD önerileri

- Primer adrenokortikal karsinom nadir görülmektedir ve genellikle kötü prognozlu yüksek derecede malign bir tümördür
- Görülme yaşı 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası olmak üzere bimodal dağılım gösterir.
- Çoğu sporadik olsa da herediter kanser sendromlarıyla birliktelik gösterebilir.
- Adrenal kanserlerin %40'ı fonksiyonsuzdur ve genellikle abdominal kitlenin büyümesi ve bası yapması, karın ağrısı veya daha az olasılıkla kilo kaybı, hematüri, varikosel ve dispne ortaya çıkış semptomlarını oluşturabilir.
- Fonksiyon gösteren adrenokortikal karsinomlar kortizol, androjen, östrojen, aldosteron ve multipl hormon salgırlar. Bu hormonların saptanması, tedavi sonrası tümör belirteci olarak kullanılmalarını sağlar.
- Adrenokortikal karsinom sıklıkla hızla gelişen Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar.
- Adrenal adenom varlığında özellikle virilizasyon bulguları olan hastalarda mutlaka adrenokortikal karsinom olabileceği akla gelmelidir.
- Seks hormonu üreten karsinomlar her iki cinsde farklı bulgulara yol açar.
- Metastatik hastalığı olanlarda anoreksi ve kilo kaybı gözlenir.
- BT ve MRG kitle boyutu, tümörün lokalizasyonu, lokal veya uzak metastazları göstermede etkindir.
- Karsinomlar sıklıkla 6 cm üstü lezyonlardır. Düzensiz şekil, heterojenite ve tümör içine kanama da malignite işaretleridir
- Adrenal karsinom, lenf bezi tutulumu, lokal invazyon ve metastaz varlığına göre evrelendirilmektedir.
- En sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemiktir.
- Kanser evresi prognozu da belirler. Evre I de beş yıllık sağkalım oranı %82, Evre II'de %61, Evre III de %50 ve Evre IV 'te ise %13 olarak bulunmuştur.
- Uzun dönem sağkalım ve kür için tek şans tümörün total olarak çıkartılmasıdır.
- Karaciğer metastazlarında kısmi lobektomi uzun dönem remisyon şansını artırır.
- Transabdominal adrenaletomi önerilmektedir.Laparoskopik adrenaletomi genelde önerilmez.
- 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.

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. Elsayes 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, Lhotta 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.
23. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003;169(1):5.
24. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbini MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000;88(4):711.
25. Phan AT, Grogan RH, Rohren E, Perrier ND. Adrenal Cortical Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.911.
26. Fassnacht M, Johansen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009; 115:243.
27. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev*. 1998;19(2):144

28. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):204-12.
29. Raj N, Zheng Y, Kelly V, Katz SS, Chou J, Do RKG, Capanu M, Zamarin D, Saltz LB, Ariyan CE, Untch BR, O'Reilly EM, Gopalan A, Berger MF, Olino K, Segal NH, Reidy-Lagunes DL PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):71. Epub 2019 Oct 23.
30. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, Behrend M, Allolio B, Fassnacht M, German ACC study group. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*. 2012 Feb;255(2):363-9.
31. U Waszut, P Szyszka, D Dworakowska. Understanding mitotane mode of action. *J Physiol Pharmacol*. 2017 Feb;68(1):13-26.
32. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2027.
33. Kiseljak-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the Evaluation and Management of Adrenocortical Carcinoma in an Adult: a Practical Approach. *Endocr Pract*. 2020 Nov;26(11):1366-1383.

FONKSİYONE ADRENAL ADENOM CERRAHİSİNE HAZIRLIK

FEOKROMOSİTOMA

Cerrahi mortalite letal hipertansif kriz, malign aritmi veya multiorgan yetmezliğe bağlı %50- 60 a kadar yüksek olabilirken; uygun preoperatif hazırlık, cerrahi ve anestezinin birlikte yaklaşımıyla tecrübeli merkezlerde %2-3'ten azdır.

Preoperatif dikkat edilecekler ve preoperatif araştırı;

1. Kan basıncı ve kalp hızını kontrol etmek
2. Volüm azlığını düzeltmek
3. Diğer organ fonksiyonlarını kontrol etmek
4. Hastayı cerrahinin indüklediği katekolamin fırtınasından ve bunun kardiyovasküler sistem üzerindeki sonuçlarından korumak
 - 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 intraarteryal 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 irreversible 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 lehte ve aleyhte 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 operayon 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 stimulasyonuna 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 tedavi olmamalıdır. Karvedilol için de bu öneriler geçerlidir.

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) norepinefrin ilişkili kalsiyum girişini vasküler düz kasta bloklararak 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 vasospasm

Metirozin katekolamin sentezini inhibe eder. α AB ile birlikte cerrahi öncesi kısa bir süre kullanılabilir. Bazı merkezler rutin kullansa da, bazı merkezlerde alfa- beta AB intolerans veya kardio-pulmoner sebeplerle kullanılıyor.

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

PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Preoperatif araştırı ve dikkat edilecekler;

- Hipokalemi
- Alkoloz
- Kuvvetsizlik
- Parestezi
- Tetani
- Nefropati
- Poliuri
- Refrakter HT

1. HT kontrolü
2. Kardiak fonksiyonların optimizasyonu
3. Hipokaleminin düzeltilmesi

MR (mineralokortikoid reseptör) antagonistleri

- ❖ Kan basıncı kontrolünde etkin
- ❖ KB' na bağı 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 ED başlıca yan etkileridir.
- Başlama dozu 12.5 - 25 mg/gün tek doz
- En düşük etkin doz çok yavaş artırarak bulunmalı
- Max doz: 100 mg/gün.

Eplerenon

- %50 MR antagonistik etki
- Tolerabilite daha iyi
- kısa yarı ömür; günde 2 kez
- 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.
 - Hipertansiyon (HT)
 - Diabetes mellitus
 - Myopati; solunum kaslarını etkilebilir.
 - Osteoporoz; hastaya pozisyon verme sırasında dikkat edilmelidir.
 - Psikolojik değişiklikler
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. Literatürde tromboproflaksinin doz ve süresi ile ilişkili prospektif çalışma olmamakla birlikte, erken mobilizasyona ilave olarak postoperatif 4-6 hafta önerilmektedir.

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.

Unilat adrenalectomi sonrası HPA aks toparlanma 18 ay sürebilmektedir.

- Hidrokortizon, 10 –12 mg/m²/gün; 2 ya da 3 e bölünmüş dozlarda
- Daha potent glukokortikoidlerde daha uzun süre HPA aks baskılanması söz konusu olabilir.
- 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

Tablo 8.1. Fonksiyone adrenal kitlelerin perioperatif takibi, Endocrine Society kılavuzuna göre adapte edilmiştir.

	Feokromositoma	Primer hiperaldosteronizm	Cushing sendromu
Preoperatif değerlendirme	EKG, fizik muayene Metastaz için tarama -feokromositoma ve paraganglioma - feokromositomalı hastada plazma veya idrarda 3-Metoksitiramin (3-MT) yüksekliği - SDHB gen olan hastalarda	EKG, fizik muayene	EKG, fizik muayene Komorbiditelerin taranması: Hipertansiyon Diyabet Dislipidemi Osteoporoz Psikiyatrik hastalıklar
Premedikasyon ve erken postoperatif dönem	Alfa-adrenerjik reseptor antagonist cerrahiden 7-14 gün önce Thromboemboli profilaksisi	Mineralokortikoid reseptor antagonisti Thromboemboli profilaksisi	Komorbiditelerin optimal tedavisi Gerekli vakalarda steroidogenez inhibitörleri Antibiyotik profilaksisi Thromboemboli profilaksisi
Tedavi hedefi	Kan basıncı <130/80 mmHg Kalp hızı 60–70 bpm Kan hacmini düzeltmek	Kan basıncı <140/90 mmHg Normokalemi	Normal kan basıncı, normoglisemi ve normal potasyum
Postoperatif dönem	Postoperatif 24- 48 saat Kan basıncı, kalp hızı ve kan şekeri takibi	Cerrahiden 1 gün sonra K replasmanını kes renin aldosteron serum potasyum serum kreatinin ölçümü	Glukokortikoid yerine koyma Stres doz ile ilgili hasta eğitimi Cerrahi sonrası 4-6 hafta tromboemboli profilaksisi HPA aksının değerlendirisi ile recovery sonrası glukokortikoid kesilmesi
Sık komplikasyonlar	Persistan hipertansiyon Hipotansiyon Hipoglisemi	Persistan hipertansiyon Hipotansiyon Hiperkalemi Hipoaldosteronizm	Postoperatif 1. yıla dek tromboembolik komplikasyonlar Glukokortikoid çekilme sendromu Adrenal yetmezlik

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
8. Schreiner F, Anand G, Beuschlein F. Perioperative Management of Endocrine Active Adrenal Tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Feb;127(2-03):137-146.

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 hastalığın en sık nedenidir. Primer adrenal yetmezlik (PAY) nedenleri Tablo 9.1’de gösterilmiştir. Otoimmün adrenal yetmezlikte hem hüromoral 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. Otoimmün adrenalit, çoğunlukla P450c21 (CYP21A2, 21-hidroksilaz) ve daha az sıklıkla P450sc (CYP11A1, yan zincir bölünme enzimi) ve P450c17 (CYP17, 17-alfa-hidroksilaz) olmak üzere steroidojenik enzimlere karşı serum antikorlarının varlığı ile karakterize edilir. Steroid sentezinde rol alan

Tablo 9.1. Primer adrenal yetmezlik nedenleri

Otoimmün

- İzole adrenal yetmezlik
- 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 (Öncelikle akciğer, meme, mide, kolon kanseri, lenfoma)

Bilateral adrenal kanama (meningokokseмик sepsis, anti-koagulan kullanımı)

İlaçlar; aminoglutatamide, etomidate, ketakonazol, metyropone, mitotone, rifampin, flukanazole, fenitoin, barbituratlar (adrenal rezervi kısıtlı kişilerde), ipilimumab (anti-CTLA4 antibody)

İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz)

Adrenolökodistrofi ve adrenomyelonöropati

Konjenital adrenal hipoplazi

Ailesel glukokortikoid eksikliği

Ailesel glukokortikoid direnci

Defektif kolesterol metabolizması

Bilateral adrenalectomi

enzimlere karşı gelişen antikorlar (en sık 21 hidrokortizilaz) genellikle adrenal bezin üç histolojik katmanını da etkiler. Anti-adrenal antikorlar, özellikle poliglandüler otoimmün sendromu (tip 2) olan kadınlarda daha yaygındır. Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 veya otoimmün poliendokrinopati-kandidiyaz-ektodermal distrofi (APECED) sendromunda, adrenal otoantikorların varlığı, adrenal yetmezlik gelişimi için yüzde 92'lik bir prediktif değere sahiptir.

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.

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 aşikâr adrenal yetmezlik

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

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 Cortisol Binding Globülin (CBG) düzeylerine yol açabilecek bir durum (oral kontraseptif kullanımı vb.) yoksa tanıdan uzaklaştırır.

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 dönemde ACTH eksikliği düşünülen hastalarda (hipofiz cerrahisinden 1–2 hafta sonra) kullanılabilir. ACTH tayini, genellikle primer-sekonder adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında kullanılır.

İnsülin tolerans testi: Hipofizer-adrenal aks değerlendirilmesinde “altın standart” 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 ayırıcıda 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. Referans aralığının üst sınırından > 2 kat daha yüksek plazma ACTH, doğrulanmış kortizol eksikliği olan hastalarda primer adrenal yetmezlik lehine değerlendirilir (6). Bunların dışında uzun ACTH uyarı testi, metyropone testi, CRH uyarı testi gibi tanısal testler yetmezlik ayırıcı tanısında nadiren kullanılabilir. (bkz. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal ve Gonadal Aksın Dinamik Testler ile Değerlendirilmesi.) Primer adrenal yetmezliği olan ve otoantikörleri olmayan erkek hastalarda, hiçbir nörolojik belirti olmasa bile X'e bağlı adrenolökodistrofiyi ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Bu hastalarda imkân varsa çok uzun zincirli yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmektedir.

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 9.2'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, mineralokortikoid 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 9.2. 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 karşılaştırılmalı çalışmaları ne yazık ki yoktur. Genellikle 2–3 doza

bölmüş halde, kısa etkili glukokortikoid (hidrokortizon) tedavide tercih edilir. Normal bir kişide ortalama kortizol salınımı $2,7-14 \text{ mg/m}^2/\text{gündür}$ (7). Hidrokortizon için önerilen günlük doz ortalama $10-12 \text{ mg/m}^2$ dir. Günlük doz 2 veya 3 parçaya bölünebilir. Günlük doz ikiye bölünüyorsa, toplam dozun $2/3'$ ü sabah uyanınca $1/3'$ ü ise öğleden sonra uygulanır. Uzun etkili steroidler tercih ediliyorsa, hastalarda genellikle günlük $2,5-5 \text{ mg}$ prednizolon kullanılabilir. Yeni kılavuzlar cushingoid yan etkileri 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.

Mineralokortikoid replasmanında genellikle sentetik bir mineralokortikoid olan fludrokortizon $0,05-0,2 \text{ mg/gün}$ dozunda kullanılır. Aşırı terleme nedeniyle su ve tuz kaybının olduğu yaz aylarında mineralokortikoid dozunu artırmak gerekebilir.

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 düşüklük hali devam eden kadın hastalarda $25-50 \text{ mg}$ DHEA tedavisi $3-6$ ay kullanılabilir. Hastanın genel durumu ve yaşam kalitesinde objektif bir düzelmeye tespit ediliyorsa tedaviye devam edilir. Dehidroepiandrosteron da östrojene dönüştürülebilmektedir. Bu nedenle östrojene duyarlı kanserler, kardiyovasküler hastalık ve venöz emboli için bir risk oluşturabilmektedir. Uzun dönem güvenilirlik verisi olmadığı için her hastada rutin kullanılması önerilmemektedir (9).

Takip

Glukokortikoid Replasmanı:

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 düzelmeye dozun yeterli olduğunu, cushingoid bulguların oluşmaya başlaması ise aşırı dozu işaret eder. Uzun süreli tedaviye hiperpigmentasyonda azalma beklenir. Kortizol metabolizmasında rol oynayan hepatik enzimleri indükleyebilen (rifampin, mitotan, antikonvülsanlar) veya inhibe edebilen (antiretroviral tedavi) ilaçlar kullanılıyorsa steroid dozu ona göre ayarlanmalıdır.

Mineralokortikoid Replasmanı:

Tedavi etkinliği, postural hipotansiyon bulgularının olmaması, ayakta ve yatarak ölçülen kan basınçlarının normal seviyede bulunması, serum K düzeylerinin normal sınırlarda olması ile değerlendirilir (10).

Tüm hastalarda plazma renin aktivitesi (PRA)'nın yıllık olarak ölçülmesi yararlıdır. Buna ek olarak 1) Yeni teşhis edilen hastalarda stabil bir mineralokortikoid dozu alana kadar 2) Tuz açlığı ve aralıklı hafif bulantı gibi mineralokortikoid eksikliği ile uyumlu semptomları olan buna rağmen fizik muayenede normal bulguları olan hastalarda da PRA kontrolü önerilir.

PRA'yı üst normal referans aralığı veya biraz üzeri olacak şekilde fludrokortizon dozunun ayarlanması önerilir. Oturur pozisyonda alınan kanda normal sabah PRA, $1 \text{ ila } 4 \text{ ng/mL/saat}$ ($0,8 \text{ ila } 3,0 \text{ nmol/L/saat}$) aralığındadır.

Normal serum elektrolit konsantrasyonları olan ancak yüksek PRA'sı olan asemptomatik hastalarda, PRA'yı normalleştirmek için fludrokortizon dozu yükseltilmemelidir.

Androjen Replasmanı:

- 1) Günlük replasman dozu alımından önce sabah serum DHEA sülfat seviyeleri ölçümü (orta-normal aralığı hedeflenir) (8)
- 2) Kadınlarda, serum testosteronunu ve seks hormonu bağlayıcı globulini ölçümü (serbest androjen indeksini hesaplamak için)
- 3) Kadınlara androjenik yan etkilerin sorgulanması önerilir (6).

Tiroid hastalığı, diyabetes mellitus, prematüre over yetmezliği, çölyak hastalığı ve B12 vitamini eksikliği olan otoimmün gastrit gibi primer adrenal yetmezliği olan hastalarda yaygın olduğu bilinen otoimmün hastalıkların periyodik olarak taranması önerilir; optimal tarama aralığı net olmamakla birlikte yıllık olarak yapılabilir.

Doz ayarlamaları ve hastalık günü kuralları

Adrenal yetmezliği olan hastalarda araya giren enfeksiyon ve diğer hastalık durumlarında günlük glukokortikoid dozlarının ayarlanması gerekir. 38.5°C'den daha yüksek ateşe neden olan bir enfeksiyon, grip benzeri hastalık, ishal veya üst solunum yolu enfeksiyonu durumunda, yetişkinlerde günlük glukokortikoid dozu iki katına çıkarılmalıdır (9). Bu süre ve doz hastalık şiddetine göre değişebilir, sonrasında kademeli olarak günlük rutin dozuna düşürülür. Oral alımının azaldığı ve/veya genel durumunun bozulduğu hallerde parenteral tedavi açısından sağlık kurumlarına başvurulması önerilir.

Ameliyat ve tıbbi prosedürler sırasında steroid replasmanı

Adrenal yetmezliği olan hastalarda, cerrahi ve tıbbi işlemler sırasında steroid dozlarının artırılması gerekir. İlgili doz önerileri Tablo 9.3'de verilmiştir.

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.

Tablo 9.3. Primer adrenal yetersizlikli erişkinlerde intra ve postoperatif steroid koruması için önerilen dozlar (Konjenital adrenal hiperplazi ve hipotalamo-hipofiz hastalığı da dahil olmak üzere) (11)

Prosedür	Ameliyat sırasında steroid replasmanı	Ameliyat sonrası steroid replasmanı
Anestezi altında cerrahi (genel veya lokal) eklem redüksiyonu, endoskopi, IVF yumurta ekstraksiyonu dahil.	İndüksiyonda 100 mg hidrokortizon IV, hemen sonrasında 200 mg/gün hidrokortizon devamlı infüzyonu yapılması. Alternatif olarak hidrokortizon 50 mg IM 6 saatte bir.	Hidrokortizon 200 mg/24 saat sürekli infüzyon (oral alımı açılana kadar). Alternatif olarak hidrokortizon 50 mg IM 6 saatte bir. İyileşme komplikasyonsuz olarak gelişti ise cerrahi öncesindeki oral glukokortikoid dozuna geçin, Aksi takdirde, bir haftaya kadar çift oral doz hidrokortizona devam edin.
Laksativ/enema gerektiren invaziv bağırsak prosedürleri	Klinik gözetim altında bağırsak hazırlığı yapınız. Hazırlık aşamasında özellikle fludrokortizon veya vazopressin kullanan hastalarda IV sıvı tedavisi ve parenteral glukokortikoid (Hidrokortizon 50 mg IM/IV 6 saatte bir) açısından değerlendiriniz. Prosedür başlangıcında Hidrokortizon 100 mg IV/IM yapınız.	24 saat boyunca çift oral doz hidrokortizona devam ettirin
Normal Doğum ve Travay	Travay başlangıcında 100 mg hidrokortizon IV, hemen sonrasında 200 mg/gün hidrokortizon devamlı infüzyonu yapılması. Alternatif olarak hidrokortizon 100 mg IM sonrasında hidrokortizon 50 mg IM 6 saatte bir.	48 saat boyunca çift oral doz hidrokortizona devam ettirin
Sezaryen	Anestezi altında ameliyat gibi davranın.	

IM: Intramuskuler; IV: Intravenöz

- Daha önce adrenal yetmezlik tanısı 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 glukokortikoid dozu azaltıldığında mineralokortikoid replasman tedavisine başlanılmalıdır.
- Krizi tetikleyen durumlar (bakteriyel infeksiyon, viral gastroenterit vb.) uygun şekilde tedavi edilmelidir.

TEMD Önerileri

- Adrenal yetmezliğin semptom ve bulguları, adrenal fonksiyon kaybının hızına ve boyutuna, mineralokortikoid üretiminin korunup korunmadığına ve stresin derecesine bağlıdır.
- Adrenal yetmezlik tanısı için klinik şüphe gereklidir. Periferik vasküler kollaps (vazodilatör şok) ile başvuran her hastada adrenal kriz düşünülmelidir. Benzer şekilde, açıklanamayan şiddetli hipoglisemi veya hiponatremisi olan her hastada adrenal yetersizlik düşünülmelidir.
- Adrenal yetmezlik tanısı için: sabah 8'de serum kortizol, plazma ACTH ölçümü yapılır. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl' nin altında bulunması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür ancak tek başına tanı koydurucu değildir ve gereğinde ACTH stimülasyon testi yapılır
- Referans aralığının üst sınırından > 2 kat daha yüksek plazma ACTH, doğrulanmış kortizol eksikliği olan hastalarda primer adrenal yetmezlik lehine değerlendirilir. Ardından mineralokortikoid eksikliği için daha ileri değerlendirme yapılmalıdır (elektrolitler, plazma renin aktivitesi ve serum aldosteron).
- Adrenal yetmezliği tanısı konduktan sonraki takiplerde hastalarda adrenal krizler gözlemlenmektedir. Bunu engellemek için, eşlik eden hastalık/enfeksiyon, tıbbi veya dişçilik prosedürleri sırasında ilacın nasıl artırılacağına dair tavsiyeler de dahil olmak üzere adrenal yetmezliği yönetimi konusunda aktif ve tekrarlanan hasta eğitimi gereklidir.

Kaynaklar

1. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J.* 1997 May;73(859):286–8.
2. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):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 Jun;23(3):327–64.
4. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Feb;26(2):221–6.
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 Oct;69(4):603–7.
6. DynaMed. Adrenal Insufficiency in Adults. EBSCO Information Services. Accessed February 18, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/adrenal-insufficiency-in-adults>.
7. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1059–67.
8. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364–89.
9. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *The Lancet.* 2021;397(10274):613–29.
10. UpToDate. Lynnette K Nieman. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults. 2022. [cited 2022 Feb 18]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults>
11. Simpson H, Tomlinson J, Wass J, Dean J, Arlt W. Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency. *Clin Med Lond Engl.* 2020 Jul;20(4):371–8.

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 ilişkili 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 steroidenez 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) çalışmaları 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

	Tanısıl ipuçları	
Hikaye	Fizik muayene	Laboratuvar
<ul style="list-style-type: none"> - 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 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperpigmentasyon - Vitiligo - Adrenal androjen eksikliği bulguları (aksiller ve pubik kıllarda azalma) 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 µg/dL ise kesin tanı (spesifite %90)
>34-44 µg/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 tanısız testler belirleyici olmamalıdır.

Tedavi

Önceden bilinen yada yeni tanı mutlak AY varlığında kritik hastalık gelişmesi durumunda hidrokortizon 100mg intravenöz (İV) bolus verilmesi ve takibinde stabilizasyon sağlanana kadar 8 saatte bir 50mg İV 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 kısaldığı 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 stabilite sağlanamayan septik şok tablosunda ve akut respiratuar distres sendromu varlığında yapılmalıdır.
- Şok bulguları olmayan sepsis hastalarında ve majör travma varlığında önerilmemektedir.
- Önerilen doz <400 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, yakın zamanda kullanıma giren hidrokortizonun intravenöz formunun yaygın olarak bulunmamasıdır. Bu nedenle, bazı merkezlerde, zorunlu olarak piyasada bulunan diğer sistemik glukokortikoidler eşdeğer dozlarda kullanılmaktadır. Glukokortikoid preparatların karşılaştırılması tablosunda; özellikler, eşdeğer dozlar ve etki süreleri bakımından kullanılan sistemik glukokortikoidler izlenebilir.

TEMD Önerileri

- Yoğun bakım gerektiren ağır hastalık durumlarında, hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı sağlam bir hastada, mutlak AY olmaksızın, stres ile başa çıkabilecek yeterli kortizol yanıtının olmaması "kritik hastalık ile ilişkili kortikosteroid yetmezliği (KHİKY)" olarak tanımlanır.
- Sepsis ve septik şok hastalarında 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 süreçlerdir
- Tanı için önerilen 250µg sentetik ACTH ile yapılan uyarı testidir. ACTH uyarısı sonrası serum kortizol değerlerinde <9µg/dl artış saptanması KHİKY tanısını destekler.
- Tedavide önerilen <400 mg/gün olacak şekilde IV hidrokortizondur. Hiperglisemi yan etkisinin daha az olması nedeniyle bolus enjeksiyonlar yerine, düşük dozda sürekli infüzyon tercih edilmelidir.
- Tedavinin süresi konusunda kesin bir ortak görüş yoktur fakat 3 günden uzun sürmesi önerilmektedir.

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, Rochwerg 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.

EKZOJEN GLUKOKORTİKÖİD KULLANIMINDA YÖNETİM

Glukokortikoid (GK) preparatların, adrenal ve hipofiz bez patolojilerine bağlı kortizol yetmezliği durumunda, fizyolojik dozlarda replasmanı hayati önem taşır. Bunun dışında GK'lerin antiinflamatuar ve immünsupresif etkilerinin olması nedeniyle, birçok sistemik hastalıkta (hematolojik, neoplastik, inflamatuvar hastalıklar, romatolojik, solunumsal, dermatolojik, alerjik, otoimmün, vb.) kullanımı oldukça yaygındır. Farklı uzmanlık alanlarının tedavilerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş, farklı veriliş yolları ve formülasyonlara sahip birçok GK bulunmaktadır. GK formülasyonunun eşdeğerlikleri, etki süreleri, antiinflamatuar ve mineralokortikoid aktiviteleri Tablo 11.1'de gösterilmiştir.

Tablo 11.1. Glukokortikoid preparatların karşılaştırılması.

	Eşdeğer doz (mg)	Görece Antiinflamatuar aktivite	Görece Mineralokortikoid aktivite	Etki süresi (saat)
Glukokortikoidler				
Kısa etkili				
Hidrokortizon/Kortizol	20	1	1	8-12
Kortizon asetat	25	0.8	0.8	8-12
Orta etkili				
Prednizon	5	4	0.8	12-36
Prednizolon	5	4	0.8	12-36
Metilprednizolon	4	5	0.5	12-36
Triamsinolon	4	5	0	12-36
Uzun etkili				
Deksametazon	0.75	30	0	36-72
Betametazon	0.6	30	0	36-72
Mineralokortikoidler				
Fludrokortizon	0	10	125	12-36

Yüksek doz ekzojen GK kullanımı önemli morbiditelere ve mortaliteye neden olabilen ciddi medikal bir problemdir. Ekzojen GK tedaviye bağlı gelişen klinik belirti ve bulgular (iyatrojenik Cushing) endojen hiperkortizolemiye benzerdir (Tablo 11.2). GK tedavi başlamayı düşünen hekim, olası yan etkileri azaltmak için; takip edilen hastalığı kontrol altında tutacak uygun GK preparatını yeterli etkin en düşük doz ve süre vermeyi planlamalıdır.

GK tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin ortaya çıkması ve hipotalamo-pituitar-adrenal (HPA) aksın etkilenme derecesi birçok faktöre bağlıdır ve bireyler arasında değişkenlik gösterir. Kullanılan

GK preparatın tipi, farmakokinetiği, GK reseptörüne ve plazma proteinlerine bağlanma afinitesi, biyolojik gücü, emilim hızı, kullanım yolu, dozu ve süresi önemlidir. Diğer taraftan hastanın yaşı, cinsiyeti, beden kitle indeksi, karaciğer ve renal fonksiyonları, ek olarak aldığı medikal tedaviler (fenobarbital, fenitoin, rifampisin, oral kontraseptifler, kolestramin, vb.) ve genetik özellikleri (sitokrom enzim, GK ve mineralokortikoid reseptör gen polimorfizmleri) HPA aksın baskılanma derecesini belirleyen bireye özel faktörlerdir. Ekzojen GK kullanımına bağlı CRH ve ACTH ekspresyonunun azalması, adrenal korteksin atrofiye uğraması sonucunda adrenal bezlerden bazal ve stres durumunda kortizol salınımindaki yetersizlikle kendini gösteren sekonder/tersiyer adrenal yetmezlik durumu istenmeyen, önemli bir klinik durumdur. Ekzojen GK kullanımına bağlı adrenal bez fonksiyonlarında, kortizol ve androjen salınımı baskılanır ancak renin-angiotensin sistemi ile düzenlenen aldosteron salınımı korunmaktadır.

Tablo 11.2. Glukokortikoid tedavi ile ilişkili olası yan etkiler

Cilt ve fizik görünüm	Gastrointestinal	İmmün sistem
Kilo alma	Gastrit	Artmış enfeksiyon riski
Akne	Peptik ülser	Azalmış inflamatuvar cevap
Hırşutizm	Steatohepatit	Hematoloji
Yüzde eritem	Visseral perforasyon	Lökositoz
Stria	Kemik ve Kas	Monositopeni, lenfopeni
Ciltte incelme, purpura, ekimoz	Osteoporoz, fraktür	Metabolik-Endokrin
Göz	Avasküler nekroz	Hipotalamus-hipofiz-adrenal supresyonu
Posterior subkapsüler katarakt	Miyopati	Sekonder adrenal yetmezlik
Glokom, intraokuler basınç artışı	Nöropsikiyatri	Sodyum retansiyonu, hipokalemi
Kardiyovasküler	Öfori	Negatif azot balansı
Sıvı retansiyonu, hipertansiyon	Disfori/depresyon	Hiperglisemi ve komplikasyonları
Yatkınlıkta konjestif kalp yetmezlik	İnsomnia	Eretil disfonksiyon
Prematur ateroskleroz	Akatizi	Menstrüel düzensizlik
Aritmiler, venöz tromboemboli	Mani/psikoz	Çocuklarda büyüme geriliği
Serum lipoproteinleri değişiklikleri	Psödötümör serebri	

Oral veya parenteral kullanılan GK formlarında 20 mg hidrokortizon, 5 mg prednizolon, 0.75 mg deksametazon birbirine biyoeşdeğer olarak kabul edilir. GK kullanımına bağlı komplikasyonların gelişiminde uzun süreli sistemik kullanımın, sentetik GK seçiminin olumsuz etkiler yaratacağı öngörülebilir bir durumdur. Ancak literatürde GK'in düşük dozlarda, kısa süreli, inhaler, intraartiküler, epidural, topikal veya lokal uygulamalar gibi çok geniş bir yelpazede kullanımın da yan etkiler ve HPA aks baskılanması yapabildiğini bildiren yayınları görmek mümkündür. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte, oral GK'in diğer yollarla alınan GK'e göre HPA aksını baskılama etkisinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Oral ve sistemik kullanım dışında, inhaler GK de (örneğin fluticasone, beclomatosone gibi), potent GK reseptör aktivitelerinin olması ve sistemik

absorbsiyonlarına bağlı olarak HPA aksı baskıladıkları bildirilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte, topikal kullanılan dermatolojik GK preparatlar ve intranazal GK'ler de HPA aksını baskılayabilmektedir. Ayrıca GK formun farmakokinetik özellikleri de önemlidir, örneğin deksametazonun daha uzun etki süresinin ve daha yüksek GK reseptör afinitesinin olması HPA aksını baskılama etkisinin daha uzun süreli olmasına neden olmaktadır. GK tedavinin alınma saati de önemli bir etkidir, gece alınan GK dozları sabah ACTH salınımını daha fazla baskılamaktadır. Akla gelmesi gereken diğer bir husus; hipokortizolemi kliniği olan, kortizol düşüklüğü tespit edilen, HPA aksın baskılandığından şüphelenilen durumlarda; hastanın GK içeriğini bilmediği ilaçları kullanıyor olması veya uygulanma olasılığı açısından ayrıntılı sorgulanması gerekliliğidir (depo GK enjeksiyonları, jinekolojik hormonal tedaviler, onkolojik tedavi protokolleri, acil servis girişimleri, vb.). Literatür verileri bütüncül değerlendirildiğinde, ekzojen GK kullanımına bağlı HPA aksın baskılanma derecesini öngörebilmekte ciddi kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmalarda çok farklı GK tedavi protokollerinin kullanılması, kullanım sürelerinin değişkenliği, HPA aksının fonksiyonelliğinin değerlendirilmesindeki farklı yaklaşımlar, metodolojik heterojeniteler, karşılaştırmalı verilerin elde edilmesini ve yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Bütün olası durumlar göz önüne alındığında; GK tedavi alan hastalar değerlendirilirken, alınan preparatın metabolik ve kullanım özellikleri bilinmeli, benzer tedavilere bireyler arasında değişen klinik sonuçların olabileceği unutulmamalı, takip ve yönetim bireyselleştirilmelidir.

GK tedavide HPA aksı baskılayan minimal dozun ve sürenin ne kadar olduğu, aksı değerlendirmek için uyarı testlerinin ne zaman yapılacağı konusunda kesin fikir birliği yoktur. Farklı çalışma verileri arasında; 20-30 mg prednizonun 5 günden fazla alınmasının, 5 mg prednizolon veya eşdeğerinin 3 aydan fazla kullanılmasının, kısa süreli ama çok yüksek dozlarda GK verilmesinin veya fizyolojik dozlara yakın ama 1 aydan fazla GK kullanımının HPA aksı baskıladığı bildirilmektedir. Ancak genel kabul gören yaklaşım; 30 mg/gün hidrokortizon veya eşdeğer GK'in (>7.5 mg/gün prednizolon veya >0.75 mg/gün deksametazon) oral yolla 3 haftadan fazla kullanımının HPA aksını baskıladığı, adrenal atrofi ve sonrasında sekonder/tersiyer adrenal yetmezlik geliştiği yönündedir.

GK çekilme sendromu, suprafizyolojik dozlarda GK kullanımı sonrası doz azaltılması sırasında adrenal yetersizliği düşündüren klinik belirtilerin görülmesidir. Patofizyolojisi multifaktöryeldir. HPA aksının kronik supresyonuna bağlı ACTH/CRH salınımının azalması, santral noradrenerjik ve dopaminerjik sistemin baskılanması, POMC ilişkili peptidlerin azalması, sistemik sitokinlerin (IL6, PGE2, PGI2) dolaşımında kesilme sonrası ani yükselmesi semptomlardan sorumlu tutulmaktadır. Hastada iştahsızlık, kas-eklem ağrıları, bulantı, kusma, uyusukluk, letarji, baş ağrısı, ateş, ciltte deskuamasyon, kilo kaybı ve postural hipotansiyon olabilir. Diğer taraftan, GK tedaviye psikolojik bağımlılık da tedaviyi bırakmada zorluk yaratan bir durumdur. Depresyon, anksiyete, panik atak diğer semptomlara eşlik edebilir. GK çekilme sendromu belirtilerinin varlığında, adrenal yetmezlik ihtimali de unutulmamalıdır.

Çok uzun süre GK tedavi almış hastaların, 'kronik ACTH yetmezliği' gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi gerektiği önemli bir noktadır. Bu hastaların 'steroid uyarı kartı-bilezik' gibi bilgilendirme notları taşınması önerilmelidir. GK tedaviyi kesme kararı verirken; adrenal yetmezlik durumu, steroid çekilme sendromu veya alta yatan hastalığın alevlenmesi gibi olası nedenler klinisyende kaygı yaratan bir durumdur. Hem alta yatan hastalığın kontrolü hem de adrenal yetmezlik gelişmemesi açısından GK dozların azaltılması sırasında hastanın takipteki iyilik durumu

gözetilmelidir. Dozun ne miktarda ve sürede indirileceğine bağlı olarak süreç haftalar, aylar alabilir. GK tedavi kesildikten sonra hipoadrenalizmin biyokimyasal verilerininin 6-20 ay kadar devam edebildiği bildirilmektedir. HPA aks baskısının hangi dozda ve ne sürede kalkacağı, tekrar ne zaman fonksiyonel olacağı öngörülemeyebilir. Bu nedenle ilacın kesilme sürecinde uygun dozda replasman tedavisi devam etmelidir. GK tedavi dozunun azaltılması veya tamamen kesilmesi planlandığında, HPA aksın fonksiyonelliği, adrenal bezin yeterli kortizol sekresyonuna sahip olduğu uyarı testleri ile değerlendirilmelidir (Tablo 11.3).

GK tedavi kesilme planında, alınan GK formu, dozu ve süresi ayrıntılı sorgulanmalıdır. GK'lerin 3 haftadan fazla kullanımının HPA aksı baskıladığı kabul edilmelidir. Diğer taraftan, potansi yüksek GK preparatların daha kısa süreli kullanımlarında da ihtimal öngörülmelidir. GK tedavi kesilme sürecinin tüm aşamalarında hastanın sağlık durumu, iyilik hali gözetilmeli, adrenal yetmezlik-steroid kesilme sendrom bulguları açısından takip edilmelidir. Genel halsizlik, yorgunluk, postural baş dönmesi, hipotansiyon, bulantı, kusma, ishal, aşırı iştahsızlık, kilo kaybı, kas-eklem ağrıları gibi adrenal yetmezliğe işaret edebilecek belirtiler açısından hasta bilgilendirilmelidir. Hastanın takiplerinde klinik bulguları yanı sıra, kan basıncının, kilosunun ölçümü yapılmalı, cilt bulguları incelenmeli, hipoglisemi, hiponatremi, lenfositoz, eozinofili gibi laboratuvar bulguları dikkate alınmalıdır.

Tablo 11.3. Kronik glukokortikoid tedavi kesilmesinde önerilen glukokortikoid replasmanı

Glukokortikoid tedavinin süresi			
Pred (mg/gün)	≤3 hafta	>3 hafta	
≥7.5	kesilebilir	Pred'nun fizyolojik 7.5mg doza inilmesi (örn. 3-4 günde bir 2.5 mg azaltılabilir)	
		daha sonra	
5-7.5	kesilebilir	2-4 haftada bir 1mg/gün azaltılabilir	veya 5mg pred → 20mg HK geçilebilir, daha sonra HK 10mg/gün'e kadar hafta bir 2.5mg/gün inilebilir
		daha sonra daha sonra	
<5	kesilebilir	2-4 hafta bir 1mg/gün azaltılabilir	10 mg/gün HK 2-3 ay devam edilmesi Kısa ACTH test / İnsülin tolerans test yeterli cevap → GK tedavi kesilebilir yetersiz cevap → GK tedavi devamı

Pred,prednizolon;HK,hidrokortizon;GK,glukokortikoid. Williams Textbook of Endocrinology, 14 th edt, Adrenal cortex, 480-541.e12

Farmakolojik dozlarda kullanılan GK tedavi kesilirken, öncelikle fizyolojik dozlara indirilmelidir (prednizolon 7.5 mg/gün veya eşdeğeri). Mevcut tedavi 3 haftadan daha az süre kullanıldıysa fizyolojik dozlara kısa sürede inilebilir. Daha sonra klinik takip verileri uygunsa, prednizolon dozu her 2-4 haftada bir 1 mg/gün azaltılabilir. Alternatif bir yaklaşım, prednizolon 5 mg/gün'e inildiğinde tedavi 20 mg/gün hidrokortizona değiştirilerek azaltma sürecine devam edilebilir. Bu durumda hidrokortizon 10 mg/gün'e kadar haftada bir 2.5 mg/gün inilebilir. Hidrokortizon 10

mg/gün dozunda 2-3 ay devam edilmelidir. Klinik uygunluk durumunda HPA aksın endojen fonksiyonu periyodik olarak değerlendirilmelidir.

GK tedavi kesilme sürecinde ateş, küçük cerrahi işlemler (lokal anestezi uygulamaları veya diş çekimi gibi) sırasında mevcut GK dozunun 2-3 katını alması önerilir. Hastanın oral alımının olmaması, ağır hastalık durumu, ciddi travmalar, bilinç kaybı, büyük cerrahi işlemler gerektiğinde GK'ler parenteral verilmeli, adrenal kriz gibi tedavi edilmelidir.

Hormonal değerlendirme, sabah 09.00'da bazal kortizol düzeyi bakılarak ve gerektiğinde kısa ACTH veya insülin tolerans testi (İTT) ile yapılır. Sabah kortizol düzeyinin 3 µg/dl altında olması adrenal yetmezliğe kuvvetle işaret eder, GK tedavi kesilmemelidir. Kortizolün 20 µg/dl üzeri değerler HPA aksının sağlam olduğunu gösterir. Kortizol 3-20 µg/dl arasındaki değerlerde HPA aksı değerlendirilmesi uyarı testleri ile yapılır. En yaygın kullanılan test 'kısa sinaktan uyarı test' dir. Fizyolojik dozda prednizolon (<5-7.5 mg/gün) veya eşdeğeri GK alan hastada, son steroid dozundan 12-24 saat sonra kısa sinaktan test (intramüsküler veya intravenöz 250 µg tetracosactrin, sentetik ACTH) uygulanır, 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol ölçümü yapılır. Uyarı ile ölçülen serum kortizolü 20 µg/dl üzerinde olursa adrenal rezervi yeterlidir, GK tedavi kesilebilir. Serum kortizolü 20 µg/dl altında ise GK tedavi kesilmeden devam edilmelidir. Ayrıca sinaktan test 1 µg düşük doz ile de yapılabilir, bu dozla 30. dakikada maksimum serum kortizol seviyelerine ulaşılır. Bu testin, İTT veya yüksek doz 250 µg sinaktan uygulamasından elde edilen değerlerle sıkı korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (18 µg/dl'nin üzerinde bir kesme değeri, % 100 sensitivite, % 80-100 spesifite sağlar). Ancak düşük doz sinaktan teste yetersiz cevap alınması durumunda, İTT veya 250 µg sinaktan test ile doğrulama sağlanmalıdır. İTT, HPA aksını değerlendirmede altın standart testtir ancak taşıdığı riskler ve sinaktan testle alınan kortizol cevabıyla iyi korelasyon göstermesi nedeniyle daha az tercih edilir. HPA aksın değerlendirilmesinde kullanılacak diğer testler, CRH ve metirapon uyarı testidir. Ancak bu testlerin ekzojen GK kullanımına bağlı HPA aksı değerlendirmesinde kullanımları yaygın değildir, literatür verileri azdır.

TEMD Önerileri

- Ekzojen GK kullanımında temel hedef; aktif hastalığın kontrolünü sağlayacak en etkin ancak hastayı en az yan etkiye maruz bırakacak tedavi dozu ve süresini belirlemek olmalıdır.
- Hasta ekzojen hiperkortizolemi (iyatrojenik Cushing) açısından izlenmelidir.
- Sadece oral veya parenteral kullanımlarda değil diğer GK formülasyonlarının kullanımlarında da HPA aksın baskılanabileceği unutulmamalıdır.
- GK tedavinin kesilme kararının verilmesi durumunda, kullanılan GK'e ve hastaya ait değişebilen faktörler öngörülerek takip ve yönetim bireyselleştirilmelidir.
- GK tedavinin kesilmesi için HPA aksın fonksiyonelliğini değerlendirmede en uygun, temin edilebilir ve güvenilir test ACTH uyarı testidir.
- Hasta GK tedavi azaltılma sürecinin her aşamasında, enfeksiyon, cerrahi vb. akut stres yaratan durumlarda adrenal yetmezlik, steroid çekilme sendrom bulguları açısından hasta yakın izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Newell-Price JDC, Auchus RJ. The Adrenal Cortex. Williams Textbook of Endocrinology (14 th ed), 2020; 480-541.e12.
2. Axelrod L. Glucocorticoid Therapy. Endocrinology: Adult and Pediatric (7 th ed), 2016; 1741-1755.e3.
3. Kaiser U, Ho K. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. Williams Textbook of Endocrinology (14 th ed), 2020; 184-235.e14.
4. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induce adrenal insufficiency. BMJ 2021; 374:n1380.

İMMUN KONTROL NOKTASI (İMMUN CHECK POINT) İNHİBİTÖRLERİNİN ADRENAL BEZE ETKİLERİ

Malign kolonların immün sistemden kaçış mekanizmaları; tümör hücrelerinin periferik T hücrelerini baskılayan PD-1 (Programlanmış hücre ölümü -1) ve PD-L1 (Programlanmış hücre ölümü -1 ligand) ve T hücre aktivasyonunu inhibe eden CTLA-4 moleküllerinin hücre yüzeyine ekspresyonunu arttırmalarıdır .

B7-1 /B7-2 nin CTLA-4 e bağlanması veya PD-L1 in PD1 e bağlanması; normal T hücre aktivasyonunu zayıflatır. CTLA-4 ün ve PD1 in bağlanmasının inhibisyonu T hücre aktivasyonunu yeniden sağlar ve T hücre aracılı tümör hücre ölümünü artırır.

CTLA-4 inhibisyonu yapan immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI): İpilimumab ve Tremelimumab tır.

PD-1'i inhibe eden immün kontrol noktası inhibitörleri: Pembrolizumab, Nivolumab ve Cemiplimab tır.

PD-L1'i inhibe eden immün kontrol noktası inhibitörleri: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumabtır.

İmmün kontrol noktalarını hedef alan ilaçlar; T hücre aracılı tümör hücre ölümünü artırırken, inflamasyon ve otoimmüniteyi tetiklerler. İmmünitinin yol açtığı hastalıkların oluşmasına ve gelişmesine sebep olur.

İmmün sistemin fazla uyarılması patolojik değişikliklere sebep olur.

ICI'nın endokrin yan etkileri

ICInın endokrin yan etkilerinin belirtileri tipik olarak ICI başladıktan sonraki 6 ay içinde ortaya çıkar. Tedavinin herhangi bir anında veya hatta tedavi bittikten birkaç ay sonra ortaya çıkabilir. Endokrin sistemin bu ilaçların yan etkilerinden etkilenmesi, ICI'den etkilenen diğer organ sistemlerinden farklıdır. Genel olarak ICI nın yan etkisinin geriye dönüşsüz olarak endokrin disfonksiyonla sonuçlandığı kabul edilir.

ICI nın endokrin yan etkilerinde şu noktalar önemlidir:

1. ICI endokrin yan etkilerinde: Toksisitenin inflamatuvar fazı genellikle asemptomatiktir ve semptomlar, hormon salgılayan hücrelerin çoğu yok olduğunda ve anti-inflamatuvar tedavinin fayda sağlama olasılığı düşük olduğunda sadece terminal fazda ortaya çıkar.
2. ICI nın endokrin yan etkileri; ilaç kesilmesi veya yüksek doz steroidler gerektirmez, hormon replasmanı tedavinin temelidir ve genellikle ömür boyu ihtiyaç duyulur.

Endokrin sisteme yan etkiler, CTLA-4'ün bloke edilmesinde erken evrede, PD1/PD-L1 in bloke edilmesinde ise modülasyon fazında (pembrolizumab-10. hafta, nivolumab-11. hafta) meydana gelir.

Kombinasyon tedavisinde, tedaviye cevap monoterapiye göre daha yüksek iken; tedavinin toksik etkilerinin sıklığı ve ağırlığı artar.

ICI nin yan etkilerinin yönetimi kullanılan ICI tipinden bağımsızdır.

Ön hipofiz yetmezliği ve hipofizitisi olan hastaların çoğu, klinik semptomlarla kendini belli eder. Endokrin yan etkilerin ortalama çıkış zamanı ipilimumab ile tedavi edilen hastalarda (monoterapi veya kombinasyon) tedavinin 9.-12. haftasında ve anti-PD-1/PD-L1 tedavisine tedavinin 26. Haftasındadır. Bu semptomlar genellikle baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, çift görme ve görme alanı defektleri dahil olmak üzere nörokompresyon bulguları veya daha sıklıkla yorgunluk ve mide bulantısı gibi sekonder adrenal yetmezlik bulgularıdır. Nadiren, daha şiddetli yan etkiler, eşzamanlı bir hastalığın tetiklediği hipotansiyon veya adrenal kriz ile ortaya çıkabilir.

Otoimmün adrenalitis PD1/PD-L1 antikolarıyla tedavide daha fazla görülür.

Hipofiz (veya adrenal) disfonksiyonu için rutin izleme tartışmalıdır. Çoğu otör, ipilimumab bazlı tedavi alan hastalarda her sıklusta sabah kortizol +/- ACTH kontrolü önerirken anti-PD-1/PD-L1 alan hastalarda semptom yokluğunda rutin testler önerilmemektedir.

Primer adrenal yetmezlik, ICI tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Klinik prezentasyon, halsizlik, yorgunluk ve bulantı ile birlikte sekonder hipokortizolizme benzer, ancak primer adrenal yetmezlikte, mineralokortikoid eksikliği ve şiddetli glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak daha sık hipotansiyon ve/veya adrenal kriz olur. Laboratuvar testlerinde sabah kortizolü düşük ve ACTH düzeylerinin yüksektir. Mineralokortikoid üreten hücreler etkilenirse, metabolik asidoz ve hiperkalemi de oluşabilir. Primer ve sekonder adrenal yetmezlikte tedaviye vakit kaybetmeden başlamak hayati önem taşır.

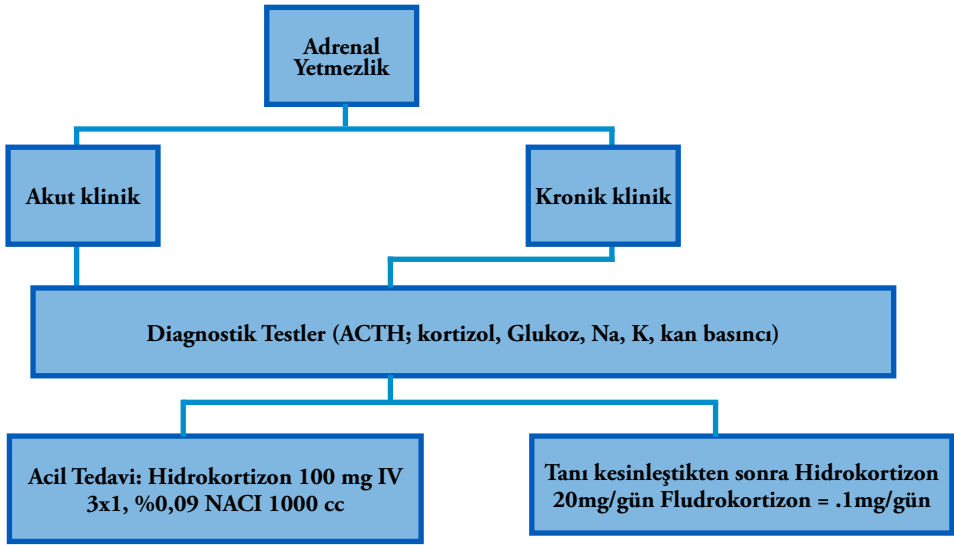
ICInın neden olduğu primer ve sekonder adrenal yetmezliğin yönetimi

Adrenal krizde ve hipofizitiste yüksek doz glukokortikoid verilir. Bu tedavi melanomlu hastalarda ipilimumaba bağlı hipofizitis sonuçlarını değiştirmemiştir. Adrenal yetmezliği olan, ancak hasta olan hemodinamik olarak stabil hastalar, hastalık düzeline kadar oral olarak 2-3x idame glukokortikoid dozu ile tedavi edilmeli ve ardından günlük idame glukokortikoid replasmanına devam edilmelidir. Adrenal yetmezliği olan hasta, oral glukokortikoid replasmanı alamıyorsa veya hemodinamik olarak stabil değilse, hastaneye yatış ve artan dozlarda parenteral glukokortikoid tedavisi gereklidir. Hipofizitten kaynaklanan şiddetli kompresif semptomları olan hastalar (örn. şiddetli baş ağrıları, diplopi, görme alanı kusurları) 1-2 mg/kg prednizonu hızlı bir doz azaltımıyla (1-2 haftadan fazla) alabilirler. Bu nedenle, şiddetli semptomların yokluğunda genellikle yüksek doz steroidlerden kaçınılması önerilmektedir. Primer ve sekonder adrenal yetmezlikte tedaviye vakit kaybetmeden başlamak hayati önem taşır. Hipopitüitarizme bağlı sekonder adrenal yetmezlikte tedavi glukokortikoid replasmanından oluşur, fakat ayakta tedavi ortamında mineralokortikoid replasmanının gerekli olduğu durumlar da olabilir Hipofizitte olduğu gibi, hastalar akut stabilizasyonun ardından ICI'ye devam edebilir.

Diğer yandan endokrin yan etkilerin olması anti kanser tedavi etkinliğinin bir prediktörü olabilir. Nitekim; ipilimumaba bağlı hipofizitis gelişen melanomlu hastaların yüksek doz glukokortikoid tedavi alanlarında sağkalımın azaldığı bildirilmiştir.

ICI nin endokrin yan etkilerinde eksik hormonun replasmanının hızlıca yapılması gerekir. Böylece; semptomlar düzelir, gereksiz immün supresyonu önlenir. Hastanın ICI ile tedavisinin devamına olanak sağlanır.

Adrenal yetmezlikte tanı ve tedavi algoritması

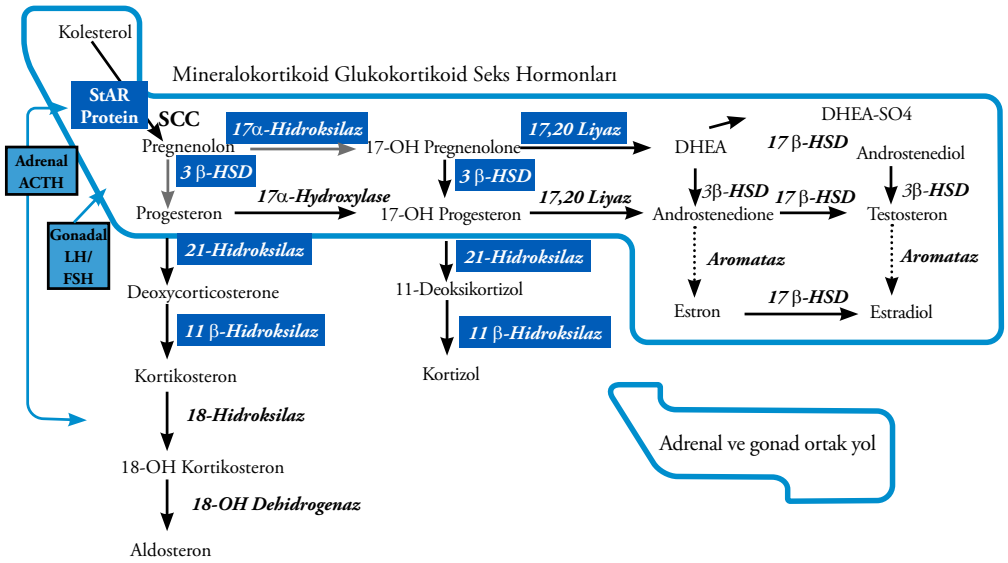


Kaynaklar

1. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, Redman B, Gianchandani R. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019 Jan 22;5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4.
2. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *The Oncologist.* 2016; 21: 804-816.
3. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune check point blockage in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS one.* 2016;11:e0160221.
4. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab: a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Manag Res.* 2012; 4:299-307.
5. Anderson L, Bhatia V. Ipilimumab immune related adverse reactions : a case report. *S D J Med.* 2013;66:4.
6. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2019;181(3):211-219. doi: 10.1530/EJE-19-0238
7. Jordan J Wright , Alvin C Powers , Douglas B Johnson. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021 Jul;17(7):389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3.

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, kolesterolden kortizol biyosentezine kadar olan biyokimyasal süreçte gerekli 5 enzimden birinin eksikliği sonucu meydana gelir (Şekil 13.1)



Şekil 13.1. Steroid biyosentez basamakları

Bu 5 enzimde bugüne kadar 300'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 (P450scc) 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.

Konjenital adrenal hiperplazi nedenlerinden iki tanesi steroidogenetik enzim mutasyonundan kaynaklanmaz; bunlar steroid acute regulatory protein (STAR) mutasyonu ile meydana gelen lipoid adrenal hiperplazi ve P450 oksidoreduktaz (POR) eksikliğidir. KAH'ler arasında en karmaşık olanı POR eksikliğidir, çünkü birden fazla steroidogenetik enzim aktivitesini ile endokrin dışı organları (en çok iskelet anomalileri) etkiler ve ilaç metabolizma bozuklukları yapabilir. POR tüm P450 enzimlerine elektron transferinde rol oynar. Bu enzim eksikliği heriki cinstede de sexual gelişim anomalisine yol açabilir (erkeklerde yetersiz androjen sentezi, kızlarda ise androjenlerin östrojene dönmemesi). Çünkü bu sentezler ve konversiyonlar 17 hidroksilaz, 21 hidroksilaz ve aromataz aktivitelerini gerektirir ve POR bu enzimlerin aktivasyonunda ko-faktördür (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 verilecektir.

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 o kadar 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 hipoadosteronizmi ağırlaştırır. Mineralokortikoid sensitivitesi kişiler arasında değişkenlik gösterir ve zamanla mineralokortikoid ihtiyacı azalabilir, bu nedenle hastalar periyodik olarak (özellikle adolesan dönemi sonrasında) kontrol edilmelidir.

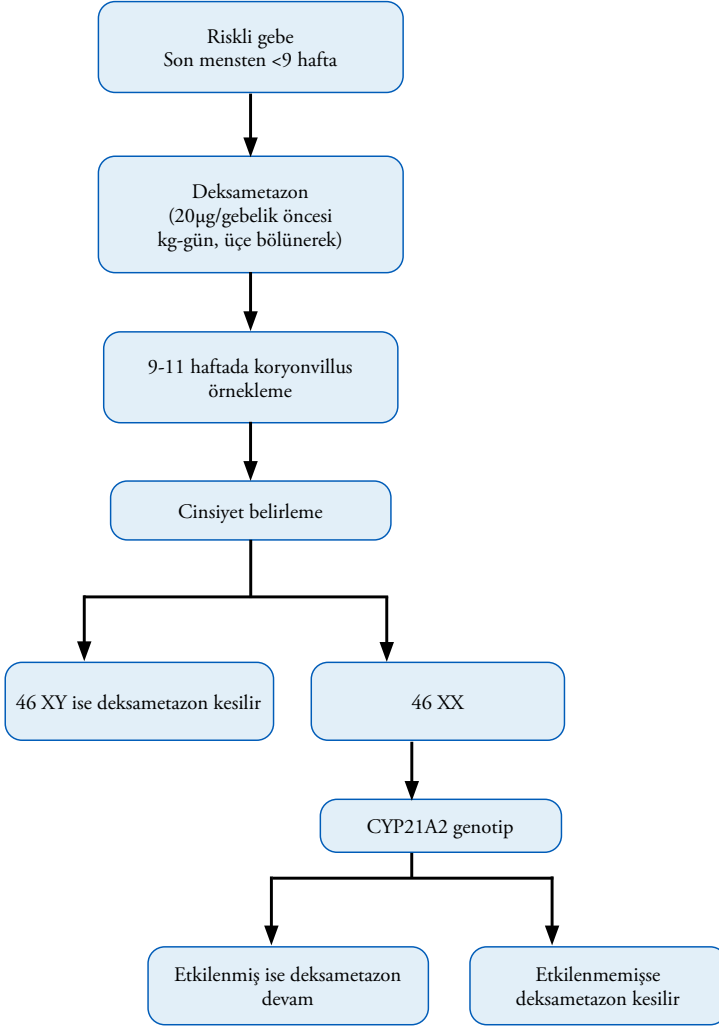
Tuz kaybettiren formunda vakalar hayatın ilk haftasında ciddi aldosteron eksikliğine bağlı olarak hipotansiyon, hiponatremi, bulantı-kusma, dehidrasyon ve genel durum bozukluğu ile tanınır. Kız çocuklarında eksternal genitalyanın virilizasyonu da tanıdan şüphelenmekte yardımcıdır. Kızlarda karyotip 46 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/vajinal 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 genitalerde anormallik olmayacağı için bu vakalarda klasik tipte KAH tanısı kızlara göre daha güç konmaktadır. Virilizmin ciddiyeti tuz kaybettiren ve basit virilizan tiplerde fark edilebilir. 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 prednizolon) ve mineralokortikoid dozuna devam edilmeli, adrenal yetmezlik belirtileri halinde doz artırılmalıdır. Deksametazon 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 kullanılabilir yöntemdir.

Son yıllarda koryon villus örnekleme ve amniosentez yerini daha az invaziv olan "cell free DNA analizi (maternal kanda)" ve "prenatal genetik testing (PGT)" adı verilen yöntemlere bırakmaktadır ama bu yöntem henüz her merkezde uygulanamamaktadır. PGT genetik olarak normal embryonun transferine imkan vermektedir. Burada embryo biyopsisi yapılmakta ve mutasyon taşımayan embryoların tespitine imkan vermektedir. Bu işlem embryoya hasar verebilir ve embryo ölümüne neden olabilir veya kalan hücreler yaşamaya/çoğalmaya devam eder ve bunlarda fetal anomali oranı artmamıştır. Bu tarz preimplantasyon genetik test kromozom lokasyonu bilinen herhangi bir monogenik hastalığa uygulanabilir (8).

Prenatal tedavi 8. haftadan (mümkünse 6. haftadan) önce (fetal 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 hidrosisteroid 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 kesilir. Deksametazon gebelik anlaşılınca 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 yapılır. 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 mutasyon bulunmayan annelerin gebeliklerinde prenatal tedaviye gerek yoktur, çünkü bu annelerin klasik tipte hastalığa sahip çocuk doğurma durumu yoktur. Prenatal tedavi yaklaşımı Şekil 13.2'de sunulmuştur.



Şekil 13.2. Prenatal tedavi prensipleri.

Çocukluk çağı konjenital adrenal hiperplazi tedavi prensipleri

Bu vakalar hemen daima pediatrik endokrinologlar tarafından tedavi edildiğinden erişkin endokrinolojisi 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 penis büyüklüğü 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 cinstede bazen androjenlerin östrojene aromatisasyonu sonucu LH sekresyonu baskılanır ve "hipogonadotropik hipogonadizm" tablosu

olabilir. Bu durum ayırıcı tanıda karışıklıklara yol açabilir. Kadınlara göre erkeklerde reproduktif fonksiyonlar daha iyidir, erkeklerde adolesan çağdan itibaren “testikuler rest tumorler” olabilir. Bu tümörler adrenal gland etrafından başlayarak embryonal yol dolayısı ile çölyak pleksus, 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 preparatlarıdır. Genel olarak glukokortikoidlerin eşdeğerliliği (mg bazında) anti-enflamatuar etkinlikleri bakımındandır, androjen supresyonu, büyüme, mineralokortikoid etkinlikleri bakımından değildir. Dolayısı ile klasik glukokortikoid eşdeğerlik tablolarını biyolojik etkinlik yönünden “her anlamda eşdeğer” olarak anlamamalıyız. 20 mg hidrokortizon 0.05-0.1 mg fludrokortizon aktivitesi 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 gelişmediği klinik olarak çok önemlidir. Hormonal olarak ise 17-OHP’un normalleştirilmesi hedeflenmemeli (aşırı doza neden oluyor), sabah 17-OHP düzeyleri normalin üst sınırı ile 3-4 misli yüksekli 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. Erkekte testosteron adrenal androjen aktivitesi olarak görülemez çünkü testislerin fazlasıyla yapılmaktadır. Pubertal erkeklerde LH-FSH-testosteron 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.

Konjenital adrenal hiperplazinin, özellikle de klasik tipteki hastaların erişkin dönemdeki tedavi başarısı çocukluk çağındaki tedavinin başarısı ile doğrudan ilgilidir. Mevcut tedavilerin diurnal ritmi tam taklit edememesi sonucu ACTH üzerinde negatif inhibitör etkilerini tam gösterememesi, dolayısı ile adrenal androjenlerin baskılanamaması, bu baskıyı artırma amacı ile potent glukokortikoid tedavinin (deksametazon gibi) rutin verilmesi durumunda ise Cushingoid tabloların ortaya çıkması günümüzde KAH tedavisindeki sınırlayıcı/zorlayıcı noktalarıdır. Bu nedenle tedavi yeni arayışlar geliştirilmekte, hem çocukluk hem de erişkin dönemde adrenal androjenlerin daha iyi kontrolü hedeflenmektedir. Normal fizyolojide ACTH gece 02-04 saatlerinde pik yapar, buna karşılık 21 hidrosilaz eksikliği olanlarda kortizolün negatif feed-back etkisi zayıf olacağından daha egzajere ACTH görülür, sonuçta sabah 17-OHP düzeyleri yükselir ki bu ara hormon androjen sentez basamaklarının kavşak noktasıdır. Chronocort, modifiye salınımlı hidrokortizon preparatı olup bazı ülkelerde 12 yaş üstünde KAH tedavisinde kullanılmaktadır. Yatarken alınan Chronocort kortizoldeki diurnal yükselmeyi taklit eder, klasik tedaviyi alanlara göre (18 aylık takiplerde) sabah ve erken öğle sonrasında daha iyi bir hormonal kontrol sağlamıştır. Uyanmadan önce kortizol piki sağlayarak çok daha kabul edilebilir hormon profili ve bunun kliniğe yansımaları (mens düzeni, androjen düzelmesi, gebelik vb) olmuştur (9).

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 çözümlenmelidir. 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 fertilitate konuları almaktadır (10).

Geçiş döneminde glukokortikoid dozunun da artması ile obezite, insulin direnci ve polikistik over sendromu (PKOS) fenotipi ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerde ise testislerde adrenal artıklardan gelişen tümörlerin görülebilmesi bu dönemden itibaren daha sık olmaktadır ve yakın takibi gerekir. Her iki cinsten de boy uzamasının bittiği dönemden sonra hidrokortizon yerine prednisolon ve deksametazon gibi uzun etkili glukokortikoidler kullanılabilir. Erişkin dönemde glukokortikoid tedavide büyüme hedefi ortadan kalmıştır, glukokortikoidlerin uzun dönem olumsuzluklardan kaçınma tedavi dozunda belirleyici olacaktır (11). 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 yararlanır. 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 fertilitate 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 terapotik kontrol demektir. Uygun glukokortikoid ve mineralokortikoid tedaviyi alan hastalar spontan puberte ve doğurganlığa sahip olabilir. Ancak

bu hastalarda azalmış bir fertilitate gerçeği olduğu da unutulmamalıdır. Prekonseptinal endokrin konsültasyonda çiftler ile optimize glukokortikoid ve mineralokortikoid tedaviyi alıp almadığı, KAH'lı çocuk sahibi olma ihtimali, glukokortikoid stres dozunun ayarlanması gibi konuları görüşülmelidir. Gebelik olursa ilk 2 trimesterde genellikle steroid dozu artırılmadan idare edebilir. Addison hastalarında olduğu gibi üçüncü trimesterde %20-40'luk bir hidrokortizon doz artımı gerekebilir. Basit virilizan ve normal renin'li vakalarda dahi fludrokortizon tedavisi gebelik oluşumunda faydalı olabiliyor, nedeni ise aldosteron yolundan da progesteron aşırı yapımının olabileceğidir. KAH tedavisinin monitorizasyonunda kullanılan hormonal değerlerin hepsi gebelikte yükseleceği için trimestir spesifik hormon değerleri olmadıkça gebelik öncesi eşik değerler takipte/monitorizasyonda kullanılamaz. Gebelikte de artan progesterona bağlı olarak mineralokortikoid ihtiyacı artabilir Fludrokortizon ihtiyacının monitorizasyonunda klinik zemin (kan basıncı-potasyum) ile karar verilmelidir, çünkü gebelikte renin aktivitesi/düzeyi çok değişir. Laktasyon kortizol replasmanı alanda teşvik edilmeli, hidrokortizon ve prednizolon süte geçse de bu çok düşük bir miktardır ve bebeğe zarar vermesi düşünülmez. Yine de mümkünse emzirmeden sonra ilaç dozlarını almaları da önerilebilir (12).

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 küçülmeyenlerde 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 P450c17'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 hipokalemik alkaloz vardır (13,14).

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 (15). 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 dişi eksternal genitelyaya 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 (16). sTAR proteini, kolesterolün P450 scc enzimi ile pregnanolona 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 (17,18). En sık belirtileri akne, oligomenore, hirsutizmdir, adrenal insidentolomaların etiyolojisinde 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 (17-19). 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 (17). 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, 20).

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 (21). Infertil NKAH vakalarında genellikle sabah olmak üzere 0.25-0.5 mg deksametazon gerekir. NCAH erkeklerinde adrenal rest tumor ve /veya oligospermi verliğinde steroid tedavisi gerekir.

Non-klasik tipte hastalığı bulunan anne adaylarının gebe kalması halinde “dişi 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 dişi bebek 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.

TEMD Önerileri

- 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 hastalık 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 cinsten 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. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 390: 2194-210 2017.
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. Simpson JL, Rectitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril 111: 21-23, 2019

9. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 186: R1-R14, 2021.
10. Reisch N, Weibke A, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Pediatr* 76: 73-85, 2011.
11. 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.
12. Reisch N. Pregnancy in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 48: 619-641, 2019.
13. 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
14. Li H, Qiao J, Guo H. 17 alpha hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol Endocrinol* 26: 521-523- 2010.
15. 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.
16. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 20: 1-7, 2015.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Bider 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.
21. Reichman DE, White PC, New MI et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 101: 310-309, 2014.

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 hastaların uygun şekilde devirleri gerçekleştirilir. 17-18 yaş arasında birlikte, öncesinde çocuk endokrinoloji, sonrasında ise erişkin endokrinoloji uzmanı vakaları görmektedir (3) (Şekil 14.1). Bu sistem hasta kompliyansı ve iletişimini kolaylaştırmaktadır. Aksi takdirde KAH'lı adolesanların %53'ünün 1 veya 2 kez erişkin endokrinolojik kontrollerine gittiği gösterilmiştir (4). Erişkin kliniklerine devredilen hastaların çoğu hasta adrenal krize girene kadar günlük ilaçlarını almamaktadır (5).

YAŞ	Çocuk endokrinoloji uzmanı			Çocuk ve erişkin endokrinoloji uzmanları		Erişkin endokrinoloji uzmanı	
	14	15	16	17	18	19	20

Şekil 14.1. KAH vakalarının erişkinliğine geçişi (Kieler modeli) (3).

Çocukluk ve erişkin dönemde KAH yönetiminin amaçları (6) Tablo 14.1'de özetlenmiştir.

Tablo 14.1. Konjenital adrenal hiperplazi yönetiminin amaçları

Çocuk	Erişkin
<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Kuşkulu genital yapısı olan vakalarda uygun cinsel kimlik seçimi ve uygun cerrahi düzeltme ameliyatlarının yapılması • Uygun büyümenin sağlanması • Normal ergenlik gelişiminin sağlanması 	<p>Kadın</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obezite/metabolik sendrom/polikistik over sendromu açısından takip edilmesi • Over disfonksiyonu için tedavi • Optimal fertilitte sağlanması (oligoanovulasyon tedavisi) • Genital anatominin düzeltilmesi • Sağlıklı cinsel yaşamın sağlanması • Osteoporozun önlenmesi (yaş ilerledikçe kullanılan GK dozu/Kümülatif doz ile ilişkili) <p>Erkek</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 oluştururken, erkeklerde ise daha çok testis tümörleri, uyum, spermatogenezis bozuklukları sorun olmaktadır. Hem kız hem erkekler için psikolojik sorunlar erişkine geçiş döneminde de önem taşımaktadır (1, 3, 4, 6, 7) (Şekil 14.2). Klasik KAH vakalarında primer adrenal yetersizlik nedeniyle steroid yerine koyma tedavisi hayati öneme haizdir.

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 14.2'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).

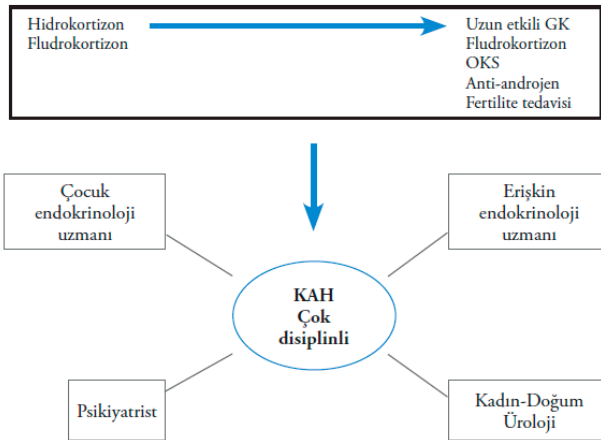
KAH vakalarındaki sorunlar

Obezite ve insulin direnci

KAH'lı vakalarda daha çocukluk döneminde obezite riskinin arttığı bildirilmektedir (15, 16). Ergen ve genç erişkinlerde abdominal yağ dokusu artışı belirlenmiştir. Viseral yağ dokusunun artmasının 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 Obesite İnsülin direnci Kardiyovasküler komplikasyon Osteoporoz



Şekil 14.2. 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 insülin direncinin rolü olabilir (20). Vajinal rekonstrüksiyon ve kliteroplasti

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 fertilitate, 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. Hiperandrojenizmde 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 hiperandrojeniminin devam ettiği bazı KAH tanılı vakalarda steroid hücreli tümör akla gelmelidir. Adrenal kalıntı; testis, overler, geniş ligament, çölyak pleksus 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. Adrenalektomi yapılan vakalarda da adrenal kalıntılarının büyüyebildiği bildirilmektedir. Adrenal kalıntı 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 osteoporozla ilgili 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 kullanılabilmesi bildirilmektedir. Deksametazon tedavisi planlanan gebelere, 9. haftadan önce tedavi başlanır. Gebeliğin 9-11. haftalarında koryonik 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, prednizolon ve deksametazon gibi) büyümeyi baskılayıcı etkileri 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 dozlarınının 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 kullanılabilir (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 14.2. 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.

TEMD Önerileri

- Her muayenede ağırlık, boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümü yapılmalıdır. VKİ hesaplanmalıdır. VKİ'nin normal sınırlar içinde tutulması hedeflenmelidir.
- Kan basıncı kontrol edilmeli hipertansiyon var ise glukokortikoid ve mineralokortikoid dozunun ayarlanmasından sonra, kontrol edilemez ise antihipertansif tedavi gerekebilir.
- Kızlarda hirsutizm, akne, sebore, temporal bölgede saç dökülmesi, meme küçüklüğü, ses kalınlaşması gibi hiperandrojenemi bulgularının kontrolü gerekir.
- 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.
- 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 bilgilendirilmelidir. Küçük, orta ve büyük girişimler için hekimini haberdar etmeli, özel tedavi protokolü ile girişim uygulanmalıdır.
- Glukokortikoid-mineralokortikoid tedavi ve ek tedavileri kontrol edilmelidir. İlaçların dozu, alınma zamanı vb kayıt edilmelidir.
- Adrenal kalıntı doku, tümör açısından testis palpasyonu her muayene yapılmalıdır. Periyodik aralıklar ile testis USG istenmelidir.
- Kızlarda menses düzeni ile ilgili sorunlar var ise pelvik USG yapılması gerekebilir. PKOS açısından değerlendirme gerekli olabilir.
- Adrenal tümör aranması için aralıklı olarak adrenal USG istenir. Gerekirse BT veya MRI gibi daha ileri görüntüleme gerekebilir.
- Tedavinin kontrolü için 6-12 ayda bir adrenal prekürsörler (17 OH P, AS, DHEA-S), PRA, aldosteron, testosteron, vb kontrolü gerekmektedir.
- Obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler sorunlar, metaolik sendrom açısından ya- kın takip edilmelidir.
- Obezitenin gelişmesinin engellenmesi, koruyucu önlemlerin alınması ile insülin dienci gelişme riski azaltılabilir. Diyet, fiziksel aktivite ayarlaması, ergenler için madde kullanımı gibi ek risk faktörlerinin kontrolü önerilir.
- Lipid bozuklukları için, yılda bir lipid düzeyleri takip edilmelidir.
- Psikolojik, sosyal destek sağlanmalıdır.
- Fertilite için erişkin endokrinoloji uzmanı, kadın-doğum ve üroloji uzmanı ile işbirliği yapılmalıdır.
- Osteoporoz riski için periyodik kemik mineral yoğunluğu kontrolü, uygun miktarda D vitamini ve kalsiyum alınması gerekir.
- 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:
 - o 21 hidroksilaz eksikliği
 - o 11 beta hidroksilaz eksikliği
 - o 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği
 - o 17 hidroksilaz eksikliği
 - o 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, batın) 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:

Tarih	1.test			2. test		
	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 /Batın USG			

Tarih, yaş			
Diğer			

TEDAVİ	Başlama tarihi	Son kullanma dozu	Ek not
HİDROKORTİZON (mg/m2/gün) Preparat, doz zamanları, dozlar			
FLUDROKORTİZON (mg/gün) Preparat, 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 alınmadığı 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

GEBELİK VE ADRENAL HASTALIKLAR

Gebelikte adrenal hastalıkların görülme sıklığı düşüktür. Ancak bu hastalıklar maternal ve fetal ölümlerle sonuçlanabileceğinden zamanında tanı konması hayatidir. Gebelik sırasında fetoplazental 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-Pitüiter-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 pitüiter-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 fetoplazental 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) de 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 glomerulozada 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 uyarılara 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 uyarılara karşı normal yanıt devam eder

Gebelik ve Cushing

Hiperkortizolemide ovulasyon inhibe olduğu için gebelikte Cushing sendromu nadiren görülür. Şimdiye kadar gebelikte Cushing sendromu tanısı konmuş 263 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 gidış gözlenir. Bunun sebebi plasental CRH düzeyinde artış ile açıklanmaktadır. Gebelik sonlandığında semptomlarda iyileşme gözlenir. Ancak hipertansiyon, diyabet, kilo artışı ve ay dede yüz gibi bulgularda iyileşme mutlaka gebelik sonrası takip edilmelidir. Bazı vakalarda ise adrenal bezde ektopik LH/hCG reseptör varlığında her gebelikle beraber Cushing sendromu gelişebilir ve bu durum tekrarlayan düşüklere neden olur. “*Gebelik ile indüklenen Cushing Hastalığı*” olarak bilinen bu durumda gebelik sonrası yapılan hCG stimulyasyon testi tanı koydurucudur.

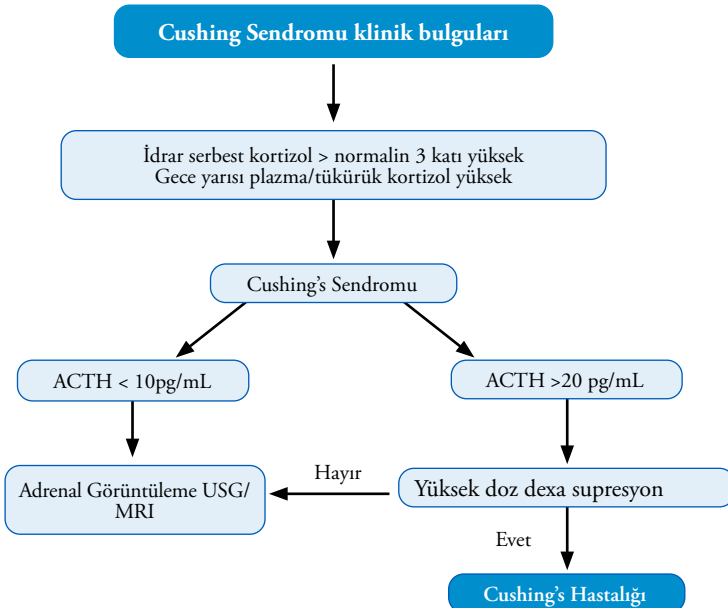
Gebelikte Cushing Sendromundan şüphe ettiren klinik belirti ve bulgular şu şekilde özetlenebilir;

- ✓ Ay dede yüzü, ciltte incelme, geniş ve mor strialar gibi klinik semptomlar
- ✓ Gebelik öncesinde olmadığı halde gebeliğin ilk 20 haftasından önce hipertansiyon ve hiperglisemi gelişmesi
- ✓ Gebeliğin 12. haftasından önce hızla ortaya çıkan belirgin kıllanma ve aknelenme
- ✓ Hipokalemi
- ✓ Gebeliğin erken döneminde / 2. trimester başında gebelik haftası ile uyumsuz şekilde hızlı kilo artışı

Özellikle gebelik öncesinde menstrasyonu düzensiz olan ve bu belirti/bulgulardan 1-5'ine sahip olan kadınların tanı açısından ısrarla araştırılması önerilmektedir.

Gebelikte klinik bulgular tanıda belirleyici olmadığı için laboratuvar önemlidir. Gebeliğin 3. trimesterinde kortizol düzeyi düşük doz (1mg) dexametazon ile baskılanamaz ama yüksek doz (8mg) ile suprese edilebilir. Ancak adrenal adenoması olan hastalarda plazma kortizolu 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 3-4 katı artışı ile konur (Şekil 15.1). Sirkadyan ritmin bozulmuş olması hiperkortizolemi açısından anlamlıdır. Gece yarısı bakılan plazma veya



Şekil 15.1. Gebelikte Cushing sendromu tanısına yaklaşım

özellikle tükürük kortizol düzeyi çok yardımcıdır ancak gebelikteki normal değerleri kesin bilinmemektedir. Genellikle üst sınırın 3 kat üstü tanı koydurucudur. Ülkemizde uygulanmasa bile mevcut yayınlar saç telinde bakılan kortizol düzeyinin geçmişe ait birkaç aylık yüksek kortizol düzeyini yansıttığını göstermiştir. Saç telinde kortizol diğer tanı testlerine göre %93 duyarlılık, %90 spesifikliğe sahiptir. Aylarca öncesine ait hiperkortizolemi hakkında bilgi verdiği için gebelikte ve sıklıkla Cushing tanısında önerilmektedir.

Hiperkortizolemi tanısı konduktan sonra lokalizasyon amacıyla ACTH bakılması gereklidir. ACTH düzeyi <10 pg/mL ise ACTH-bağımlı olmayan Cushing, ACTH >20 pg/mL ise ACTH-bağımlı Cushing düşünülerek görüntülemeye geçilir. Gebelik son trimesterde hiperkortizolemiye rağmen ACTH baskılanmamış olabileceği için ACTH 10-20 pg/mL arasında gelen vakalarda ileri tetkik yapılması önerilir.

Ektopik ACTH ile pituitar Cushing hastalığının ayırımında yüksek doz DST kullanılabilir. Cushing Hastalığı olanlarda DST ile %50'den fazla baskılanma olurken, 100mcg CRH ile stimülasyona ACTH yanıtı olduğu görülür. 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.

Radyolojik görüntüleme açısından çok güvenli olmasa da MR, 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 örnekleme (IPSS) ise gereksiz radyasyondan kaçınmak amacıyla çok gerekmedikçe önerilmez.

Cushing sendromu hem anne hem fetus için ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Tablo 15.1).

Tablo 15.1. Gebelikte Cushing Sendromunun maternal ve fetal komplikasyon sıklığı

Maternal morbidite	Fetal morbidite
Hipertansiyon (%40.5)	Prematürite (%43)
Diyabet / Bozulmuş glikoz toleransı (%37)	IU gelişme geriliği (%21)
Pre-eklampsi (%26)	Düşük (%6)
Osteoporoz / Kırık (%5)	Spontan abortus / IU ölüm (%5)
Kalp yetmezliği (%3)	Hipoadrenalizm (%2)
Psikiyatrik 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 başı önerilmektedir (16-21.haftalar arası). Özellikle kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeleri olan gebelerde adrenal Cushing'de laparoskopik cerrahi, hipofizer Cushing'de ise trans-sfenoidal cerrahi tercih edilmelidir. Cerrahi kontrendike ise medikal tedavide Metyparone en sık kullanılan, etkili bir ajandır (%69) ancak gebelikte kullanımı açısından

kategori 2C'dir. HT ve pre-eklempsi en bilinen yan etkileridir. Gebelikte 2. ve 3. trimesterde cerrahi sonrası ikinci seçenektir. Ketokanazol steroideogenez inhibitörüdür ancak anti-androjenik ve teratojenik etkileri neonatal abnormalite, IU gelişme geriliği riski vardır, kategori C'dir ve daha az tercih edilir. Eğer tedavi gebeliğin 20.haftasından önce başlanırsa canlı doğum oranı artar (%89). Aminoglutetamid ve mitotan teratojenik etkileri nedeniyle kontrendikedir.

Operasyon geçiren vakalarda postop takip çok önemlidir. Öncelikle tedavide Hidrokortizon (HC) tercih edilmelidir. Dozu yetmezliğe sokmayacak kadar fazla, anne ve bebekte yan etki yaratmayacak kadar düşük olacak şekilde dikkatle ayarlanmalıdır. Operasyon günü 3x100mg HC iv 8 saatte bir, 2. Gün 3x50mg iv ve 3. Gün 3x25mg oral olarak verilir. Daha sonrasında gebeliğin erken evrelerinde 15-25 mg/gün 2-3 doza bölünerek verilebilir. Ancak 3.trimesterde doz %20 -40 artırılması gerekebilir. Bu dönem annede glukokortikoid çekilme semptomları yakın takip edilmelidir.

Gebelik sırasında şüpheli bulguları olan ve tanı testleri ile net tanı konamayan hastaların postpartum izlemi gereklidir. Özellikle hipertansiyon, diyabet gibi komorbiditelerde gerileme olmaması, kilo artışının devam etmesi, diğer Cushingoid özelliklerde gerileme olmaması durumunda tarama testlerinin tekrarlanması şarttır.

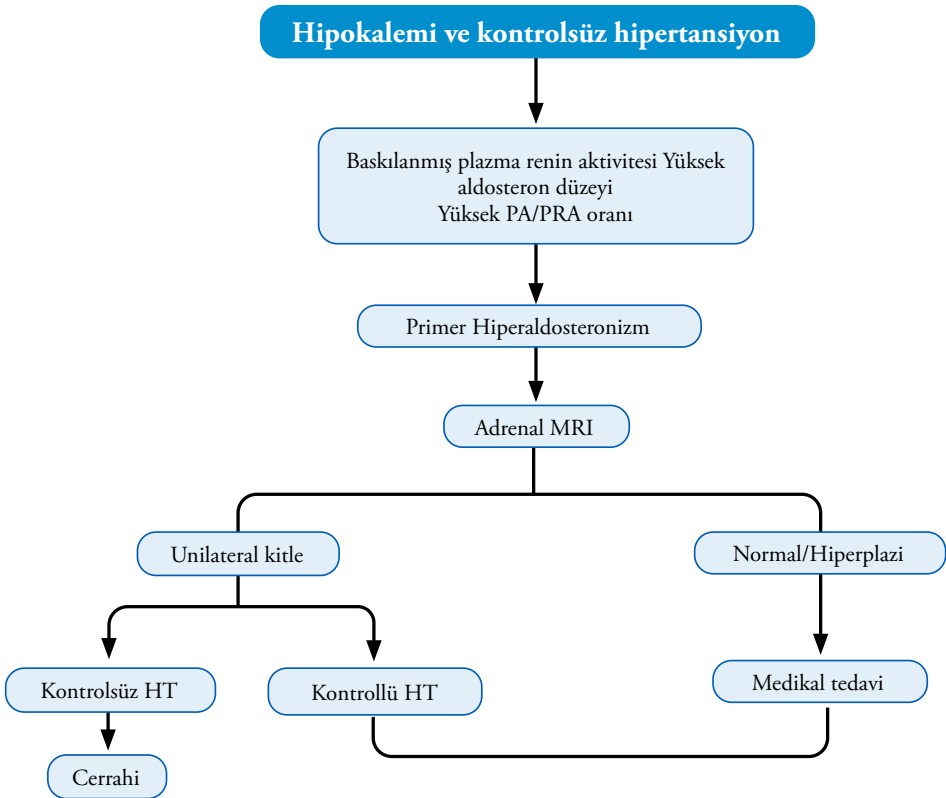
- Gebelikte Cushing Sendromu nadir bir durum olup hiperkortizolemi tipik olarak anovulasyona neden olur.
- Gebelikte hiperkortizolemi tespit edilen kadınların %55'i ACTH bağımsız nedenlere bağlı Cushing Sendromudur.
- Tanı açısından 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi kullanılabilir. Normal sınırın 3 katını geçmiş olması tanı anlamlıdır.
- Sirkadyan ritim açısından gece yarısı plazma veya tükürük kortizolü bakılması yardımcıdır.
- Saç telinde kortizol bakılabiliyor ise aylarca öncesine ait mevcut hiperkortizolemi hakkında bilgi verir. Gebelerde ve siklik Cushing tanısında önerilmektedir.
- 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 16-21.hafta arasında laparoskopik cerrahidir.
- Eklempsi gelişen kadınlarda erken doğum yaptırılması önerilebilir.
- Medikal tedavide Metyrapone (2C) ilk seçenek, Ketokanazol (C) ikinci seçenek kullanılabilir.
- Postoperatif dönemde ilk tercih Hidrokortizon olmalıdır. Doz ihtiyaca göre ayarlanır.

Gebelik ve hiperaldosteronizm

Primer hiperaldosteronizm gebelikte nadiren bildirilmiştir. Literatürde 1962 yılından beri -60 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,

normokalemik vakalar çoğunlukta. Doğumdan sonra progesteronun normale dönmesi sonucu yeniden hipopotasemi ve hipertansiyon gelişir. Bu nedenle tanı sıklıkla gebelik öncesi veya sonrasında konur. Tanı konabilirse agresif tedavi gerektirir, aksi takdirde anne ve bebek açısından ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Pre-eklempsi, İntrauterin fetal büyüme geriliği / ölüm, preterm doğum ve plasental ayrılma bunlardan en önemlileridir.

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. Tanı testleri gebe olmayan kadınlarda olduğu şekilde yapılır. 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 15.2). 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) volüm genişlemesine neden olabileceği için önerilmemektedir. Kaptopril stimülasyon testi kontrendikedir. Bu nedenle doğrulama testleri yapılmadan görüntüleme ile tanı doğrulanır.



Şekil 15.2. Gebelik boyunca primer hiperaldosteronizm tanı ve tedavi algoritması

Görüntüleme 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 hipokalemi olan kadınlarda ilk seçenek şartlar uygunsa cerrahi olmalıdır. Cerrahi tedavi için ilk trimesterin sonu veya 2.trimester başında laparoskopik adrenalectomi 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 (Verapamil) de tansiyon kontrolü için kullanılabilir. Gebelikte hedef diastolik kan basıncı 85mmHg 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. Sonuç olarak medikal tedavide ilk seçenek Verapamil ve K takviyesi, ikinci seçenek olarak Eplerenon önerilmektedir.

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.
- Sıklıkla adrenal adenoma bağlı gelişir.
- Aldosteron/renin oranı > 20 ve PA $> 10\text{ng/dl}$ ile beraber renin oranının düşük/normal olması tanıyı koydurur
- Doğrulama testleri gebelikte güvenli değildir. Bu nedenle kullanılmaz. D
- Görüntüleme kontrastsız MR tercih edilir.
- Kontrolsüz HT olan ve hipokalemi düzeltilemeyen hastalarda ilk trimesterin sonu veya 2.trimesterde laparoskopik cerrahidir.
- Medikal tedavide potasyum ile beraber Verapamil, 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 feokromositoma

Gebelikte feokromositoma 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 düşer. Sıklıkla sporadik ve unilateraldir. Ailevi ve kalıtsal paragangliomalarda klinik nispeten daha hafiftir.

Klinik olarak baş ağrısı, hipertansiyon ve pre-eklampsi şeklinde 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. Feokromositomada 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 büyümesi, uterin kontraksiyonlar, supin pozisyonda uzun süre kalmak, bebeğin hareketleri ve doğum hipertansif krizleri tetikleyebilir. Gebelikte sıklıkla kullanılan metoklopramid gibi antiemetikler atakları tetikleyebileceği için kullanımından kaçınılmalıdır.

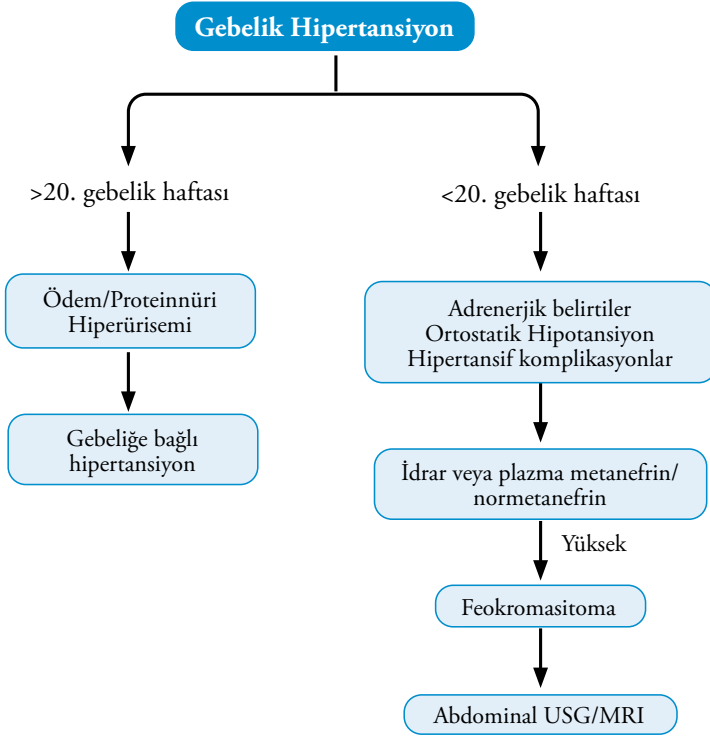
Gebelik sırasında feokromositomadan şüphelenilmesi gereken durumlar;

- İlk trimesterde ortaya çıkan hipertansiyon
- Paroksizmal hipertansiyon
- Tedaviye dirençli hipertansiyon
- Ortostatik hipotansiyon
- Epizodik ataklar (solukluk, anxiete, baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, terleme)

Normal gebelik, katekolamin düzeylerini etkilemez. Bu nedenle tanıda gebe olmayanlar ile benzer kriterler kullanılır (Şekil 15.3). Tercih edilen yöntem kanda veya 24 saatlik idrarda serbest metanefrin düzeylerinin ölçülmesidir. Normal üst sınırın 2 katından fazla artış tanı koydurucudur. Klonidin testi gibi farmakodinamik testler gebelikte kullanılamaz. Plazma katekolamin düzeyleri, VMA veya kromogranin A testlerinin doğruluğu daha düşüktür.

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 riski 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. Medikal tedavide genellikle Doxazosin selektif α 1-bloker olduğu için yan etki açısından daha güvenlidir. Beta bloker olarak Labetolol tercih edilebilir. Hala tansiyon kontrolüne ihtiyaç varsa kalsiyum kanal blokerleri eklenebilir. Medikal tedavinin yanı sıra tuz ve su alımının artırılması önerilmelidir.



Şekil 15.3. Gebelikte feokromositomada tanısal yaklaşım

Cerrahi yöntem olarak 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) 2x10mg başlanması güvenlidir. Her 2-3 günde bir doz artışı 20mg yapılır. Maksimum doz 1mg/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 2-16mg 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 kullanılabilceği bildirilmiştir. Karvedilol ise gebelikte önerilmemektedir.

Gebelerde preoperatif tansiyon hedefinin ne olması gerektiğine dair kesin bilgi bulunmamaktadır. Ancak bazı otoriter hedef değer olarak $<130/85$ mmHg düzeylerini önermektedir. Çok düşük kan basıncı uteroplesantal 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 günü geçmemesi uygundur. Bu 2 hafta boyunca damar yataklarının yeterince dolması için su ve tuz alımı artırılmalıdır. Tansiyon kontrol altına alınamayan hastalarda Magnezyum Sülfat veya kısa etkili Ca^{++} kanal blokerleri (Nikardipin) tedavide kullanılabilir.

- Gebelikte ilk trimesterde ortaya çıkan veya dirençli hipertansiyon varlığında feokromositoma araştırılmalıdır. Erken pre-eklempsi gelişebilir.
- Tanıda tercih edilen yöntem kanda veya 24 saatlik idrarda metabolitlerin ölçülmesidir.
- Görüntülemeye 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 2×10 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.

Hipertansif kriz sırasında fenoksibenzamin iv veya 1 mg/dk dozunda fentolamin kullanılabilir. Sodyum nitroprusid ise en son tercihtir, fetüste siyanid toksikasyon riski yaratığından düşük dozda ve kısa süreli 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 baskılamaktır. 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 11β -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 20µg/kg/gün dozunda 3'e bölünerek verilmesi ve gebelik boyunca devamı önerilir. Bebek erkekse veya kız olduğu halde hastalığı taşımıyorsa dexametazon kesilmelidir. Bu nedenle erken prenatal tanı, tedavinin planlanması açısından çok önemlidir. Erken tanı açısından önerilen yöntem koryonik villöz örneklemedir. 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. Önceden tanısı bilinen vakalarda adrenal kriz oranı %0.2-1.1 arasında olup gebelikte adrenal kriz gelişme sıklığı bilinmemektedir. Şimdiye kadar gebelik sırasında adrenal yetmezlik tanısı alan 100 vaka mevcuttur. Tedavi edilmediği takdirde mortalite oranı %35-45 arasındadır.

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 görülmemesidir. Çünkü sekonder ve tersiyer yetmezliklerde zona glomerulozadan 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 5mmol/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 fetoplasental 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 önlüyor olabilir. 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 250mcg iv yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda gebeliğin belli dönemlerindeki normal kortizol düzeyleri belirlenmiştir. Buna göre gebelikte her trimester için stimülasyon sonrası değerler Tablo 15.1'de verilmiştir. Bu değerlerin üzerine çıkan kortizol düzeyleri normal kabul edilir.

Tablo 15.1. Normal bir gebelikte her trimestere göre bazal kortizol ve ACTH stimülasyonu sonrası kortizol değerleri

Gebelik haftası	Stimülasyon sonrası peak Kortizol (mcg /dL)
I. Trimester	25
II. Trimester	29
III. Trimester	32

Tedavide glukokortikoid replasman tedavisi uygulanır. Hidrokortizon diğer seçeneklere göre daha fizyolojik olduğu ve plasental 11 β -HSD 2 tarafından yıkılarak plasentaya geçmediği için tedavide tercih edilir. Önerilen doz vücut yüzeyine göre 12-15mg/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.

Fludrokortizon 0.05-0.1 mg/gün dozda verilmesi çoğu hasta için yeterlidir. Hidrokortizon 40mg dozu, 0.1mg Fludrokortizon eşdeğeri etki sağlar. Diğer taraftan 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. Sonuçlar gebeliğe özgü değerlere göre yorumlanmalıdır.
- 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.
- Fludrokortizon 0.05-0.1 mg/gün dozda verilmesi çoğu hasta için yeterlidir. Genellikle hidrokortizon tedavisi verilen gebelerde ek fludrokortizona gerek olmaz. Doz kan basıncı ve serum K⁺ düzeyine göre değerlendirilir.
- 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 gözlenmiştir. 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.

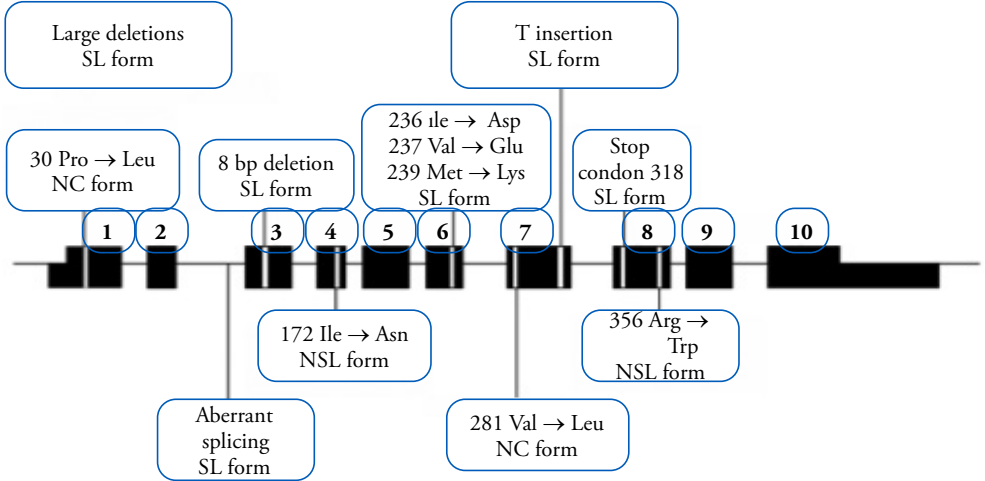
Kaynaklar

1. Ahmed M, et al. Adrenal disease and pregnancy: an overview. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2021.
2. Feldt-Rasmussen U, Mathiesen ER. Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;25:875-884.
3. 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.
4. Lekarev O, New MI. Adrenal disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;25:959-973.
5. Hamblin, R et al. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. *J Neuroendocrine* 2022
6. Lin W et al. Cushing Syndrome in pregnancy. *Ann Trend Med* 2019;7(18):490.
7. Nassi R, Ladu C, Vezzosi C, Mannelli M. Cushing's syndrome in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):102-4.
8. Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo Del Pozo C, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the main stay treatment. *J Endocrinol Invest* 2015
9. Li S, et al. Pregnancy-induced Cushing's syndrome with an adrenocortical adenoma overexpressing LH/HCg receptors: a case report.
10. Vincent L Wester et al. Scalp hair cortisol for diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2017 Jun;176(6):695-703.
11. Hodes A et al. Mini-review of hair cortisol concentration for evaluation of Cushing Syndrome. *J Endocr Soc.* 2017;1(1):57-71.)
12. Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension* 2012;59:18-19.
13. Hyperaldosteronism in pregnancy. Genevieve Escher. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2009;3(2):123-132.
14. Morton A. Primary aldosteronism and pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2015;5(4):259-62. Renin and Aldosterone in human reproduction. M.B.Vallotton. http://www.gfmer.ch/Books/Reproductive_health/Renin_and_aldosterone_in_human_reproduction.html
15. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection.. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:143-150.
16. Dantos DR, Barbisan CC, Marcellini C, Santos RM. Pheochromocytoma and pregnancy: A case report and review. *J Bras Nefrol* 2015;37(4):496-500.
17. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy. *Endocr Pract* 2015.
18. 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.
19. Endocrine Society Guideline for Congenital Adrenal Hyperplasia 2010.
20. K.R. Sylvester-Armstrong, P. Duff, M.R. Genç. Are peripartum stress-dose steroids necessary? *Obstet. Gynecol.* 135 (3) (2020) 522–525.
21. M. Manoharan, P. Sinha, S. Sibtain. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum - an overview, *J Obstet Gynaecol.* (2019) 1–10.
22. Oliveira, D. et al. Treatment of Addison's Disease during pregnancy. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case reports.* 2018
23. Eschler DC, Kogekar N, Pessah-Pollack R. Management of adrenal tumors in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(2):381-97.
24. 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.

ADRENAL HASTALIKLARIN TANI VE IZLEMİNDE 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 (ile-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 16.1'de gösterilmiştir. Birçok hasta iki veya daha fazla farklı CYP21A2 allel mutasyonu ile heterozigot olduğu için geniş bir fenotipik spektrum gözlenebilir.



Şekil 16.1. 21-hidroksilaz eksikliğinde en sık gözlenen 10 mutasyonu

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 önlenmektedir. 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 problemdir. 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 adolosandan erişkine geçen hastalara genetik danışma verilmelidir. Klasik KAH olgusunun 1/120 olasılıkla klasik KAH'lı bir çocuğu 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 fertilitayı 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 fertilita belirsiz olduğundan semen sprem bankasında koruma altına alınmalıdır. Eğer yeterli dozda glukokortikoid verilmezse fertilita adrenal steroidler tarafından gonodotropin sekresyonunun süpresyonu nedeniyle de bozulabilir.

2. PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Aldosteron üreten adenom ve bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm, primer hiperaldosteronizmin en yaygın alt tipleridir (Tablo 16.1). Daha az yaygın olan form, ağırlıklı olarak tek adrenal bezin zona glomerulozasının 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 aldosteronizm (GDA) olarak da isimlendirilir. GDA, 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 16.1. Primer Hiperaldosteronizmin Yaygın Alt Tipleri

Primer Hiperaldosteronizmin	Görülme oranı (%)
Aldosteron üreten adenom (APA)	35
Bilateral idiyopatik hiperplazi (IHA)	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 Aldosteronizm (GDA-Familial Hiperaldosteronizm Tip I)

Bu sendrom otozomal dominant geçiş gösterir ve primer hiperaldosteronizm 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 sekreatogogu olan anjiotensin 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 hiperaldosteronizm aile öyküsü olan primer hiperaldosteronizmliler 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, deksametazon ile baskılanmaz ve GDA mutasyon testi negatiftir. Moleküler temeli belirsiz olsada çalışmalarda 7p22 kromozomal bölge ile ilişkisi gösterilmiştir.

3. CUSHING SENDROMU İLE İLİŞKİLİ GENETİK ADRENAL TÜMÖRLER

Cushing sendromuna 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 grupta 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 miksom), 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 16.2'de gösterilmiştir.

Tablo 16.2. 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	Mikroadenomatöz hiperplazi, internodüler atrofi, nodüler pigment birikimi (lipofuscin)	İzole (OD)	PRKAR1A, PDE11A, 2p16
c-PPNAD	Mikroadenomatöz hiperplazi, internodüler atrofi, nodüler pigment birikimi (lipofuscin)	CNC (OD)	PRKAR1A, 2p16

Tablo 16.2. Cushing sendromuna neden olan adrenokortikal nedenler

Adrenokortikal lezyon	Histopatoloji	Genetik	Gen/lokus
i-MAD	Mikroadenomatöz hiperplazi, pigment birikimi yok yada sınırlı	İzole (OD), nadiren diğer gelişimsel defektlere bir parçası	PDE11A, 2p12-p16, 5q
Malign			
Sporadik kanser	Mitotik özellikler, kortikal hücrelerde atipi, kapsüller 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: Familyal adenomatöz polipozis, FH: Fumarat hidrataz, GNAS: G-protein uyarıcı subunit α için gen kodu, GPCR: G-protein-coupled reseptör, HLRCS: herediter leiomyomatosis 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.

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), famiyal adenomatöz polipozis (FAP) ve karney kompleksi gibi genetik sendromlarla ilişkili olabilirler (Tablo 16.3). Adrenokortikal tümörler çoğunlukla sporadiktir fakat bazen famiyal 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 16.3. Adrenokortikal tümörler ile ilişkili başlıca kalıtsal sendromların genetik ve klinik özellikleri

				Adrenokortikal tümör (prevalans) %		
Ailesel sendrom	Gen	Kromozomal bölge	Klinik belirtiler	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
Famiyal 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 uzlaşısı 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 hemihipertrofidir. 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 mikrodelesyonlarına ve nadiren IC2 mikrodelesyonlarına 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. Defektif gen, kromozom 11'in uzun kolunda (11q13) lokalize edilmiştir. MEN 1 geni 10 ekson içermektedir ve transkriptleri pek çok dokuda ifade edilmiştir. 610 aa proteini 'Menin' olarak isimlendirilmiştir. MEN1 geni sporadik endokrin tümörlerde de en sık mutasyona uğrayan genidir. MEN1 geni tümör gelişimi için supressor olduğu varsayılan bir gen olup MEN1 germ-line mutasyon testleri MEN1 taşıyıcılarının belirlenmesi için önerilmektedir. 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. MEN1'li bütün akrabalarda MEN1 gen mutasyonları muhtemelen vardır. Bununla beraber MEN1 mutasyon testleri, bu mutasyonların %10-20' sinde tanıda başarısız olmaktadır. Olgularda %20-40 oranında adrenal tutulum bildirilmiştir. Bununla birlikte endoskopik ultrasonografi ile bu oran %73 düzeyine çıkmaktadır. Adrenal tutulumuna 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 nonfonksiyoneldir ve yavaş seyirli bir kliniğe sahiptirler. MEN 1 hastalarında %1 oranında feokromasitoma bildirilmiştir.

Familyal Polipozis Koli

Familyal 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.

5. FEOKROMOSİTOMA VE PARAGANGLİOMA

Birçok fizik muayene bulgusu feokromositoma 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.

Feokromositoma ve Paragangliomaların Genetik ve Sendromik Formları

Katekolamin sekrete eden tümörlü hastaların yaklaşık %15-20'sinde genetik hastalıklarla ilişkili germline mutasyonlar bulunmaktadır (Tablo 16.4). 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 16.4. Feokromositoma 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 Endokrin 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 Endokrin 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 16.5. RET proto-onkogen mutasyonu taşıyan kişilerdeki takip protokolü

Yılda iki kez; fizik muayene ve kan basıncı kontrolü
Yılda iki kez; palzma 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 16.6. 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 glioması, 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 16.7. 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, tuberöz skleroz, Sturge-Weber sendromu ve Carney tiradıdır (gastrik leiomyosarkom, pulmoner kondrom ve katekolamin sekrete eden paraganglioma).

Tablo 16.8. 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 aşikar sendromik bir belirti olmadan veya aile öyküsü yokken germline mutasyonları saptanır. Bu nedenle özellikle 50 yaşın altında olan tüm hastalara sendromik veya familial 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:

- i) Paraganglioma
- ii) Bilateral adrenal feokromositoma
- iii) Tek taraflı adrenal feokromasitoma ve ailede feokromositoma veya paraganglioma öyküsü olması
- iv) Tek taraflı adrenal feokromositomanın erken yaşta prezentasyonu (<20 yaş)
- v) Genetik hastalığı düşündüren bulguların varlığı (retinal anjioma, aksiler çillenme, cafeau-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;

- i) Katekolamin sekrete eden abdominal paraganglioma: SDHB, SDHD, VHL testleri sırasıyla istenmelidir. Herhangi bir aşamada mutasyon tespit edilmesi durumunda ileri teste gerek yoktur.
- ii) Bilateral adrenal feokromasitoma (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.

TEMD Önerileri

- Konjenital adrenal hiperplaziye hormonal anormalliklerin şiddeti, genotipe bağlı olan enzimatik bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir.
- Heterozigot hastalar ACTH uyarı testi sonrası hafif yüksek 17-OHP düzeylerine sahiptirler. Bu hastalar sağlıklı kişilerle karışabilir. Genotipik değerlendirme bu heterozigot bireylerin tespitinde faydalıdır.
- Genetik test, ACTH uyarı test sonuçlarının çelişkili olduğu durumlarda veya genetik danışma amaçlı önerilmektedir
- KAH lı çocuk doğuran ebeveynlere ve adolosandan erişkine geçen hastalara genetik danışma verilmelidir.
- KAH' ın prenatal tedavisi tartışmalıdır, deneysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.
- PA aile hikayesi olan veya erken yaşlarda (<40 yaş) inme geçiren veya erken yaşlarda (<20 yaş) başlayan hipertansiyonu olan primer aldosteronizm tanısı konmuş hastalarda, familyal hiperaldosteronizm Tip 1 (GDA) için genetik test önerilmektedir.
- GDA tanısı konan olgularda fizyolojik dozlarda glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. Bu tedavi ile kan basıncı ve hipokalemi düzeltilebilmektedir.
- Aşağıda sıralanan kriterlerden birine veya daha fazlasına sahip olan hastalara genetik test yapılması önerilmektedir:
 - Paraganglioma
 - Bilateral adrenal feokromositoma
 - Tek taraflı adrenal feokromasitoma 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, cafeau-lait lekeleri, serebellar tümör, medüller tiroid ca, hiperparatiroidizm)

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: 4133-4160.
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;136:320-334.
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: 4048-4053
5. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205-4214.
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: 144-154.
7. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266-3281.
8. Constantine A. Stratakis. Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotrophin-independent Cushing syndrome). *Endocr Dev.* 2008; 13: 117-132.
9. Constantine A Stratakis, Sospitros 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):748-757.
10. 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: 535-538.
11. Tania L. Mazzucco, Julien Durand, Audrey Chapman, Jefferson Crespigio and Isabelle Bourdeau. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clinical Endocrinology.* 2012; 77: 1-10.
12. 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.
13. Maya B. Lodish and Constantine A. Stratakis. Rare and Unusual Endocrine Cancer Syndromes with Mutated Genes. *Semin Oncol.* 2010; 37(6): 680-690.
14. 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: 1132-1134.
15. 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.
16. Lange Greenspan's Basic&Clinical Endocrinology. 9th Edition. David G. Gardner, Dolores Shoback. 2011.

BÖLÜM 2

GONADAL HASTALIKLAR

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 etiyojisinin 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 gözleendiğinden 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 nevrozalı 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 estrogen reseptörlerine bağlanarak estrogenin 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 nervoza 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 uyuracak düzeyde yeterli endojen estrogen olduğunu ve endometriyum ile dış ortam arasındaki akış yolunun intakt olduğunu destekler.

Progesteron sonrası kanamanın gözlenmemesi genital organlarda anatomik bir bozukluğun olduğunu ya da yeterli endojen estrogen düzeyinin olmadığını düşündürür. Bu iki durumun ayırımı 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 estrojen 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.

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 No Dec;8(6):440-56.

HİPERANDROJENEMİLİ OLGUYA YAKLAŞIM; HİRSUTİZMLİ HASTA YÖNETİMİ

Hiperandrojenemi reprodüktif dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülen bir durumdur. Androjen artışı klinikte hirsütizm, 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, hirsütizm, ovulatuvar-menstrüel 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 dihidrotosteron 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 dihidrotosterona dönüşür.

Hiperandrojeneminin Belirtileri

Akne: Akne adölozan dönemdeki kız çocuklarında yaygın olarak bulunur. Bununla beraber 20'li yaşların sonlarına doğru devam eden kalıcı akne varlığında hiperandrojeni varlığı düşünülmelidir. Eğer akneye hirsütizm ve menstrüel bozukluk eşlik ediyorsa hiperandrojenemi olasılığı daha da fazladır. Pilosebasaöz ünit her dokuda testosterona farklı oranda yanıt verdiği için 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 puberteye birlikte olabilir, düzensiz menstrüel siklusları amenore izler. Hiperandrojenemili kadınlar normal menstrüel siklusa sahip olabilirler, bazılarında kötü ovulatuvar aktivite, uzamış foliküler faz, kısa luteal faz ya da anovulasyon olabilir. Hiperandrojenemili olgularda ovulatuvar fonksiyon mutlaka

değerlendirilmelidir. Ovulatuvar fonksiyon iki farklı yöntemle değerlendirilir. Ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesinde en basit yöntem beden ısısının ölçülmesidir normalde bifazik pattern varken anovulasyonda flat pattern vardır. Diğer yöntem ise menstrüel siklusun 21. gününde ya da bazal beden ısısının artışıdan sonra progesteron düzeyinin ölçülmesidir. 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 psikosozyal 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. Hirsutizm 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.

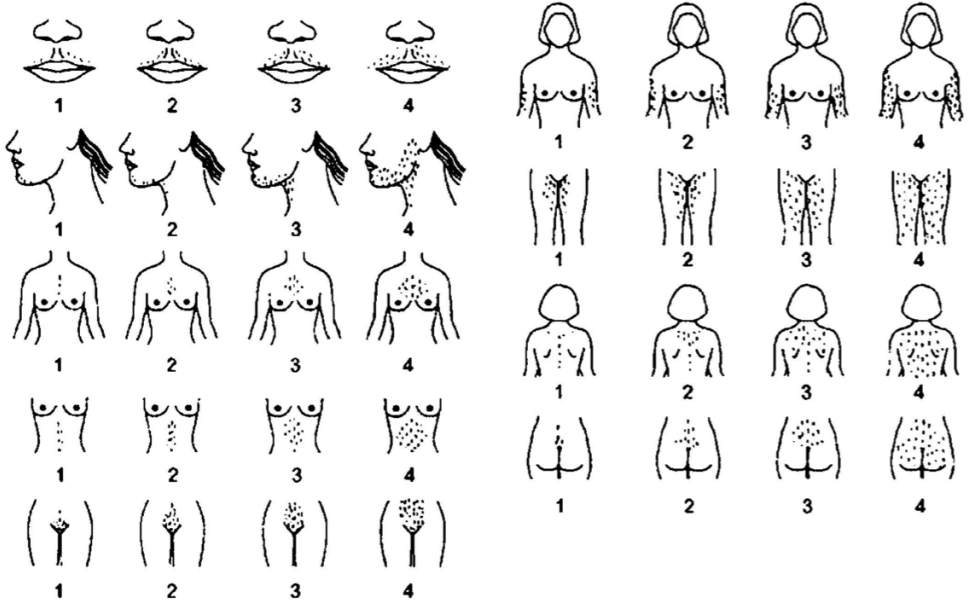
Yapısal olarak 3 tip kıl vardır. Lanugo tipi kıllar fetüsün vücudunu kaplayan pigmente olmayan yumuşak kıllar olup, doğum sonrası ilk aylar içinde kaybolurlar. Vellüs kıllar ise lanugo kıllardan biraz daha büyük pigmente olmayan yumuşak kıllar olup androjen bağımlı olmayan vücut bölgelerinde görülen 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 ünite yaşam boyu dinamik bir süreç gösterir. Puberteden önce pilosebasaöz ünite vellüs kılları üretirken, pubertede androjenler artmasıyla terminal kılları üretir. Pilosebasaöz ünite sayısı genetik olarak belirlenmiştir; kadın ve erkeklerde eşit sayıdadır. Irk ve etnik yapıdan etkilenir. Doğu Asyalı kadınlarda siyah ve beyaz 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 hatta aynı kişide farklılık gösterir. Bu durum yüksek androjen düzeyine sahip kadınların neden hirsutizminin 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. Bununla beraber toplam FG skoru 36 dır. (Şekil 18.1). FG skorlaması yapılırken hastada epilasyon öyküsü sorgulanmalıdır. Epilasyon yapılan olgularda skor yanıltıcı olabilir. Ayrıca FG skoru hesaplanırken hekimler arasında farklılıklar olabilir. Bu nedenle eğer olanaklı ise iki ayarı hekimin yaptığı değerlendirmenin ortalama skorunu almak daha doğru olmaktadır. Bu kısıtlamalara karşın FG skoru hirsutizmin değerlendirilmesindeki

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



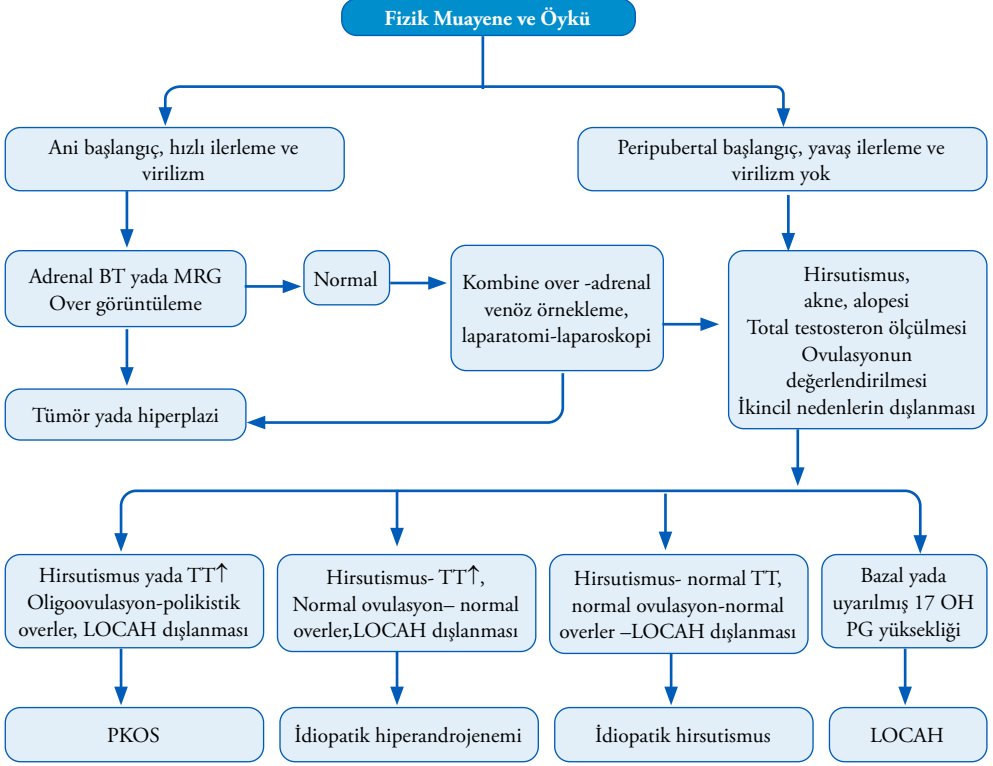
Şekil 18.1. Modifiye Ferriman Gallwey skoru

Hirsütizm anoreksiyo nervosa, hipotiroidi, glukokortikoid, minoxidil, fenitoin gibi çeşitli ilaçların ya da kimyasalların neden olduğu yaygın, yumuşak özellikte, pigmente olmayan ve androjen artışının neden olmadığı hipertrikozdan ayırt edilmelidir. (Tablo 18.1 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 belirtileri olmadan alopesi vardır. Kadınlarda genelde vertekste 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 hiperandrojenimli kadınlar dışında beslenme bozuklukları, kilo kaybı, anemi, tiroid disfonksiyonunda görülebilir ve ayırıcı tanıda bu durumlar göz önünde tutulmalıdır.

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

Tablo 18.1. Hirsutizm ayırıcı tanısı



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 ya da biyokimyasal hiperandrojenemi vardır. Menstrüel düzensizlik, klinik (hirsutizm, androjenik alopesi ya da akne) yada biyokimyasal (testosteron yüksekliği) hiperandrojenemi ile özgündür. PKOS lu kadınlarda hiperandrojenemi pubertede ya da puberteden hemen sonra başlar. Çünkü 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 düzeyi 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 için bölüm 19'a bakınız).

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 (LOCAH) hirsütizm ve düzensiz menstruel siklus menarşla başlar. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide adrenal yetmezlik bulguları olmadan hirsütizm, menstruel düzensizlik yada birincil amenore görülür. Irksal ve genetik farklılıklara bağlı olarak hirsütizmi olguların %1,6-%10'unu oluşturur. LOCAH tanısının konulması hirsütizm yaklaşımı açısından bir farklılık sağlamaz, buna karşılık genetik danışma ve fertilitate açısından önemlidir. Eğer erkek partner tanı almamış asemptomatik bir LOCAH ise ya da heterozigot taşıyıcı ise doğacak çocuk klasik 21 Hidroksilaz eksikliği ile doğabilir. 3β OH steroid dehidrojenaz ve 11β hidroksilaz enzim eksiklikleri çok ender görülür ve hirsütizmi olgularda rutin olarak taranması önerilmez (Ayrıntılı bilgi Bölüm 13'e bakınız).

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 μ 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 hirsütizm görülür. Hirsütizmin 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 hirsutismden 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 hiperandrojenemi: Obeziteyle ilişkili hiperandrojenizimli olgularda obeziteden önceki menarş ve menstrüel siklus öyküleri normaldir, doğum sonrası alınan kilolar verilemez. Kilo alma devam ettikçe menstürel siklus düzensiz hale gelir. Yağ dokusunda aromataz ve 5α redüktaz aktivitesinin artması sonucu lokal östrojen ve androjen düzeyi artar, bunun sonucu olarak menstrüel düzensizlik, hirsütizm 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 performansı yükseltmek, libidoyu artırmak yada kozmetik olarak vücut yapılandırmak için anabolik androjenler kullanılabilir. Oral, parenteral yada transdermal olarak kullanılan bu anabolik androjenler akne vulgarise, hirsutisme, 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 idiyopatik hirsütizm olarak adlandırılır. Hirsütizimli kadınların yaklaşık %5-20 lik kısmını oluşturur.

Hiperandrojeneminin Değerlendirilmesi

Öykü ve fizik muayene

Tam ve doğru bir öykü ile dikkatli bir fizik bakı hiperandrojeneminin ilk tanısal değerlendirmesinde önemlidir. Öyküde adrenarj, telarş ve menarş yaşı sorgulanmalıdır. Hirsütizm, akne, sebüm artışı ve alopesi gibi hiperandrojeneminin kutanoz belirtilerinin başlama zamanı ve doğal seyirleri öyküde değerlendirilmelidir. PKOS ve LOCAH da menstruel düzensizlik, hirsütizm ve diğer hiperandrojenemik kutanoz değişiklikler genellikle puberte ile başlar. Androjen salgılayan tümörlerde ise daha ileri yaşlarda başlar. Hirsütizm derecesi ve ilerleme hızı da öyküde araştırılmalıdır. İdiopatik hirsutismus, PKOS ve LOCAH da genellikle daha yavaş seyirlidir ve yavaş ilerlerken, buna karşılık androjen salgılayan tümörlerde daha kısa sürede başlar, daha hızlı seyredir ve hızlı ilerler. Hastada kilo değişimi olup olmadığı sorgulanmalıdır. 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, diastomatik uyku apne belirti ve bulguları öyküde araştırılmalıdır. Hirsütizm ve menstruel düzensizlik varsa altta yatan bir endokrinolojik hastalık araştırılmalıdır. Androjenik etkiye sahip olan yada kıl büyümesini uyaran metiltestosteron, anabolik steroidler (noretadrolone vb), fenitoin, diazoksid, danazol, siklosporin, valproik asit ve minoksidil gibi ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Hirsütizm, akne, alopesi, oligoamenore ve infertilite aile öyküsü sorgulanmalıdır. Düzensiz menstrüel siklus ve hirsütizm aile öyküsü olan hiperandrojenemili olgularda LOCAH ve PKOS akla gelmelidir. Aile öyküsünde diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, obezite vedislipidemi varlığı araştırılmalıdır.

Fizik bakıda hastanın kan basıncı, beden ağırlığı, boyu, beden kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçülmelidir. Hiperandrojeneminin hirsütizm, akne ve alopesi gibi cilt bulguları değerlendirilmelidir. Hirsütizm derecesi modifiye FG yöntemi ile değerlendirilmelidir. Akantozis 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 değişiklik gösterir. Kliteromegali klitoral uzunluk ya da klitoral indekse göre değerlendirilir. Klitoris 10mm'den büyükse ya da indeks $35 > \text{mm}^2$ 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, pleatöre gibi bulgulara ve hiperprolaktinemi açısından galaktoreye bakılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirme

Testosteron: Hiperandrojenemi düşünülen bir hastada ilk yapılacak test total androjen üretimini yansıttığı için total testosteron düzeyidir. 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 geçerli bir yöntem değildir. Equilibrium dializ yöntemi ile ya da total testosteron/SHBG oranıyla hesaplanan serbest testosteron düzeyi daha doğru sonuç verir. Hiperandrojenemik olguyu değerlendirirken serbest testosteron düzeyinin ölçülmesi rutin olarak önerilmemektedir. Bununla beraber total testosteron düzeyinin normal olduğu hiperandrojenemi risk etkenleri olan ya da tedaviye karşın hirsütizm şiddetinin arttığı durumlarda erken sabah total ve serbest testosteron düzeylerine bakılmalıdır. 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 düşüktür.

DHEAS: Birçok laboratuvar da DHEAS düzeyinin üst sınırı 350 µg/dl dir. DHEAS düzeyi 700µg/dl den yüksekse adrenal kökenli tümörler akla gelmelidir. DHEAS düzeyi LOCAH, cushing hastalığı, adrenal adenomların yanı sıra PKOS'lu olgularda da yüksek olabilir.

Serum androstenedion: PKOS ya da hirsütizm değerlendirmesinde androstenedion düzeyinin ölçümünün rolü sınırlıdır. Bununla beraber bazı PKOS gruplarında özellikle diğer serum androjen düzeylerinin normal olduğu olgularda tanı koymada yararlı olabilir.

17 OH progesteron:

LOCAH düşünülen olgularda 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 düşündürür. 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 hastalığındab şüphenilen durumlarda ise cushing hastalığına 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.

Görüntüleme Yöntemleri

Pelvik USG

Yüksek rezolusyonlu transvajinal pelvik USG PKOS, ovaryan androjen salgılayan tumor ve hipertekozayırıcı tanısında önemlidir. Büyük kistler, solit kitle ve kompleks kistler 2–4 hafta içinde kendiliğinden rezolusyona uğramazlar. Bununla beraber pelvik USG nin over tümörlerinin tanısındaki özgünlüğü ve özgüllüğü yüksek değildir. Örneğin 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 asimetric olarak görülebilirler, bu olgularda pelvik MRG ve 18 florodeoksiglukoz PET küçüktümörleri 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 ya da 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 örneklemesi 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 sağ ve sol 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 taraflıdır. Selektif over venöz örnekleme fertilitiyi etkileyeceğinden dolayı özellikle premenopozal kadınlarda ve adrenal kitlesi olan androjen kaynağı hakkında kesin tanıya varılamayan olgularda tercih edilir. Postmenopozal kadınlarda ve çocuk doğurma isteği olmayan premenopozal kadınlarda yarar zarar dengesi açısından iki taraflı ooforoktomi tercih edilir.

Hiperandrojenemi tedavisi

Hiperandrojenemili bir olguda tedavi hiperandrojeneminin nedenine, tedavinin amacına, hastanın birincil yakınmasına, tedavinin uzun süreli risk ve yararlarına göre belirlenir. Hasta fertilitasyon istiyorsa tedavi seçiminde fertilitasyona uygun tedavi planlanmalıdır. Eğer fertilitasyon

istenmiyorsa ana yakınmaya yönelik olarak tedavi planlanır. Hastanı temel yakınması hirsutizm ise hirsutizme 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)

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

Hirsutizm tedavisinin amacı hirsutizmin düzeltilmesi, reproduktif sorunların, eşlik eden metabolik bozuklukların ve olanaklı ise altta yatan nedenin tedavi edilmesidir. Hirsutizm tedavisinin süregelen bir tedavi olduğu ve reproduktif dönem boyunca 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'unu kaybedildiğinde menstruel düzensizlik ve hirsutizmde önemli oranda düzelmeye 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 ya da 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. Elektrolizle 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 epilasyonun hirsutizm üzerine etkisinin 2 yıla kadar uzadığı gösterilmiştir. Hiperandrojenemik kadınlarda kıl folikülü uyarılması devam ettiği için lazer epilasyon sonrası kıl büyümesi tekrarlar. %13,9'luk eflornitin topikal krem ornitin dekarboksilaz enzimini 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 hirsütizm 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 hirsütizm tedavisinde etkili olur. Halen kullanılmakta olan OKS'ler sentetik oral östrojen ve projestin kombinasyonudur. Genellikle adetin 5. ve 25. günleri arasında 21 gün olarak kullanılır ve son 7 günde de kesilme kanaması meydana gelir.

Östrojen olarak genellikle 20–35 mg etinil östradiol kullanılırken, projestin olarak bir çok progesteron derivativesi kullanılabilir. Venöz tromboembolizm riski olan olgularda (obez, yada 39 yaşından büyük olgular) başlangıç tedavi olarak 20 mcg etinil östradiole düşük riskli projestin içeren OKS tercih edilebilir. 42 çalışmalık bir metaanalizde 20 mcg ve30/35 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 progesterinler, antiandrojenik etkiye sahip olan ciproteron asetat yada drospirenon tercih edilir. Levonergestrel gibi androjenik etkiye sahip olan progesterin içeren OKS ler hirsütizmusu artırdığından dolayı tercih edilmemelidirler. Levonergestrel ayrıca metabolik parametreler üzerine olumsuz etkiye de sahiptir. OKS'ler hirsütizmi düzeltmelerinin yanı sıra antiandrojen kullanılan olgularda kontrasepsiyon ve menstruel siklusun düzenlenmesi amacıyla da kullanılırlar. Hafif hirsütizimli olgularda OKS'ler tek başına hirsütizm skorunu azaltır. OKS ilaçlar hirsütizmin 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

OKS'ler

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

Glukokortikoidler: Glukokortikoidler hipotalamusdan CRH ve dolayısıyla hipofizden ACTH salgısını baskılayarak adrenal kaynaklı androjenleri baskılamak amacıyla hirsütizm 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 hirsütizm tedavisinde kullanılabilir. Bununla beraber glukokortikoidlerin temel kullanım yeri LOKAH'lı olgularda ovulasyon indüksiyonudur.

GnRH analogları: Uzun süreli GnRH analogları gonadotropin salgısını inhibe ederler. Ovaryan androjen salgısını tamamen inhibe ederler ve medikal kastrasyona neden olurlar. Hirsütizm tedavisinde yararlı olabilir. Ancak pahalı olmaları, adrenal androjen salgısını baskılamaması ve osteoporozdan korumak nedeniyle estrojen 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 ovaryen üretimini ve klirensini azaltır. 50–200 mg/gün dozunda hirsutizmli 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 idiopatik hirsutizm de etinilöstradiol + ciproteron asetat kombinasyonu kadar etkilidir. Hiperkalemi, gastrointestinal yan etkiler ve menstrual siklus düzensizliği en önemli yan etkileridir. OKS ile beraber kullanıldığında menstrual düzensizlik düzelir.

Ciproteron asetat: Ciproteron asetat progostenel ve anti glukokortikoid etkiye sahip bir antiandrojenilaştırıcıdır. LH salgısını baskılayarak ovaryen androjen salgısını azaltır, ek olarak 5 α reduktaz aktivitesini de baskılayabilir. Avrupa ülkelerinde 50–100 mg enstrüel 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 reduktaz enzimini inhibe ederek testosteron 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. Hirsutizm tedavisinde 2.5 mg/g düşük doz finasterid tedavisi 5 mg finasteride göredaha 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. Hirsutizmli 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 hirsutizm tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Hirsutizm tedavisi reproduktif dönem boyunca devam eder. Hirsutizmli 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 hirsutizmli 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 spironolakton 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 8- 12 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 saptanır. Anovulatuvar uterin kanama östrojen etkisinin progesteron tarafından karşılanamaması sonucu oluşan endometrial proliferasyonun neden olduğu kalın, frajil endometriumla ilişkilidir. Östrojen-progesteron için kombine oral kontraseptifler, siklik ya da sürekli progesteronlar medroksiprogesteronasetat 5–10 mg/g, noretindron asetat 2,5-10 mg/g, mikrojenize progesteron 200 mg, günde 2–3 kere) ile tedavi edilir.

TEMD önerileri

- 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 androjen kaynağı adrenal korteks ve overdir. Testosteron over kaynaklı, DHEAS ise adrenal kaynaklı, androstenedion ise hem adrenal hem de over kaynaklıdır
- Kıl dağılımı modifiye Ferriman Gallwey (FG) skorlaması ile değerlendirilir. 9 bölge 0 ve 4 arasında skorlanır ve toplam skor elde edilir. Bununla beraber toplam FG skoru 36 dır
- 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, 25 ve üzeri olan olgular ise ciddi hirsutizm olarak adlandırılır.
- Total Testosteron, DHEA-S ve 17-OH PG temel olarak ölçülmesi gereken androjenlerdir. Hastanın kliniğinde göre bu testlere eklemeler yapılabilir
- Hiperandrojenemi tedavisinde tedavi şeklini hastanın yakınmaları ve hastanın beklentisi temel rol oynar
- Hirsutizm tedavisi reproduktif dönem boyunca süren süregelen bir tedavidir.
- Hirsutizm tedavisinde ilk seçenek oral kontraseptif ilaçlardır.
- OKS ilaçlara yanıt tedavinin 6. ayında görüleceğinden ikinci bir ilaca gerek duyulursa 6. aydan sonra başlanmalıdır
- Kombinasyonda seçilecek ilaç grubu antiandrojenler olup, ilk seçilecek antiandrojen ilaç spironolaktan olmalıdır.
- Antiandrojen ilaçlar erkek fetüde feminizan etkiye neden olacağından OKS kombinasyonu dışında kullanılmamalıdır
- Tedavi sırasında androjen düzeyi ölçümüne gerek yoktur. Tedavi altında yakınmaları ilerleyen olgularda androjen düzeyi ölçülebilir. Androjen ölçümü ilaç kesildikten 8- 12 hafta sonra yapılmalıdır
- LOCAH'lı olgularda hirsutizm tedavisinde ilk seçenek OKS ilaçlardır
- İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar hirsutizm tedavisinde önerilmezler
- Kozmetik- lokal tedaviler medikal tedaviye yanıt beklerken ya da hafif olgularda tek seçenek olarak uygulanabilir

Kaynaklar

1. Markovski M, Hall J, Jin M, Laubscher T, Regier L. Approach to the management of idiopathic hirsutism. *Can FamPhysician* 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 PolycysticOvary Syndrome (AE-PCOS) Society. Human reproduction update 2012.
7. Meek LC, Bravis V, Don A, Kaplan F. Polycystic ovary syndrome 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* 2022.
9. Barbieri LR, Ehrmann DA, Synder PJ, Crowley WF, Martin KA. Pathogenesis and causes of hirsutism. *UpToDate* 2022.
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. 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.
13. 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
14. 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 practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2018; 103:1233-57.
15. Sharma A, Welt KC. Practical approach to hyperandrogenism in women. *Med.Clin.N.Am.* 2021
16. Tewary S, Davies R, Prakash A. Hirsutism. *Obst. Gynecol Reprod Med.* 2021 103-108.

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 örnekte 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 steroidogenez 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 defektlerin 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 artış 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 alopesi 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-kantitatifdir, etnik gruplara göre değişkenlik gösterebilir. Klinikte hirsütizm skorlaması yapılırken fotoğraflı hirsütizm 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 değer üzerinde 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 hirsütizm 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 yükseklik 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 yakınarda 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

populasyonunu temsil eden ve seçilmemiş 392 kadının dahil edildiği bir örneklemede 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 dislipidemisinin komponentleri 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 eğiliminin 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
Hirsütizm			→	→	
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 ajanının 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 5 α -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 invaziv olmayan tedavi seçenekleri ile başlanır ve cevap alınamazsa 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, tiazolidinedionlar 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 glukoneogenezini 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 olduğundan 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 önenebilir.

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 sağlanmadığında 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.

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, Bozdag 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 metaanalysis. *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. Bozdag 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.

PRİMER OVERYAN YETERSİZLİK TANI ve TEDAVİSİ

Primer overyan yetersizlik(POY), 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 amenoreesi olan kadınlarda POY tanısı konur. Ortaya çıkan semptomlar menoz benzeridir. POY bir erken menoz değildir, erken menoz ile de karıştırılmamalıdır. Doğal menoz süreci, bir kadının herhangi bir neden olmaksızın adet dönemlerinin 12 ay süre ile kalıcı kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Normalde menoz için medyan yaş 51,4 yıldır. Erken menozda 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. Daha önce büyük ölçüde “idiyopatik” olduğu düşünülen POY’un son yıllardaki genetik alanındaki ilerlemeler ve deneysel araştırmalarda translaşyonel modellerin genişletilmesi ile nedenleri daha çok ortaya konulmaya başlanmıştır. Ancak, yine de olguların önemli bir kısmında, etiyolojik bir faktör tanımlanamamaktadır.

POY’nin bilinen nedenleri

X kromozom hastalıkları

X kromozom delesyonları, inversiyonlar, duplikasyonlar, dengeli translokasyonlar

X kromozom monozomi/anöploidi veya mozaisizm (Turner Sendromu X0, 47XXX gibi)

X kromozom anormallikleri (Xr, Xi, ring chromosome, t (X; A), Fragile X (FMR1 gen premutasyon taşıyıcısı)

DIAPH2 translokasyon

BMP15 varyantları

PGRMC1 varyantları

Genetik sendromlar

Ataksi telenjektazi

Fankoni anemisi

Erken yaşlanma sendromları (Bloom ve Werner)

BPES (blefarofimozis, ptozis, epikantus inversus sendromu ve telekantus)

Diğer single gen varyantları

Enzim eksiklikleri

Galaktozemi

17 alfa hidroksilaz

Aromataz

Otoimmün

Poliglandular otoimmün sendrom Tip1 ve Tip 2

Primer adrenal yetmezlik

Otoimmün tiroititler

Endokrin dışı durumlar (sistemik lupus eritamotozus, pernisiyöz anemi ve miyastenia graves)

Enfeksiyonlar

Viral (kabakulak, sitomegalovirus ve varisella)

Bakteriyel (tüberküloz ve şigella)

Parazit (malarya)

Toksinler ve injuri

Kemoterapi (örneğin; alkilleyici ajanlar)

Radyasyon

Pelvik cerrahi (oofektomi)

Sigara

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-Ooosit 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.

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 mozaizizm; 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. Frajil X yelpazesi içinde hafif bilişsel ve/veya davranışsal bozukluklar, 2. POY, 3. Daha yaşlı yetişkinlerde Frajil 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 fonksiyonun genetik hastalıklarıdır. İki temel mekanizması vardır: Gonadotropin ve gonadotropin reseptör bozuklukları ile steroidojenik enzim kusurları. Biyolojik olarak inaktif gonadotropinlerin salgılanması, FSH'nin β alt biriminde mutasyon bunlara örnek gösterilmiştir. Steroidojenik enzim kusurlarına konjenital adrenal hiperplazi örnektir ve kortizol biyosentezine ek olarak androstendion ve estradiol biyosentezine katılan enzimlerindeki genetik kusurlar nedeniyle oluşur. Bu kusurlar, düşük östrojene neden olabilir ve foliküler depleksiyon 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 faktörü 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 otoimmünöforit vardır. Antiadrenal antikörler pozitifdir. Addison hastalığı ile birlikteliği sıktır. Addison hastalığı olan kadınlarda POY prevalansının genel popülasyona göre (%6-20) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. POY, otoimmün poliglandüler sendromun bir bileşeni olarak, karşımıza çıkabilir. APS tip I, otoimmün poliglandüler kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED), olgularının %60'ı POY ile birliktedir. APS tip II, (Schmidt Sendromu), Addison hastalığı, insülin bağımlı diabetes mellitus, hipotiroidi ve POY'u kapsayan bir bozukluktur. Adrenal otoimmünite olmadan yani izole otoimmün öforitte antiadrenal antikörler yok tersine ise FSH reseptör bloke edici antikörler 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. Siklofosfamid, 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 infeksiyonlarından 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. COVID-19 enfeksiyonu sonrası POY vakası da bildirilmiştir.

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 karakterize olup uyku bozuklukları ve depresyonun yanı sıra doğurganlığın azalmasını ve uzun vadeli kardiyovasküler hastalık riskinin artmasını içerir. 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.
- Aşık 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 20.1).

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 20.1. POY'da klinik durum ve laboratuvar bulguları.

Ovaryan Klinik Durum	Mens	FSH, LH	Fertilite
Gizli yetersizlik	Normal	Normal	Azalmış
Biyokimyasal yetersizlik	Anormal	Artmış	Azalmış
Aşık 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 \geq 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 kullanılabilir 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
- alta yatan nedenin aydınlatılması için otoantikörlere bakılabilir.

Adrenal otoantikörlar: Spontan POY olan kadınların yaklaşık %3'ünde asemptomatik otoimmün adrenal yetersizlik bulunmaktadır. Asemptomatik otoimmün adrenal yetmezlik varlığı için serum antiadrenal ve anti 21-hidroksilaz otoantikörları 46, XX kadınlarda ölçülmelidir. Anti 21-hidroksilaz antikörları otoimmün adrenal yetmezlik için tarama amacıyla ve otoimmün ooforit tanısında yardımcı olduğundan ikili amaca hizmet edebilir. Aynı zamanda son dönemlerde yapılan çalışmalarda yan zincir klivaj enzimine karşı gelişen otoantikörlar (anti-SCC) da otoimmün POY için spesifik belirteçler olarak gösterilmiştir. 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 hipotirodi 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 bulgularda gonadal tümör gelişim riski nedeni ile ooferektomi gerektireceğinden önem arz eder.

FMR1 mutasyon için test- POY ve kalıtsal akıl geriliği en sık nedenidir. X-bağlı bir bozukluktur. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) 40 yaşından önce bilinen bir neden olmaksızın POY veya yükseltilmiş FSH düzeyi olan kadınların FMR1 taranmasını önermektedir. POY olan kadınlarda göreceli kısırılık 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 tanıya 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 estrojen 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 indirmektir. Bunun için de egzojen 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 amenore 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 bilinmekle 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 20.2. Östrojen ve progesteron dozları

Düşük günlük östrojen dozları	Endometrium etkinliği açısından en düşük progesteron dozları
Konjüge Östrojen: 0.3 & 0.45 mg;	MPA: 1.5 mg;
Oral Mikronize: 0.5 mg;	NETA: 0.1 mg;
Transdermal: 14 & 37.5 mikrogram	Drospirenone: 0.5 mg;
(Climara 3.9mg/12.5cm ² (50mikrog)) (Climarfort 7.8mg/25 cm ² (100 mikrog))	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 20.2-3). 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 progesterin tedavisini durdurmalıdırlar (Tablo 20.4-5).

Tablo 20.3. 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 20.4. 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 (kolesistit, taş) olabilir . Primerover yetmezliği olan kadınlarda tedavi gebelikten koruyucu değildir ve spontanover aktivitesi ortaya çıkabilir ve gebe kalabilirler.

Tablo 20.5. 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 20.6. Östrojen tedavisi için oral ve transdermal dışı diğer seçenekler

ET Transdermal: Vajinal Tablet, Gel, Emulsion, Spray			
İsim	Tip	mg/24 saat	Kullanım
Estriol	krem	1 mg/ paket	1 /g
Vagifem	Vajinaltb	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. Sekonderamenoreni olan olgularda, hormon tedavisine düşük doz östrojen ile başlanması, hastanın tedaviyi sürdürebilmesini kolaylaştırır. Histerektomi olmamış hastalarda uygun dozda progesteron ile endometri-ahipoplazi 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. Mikronizeprogesteronsiklik 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 duyudurum değişikliklerinin yönetimine göre seçilebilir (Tablo 20.7).

Hastalar hormon eksikliği ile osteoporozun ortaya çıkabileceğinin farkında oldukları gibi uzun süreli tedavisi ile kardiyovaskülerkomplikasyon 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 20.7. Östrojen progesteron tedavisinde oral tablet seçenekleri

EPT Oral Tablet			
	Estrogen	Progesterin	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
Cycloprogy nova	E2 2 MG	Norgestrel0.5 mg	1/g

Bu tedavinin postmenopozal dönemdeki replasman tedavisiyle aynı olmadığı bu durum olması 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 (androsen-

dion 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 kütesinin 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. Klomifen, 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.

TEMĐ Önerileri

- Primer overyan yetersizlik, kadınlarda 40 yaşın altında ortaya çıkan primer hipogonadizm (hipergonadotropik hipogonadizm) olarak tanımlanır.
- Seks steroidleri düzeyi azalmış (kendi yaşına ait referans değerlerinin 2 standart sapma kadar altında), gonadotropin düzeyi artmış ve amenoreisi olan kadınlarda POY tanısı konur. Ortaya çıkan semptomlar menopoz benzeridir. POY bir erken menopoz değildir, erken menopoz ile de karıştırılmamalıdır.
- 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.
- 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.
- Biyokimyasal özellikleri: Normal menopozda görülene benzer şekilde, düşük serum östradiol ve yüksek serum FSH konsantrasyonları içerir.
- 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.
- Over rezervinin araştırılmasında kullanılacak 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 tanıya yönelik otoantikör ve genetik testler istenmelidir
- DEXA ile kemik mineral yoğunluğu değerlendirmek önerilir.
- Hastanın ruhsal sağlığı, doğurganlık, cinsel fonksiyon, kemik sağlığı, kalp ve damar sağlığı açısından ek sorunların saptanması ve tedavisi önemlidir.
- 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 tercihinine göre seçilebilir.
- İyatrojenik 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. Klomifen, gonadotropinler ya da GnRH analogları ve gonadotropinkombinasyonu ile ovülasyonun indüksiyonu, gebelik oluşma şansını yalnızca hafif derecede artırır.

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. Hainesc, J. E. Halld, R. A. Lobo, D. D. Pierroz, M. Rees. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 74(2013)391–392.
9. N. Mendoza, R. Sánchez-Borregob, M. J. Canceloc, A. Calvod, M. A. Checae, J. Cortésf, M. A. Elorriagag, T. Díazh, J. V. González, I. Letej, P. Lobok, T. Martínez-Astorquizag, A. Nietol, M. A. Olallam, E. Pérez-Camposn, R. Porqueraso, F. Queredap, A. Salamancaq, E. De La Viudac. 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 Çakım 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 Turkish 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.

MENOPOZAL ve POSTMENOPOZAL HASTA YÖNETİMİ

Giriş

Menopoz, over aktivitesinin ve menstrüasyon 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 menopoz girme yaşının 47-49 olduğu bildirilmektedir. 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 alarak geliştirilen STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) evreleme sistemi reproduktif yıllardan menopozu kadar reproduktif yaşlanmayı tanımlayan ve altın standart olarak kabul edilen bir sistemdir. Bu evrelemeye göre erişkin kadın yaşamı üç geniş döneme bölünmüştür: Reproduktif (erken, pik, geç), menopoz geçiş evresi (erken, geç) ve postmenopoz (erken, geç). Perimenopoz “klimakterik” olarak da isimlendirilir. Bazı kaynaklarda menopoz yerine postmenopoz ifadesi kullanılır.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Menopozu 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 (Vulva vajina atrofisi + üriner disfonksiyon)
- IV. Kemik kaybı

I. Vazomotor semptomlar (sıcak basması, terleme): Perimenopoz ve menopozun ana semptomudur. Menopozu 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 genitoüriner 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 isimlendirilmiştir. 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, inkontinans, dizüri, noktüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar gibi üriner semptomlar vardır.

IV. Kemik kaybı: Perimenopoz döneminde başlar. Yıllık kemik mineral dansite kaybı son menstrüel 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 geçiş 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 menstrüel siklus hikayesi, menopoz semptomlarının detaylı sorgusu, semptomatik olgularda vajinal atrofinin değerlendirilmesi için pelvik muayenenin yapılmasıdır. 45 yaşın üstündeki kadınlarda, düzensiz menstrüasyonlar ile birlikte menopoz semptomları varsa daha ileri testlere gerek yoktur. FSH ölçümü tanı için şart değildir. FSH düzeyinin perimenopozun başlangıcında güvenilirliği sınırlıdır. Ancak FSH düzeyinin 30-40 mIU/mL'nin üzerinde, östradiol düzeyinin 20 pg/mL'nin altında olması menopoza işaret edebilir. Gebelik olasılığı düşünülerek serum hCG, şüpheli olgularda TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır.

40-45 yaş aralığında düzensiz menstrüasyonları olan kadınlar oligo/amenoresi 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 menstrüasyonlar açısından tam olarak değerlendirilmelidir.

Ağır veya uzayan kanama durumlarında hastalar reproduktif çağıdaki kadınlar gibi değerlendirilmeli, gebelik testi, pelvik ultrasonografi, gerekirse endometriyal biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca atipik sıcak basması ve gece terlemeleri olan hastaların karsinoid, feokromositoma veya alta yatan malignite açısından değerlendirmesi gerekebilir.

Tedavi ve 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 hormon tedavisinin kardiyovasküler risk üzerine negatif bir etkisinin olduğu, ayrıca östrojen ve progesteronun kombine verilmesinin meme kanseri rölatif riskini az da olsa arttığı gösterilmiştir. *WHI* çalışma grubunda ortalama yaş 63'tür. *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'nin erken menopoz yıllarında ileri menopoz yaşlarına göre daha güvenli olduğunu düşündürmektedir.

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 (derin ven trombozu, 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), Diabetes Mellitus, hipoparatiroidi, benign menenjiom ve auralı migrende (oral estrojen kullanılırken) dikkatli kullanılmalıdır. Uterusu olan kadınlarda östrojenin neden olacağı endometriyal hiperplaziyi 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, obezite, metabolik sendrom ve kolelitiazis 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 östrojen içeren kremlerle uygulanan vajinal östrojen tedavisi (yüksek doz) sistemik östrojen 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 östradiol 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 (Medroksiprogesteron asetat-MPA-, noretindron, nomegestrol, didrogesteron) vardır. Progesteron tedavisi östrojen alan ve uterusu olan kadınlarda ayda minimum 10-14 gün kullanılmalıdır. Mikronize progesteron dozu 200 mg/gün 10-14 gün, sürekli kombinasyon tedavisinde ise 100 mg/gün 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 intermittan 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 progesteron 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.

Testosteron, sadece progesteron ve bileşik biyoidantik hormonların vazomotor semptomlarda kullanımı ile ilgili yeterli kanıt 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 progesteronik özellikleri olan sentetik steroiddir. Uterus ve meme üzerine östrojenik etkisi yoktur. Kemik dansitesi, vazomotor ve vajinal semptomlara yararlı etkileri vardır. Kontrendikasyon bulunmayan, vazomotor semptom ve klimakterik semptomları bulunan kadınlarda HT'ne bir alternatif olabilir. Diğer menopoz hormon tedavileriyle birlikte kullanılmaz. Meme kanseri öyküsü olanlara önerilmez.

II. Bazedoksifen ile birlikte konjuge ekin östrojenler

Bazedoksifen 3. kuşak SERM'dir. Bu kombinasyon uterusu olan semptomatik postmenopozal kadınlarda VMS ve kemik kaybını önlemek amaçlı önerilmektedir. Östrojenin risklerini taşır. FDA'nın 65 yaş üstü demans riski uyarısı vardır. Ülkemizde henüz piyasaya verilmemiştir.

Hormon tedavisi alan kadınların takibi ve tedavi süresi

HT alan kadınlar genelde başlangıçta ilk 3 ay içinde ve sonrasında 6-12 ayda 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.

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 bozuklukları, anksiyete, depresif semptomlar ve artraljiyi azaltır.

I. Kemik kaybı ve kırık

Düşük doz östrojen tedavisi kemik dansitesini koruyabilmekte veya artırabilmektedir. Bazı randomize kontrollü çalışmalar standart doz östrojen tedavisinin vertebra ve vertebra dışı (sınırdan anlamlı) kırık riskini azalttığını göstermiştir. Bu etki ET ile EPT'ne 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. Diabetes 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 görülen 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 östrojen 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 başına 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 düzeltten 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 menopoz sıcak basmalarını tedavisinde etkili olduğunu gösteren RKC'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 menopoz 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 gabapentin (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 endometriyum üzerine uyarıcı etki gösterilmemiştir, ancak uzun dönem güvenlik verileri yoktur.

Karayılan Otu (Black Cohosh) ile 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.

Prematüre Over Yetmezliği

Prematüre over yetmezliği 40 yaş altındaki kadınların yaklaşık %1'ini etkiler. Genç kadınlarda kanser iyileşme hızının düzelmeye devam etmesi nedeniyle iyatrojenik menoz 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. Hormon replasmanı doğal menoz yaşına kadar (ortalama 51) sürdürülmelidir.

TEMD Önerileri

- Menopoz tanısı için 45 yaşın üstündeki kadınlarda, düzensiz mensler ile birlikte vazomotor semptomlar varsa FSH ölçümü gerekli değildir.
- Gebelik olasılığı için serum hCG, şüpheli olgularda TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır.
- Atipik sıcak basması ve gece terlemesi olan kadınlarda karsinoid, feokromositoma, alta yatan malignite unutulmamalıdır
- Menopoz semptomlarının yönetiminde en etkili tedavi menopozal hormon tedavisidir (HT)
- HT, orta ve şiddetli vazomotor semptomları olan 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.
- Uterusu olan kadınlarda kombine östrojen ve aralıklı progestasyonal ajan tedavisi (EPT), histerektomili kadınlarda sadece östrojen tedavisi kullanılır.
- Sistemik östrojen tedavisi standart veya düşük dozlarda oral ve transdermal olarak uygulanır.
- Transdermal uygulama ile tromboembolik risk daha düşüktür. Transdermal östrojen, oral kullanıma tercih edilmelidir.
- Progesteron olarak mikronize progesteron güvenli bir alternatiftir.
- WHI ve diğer bazı menopoz çalışmaları 60 yaşından önce başlanan HT tedavisinin en az 5 yıl güvenli olduğunu göstermiştir.
- HT alan hastaların tedaviye devam açısından periyodik değerlendirilmesi ve en kısa tedavi süresi hedeflenmelidir.
- HT verilemeyecek 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 semptomları için fitoöstrojenden zengin beslenme önerilir.
- Menopoz semptomlarının kontrolünde diğer bitki ve vitaminlerin kullanımı önerilmez.

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: UpToDate, Crowley WF, Barbieri RL (Ed), 2022, UpToDate, Waltham, MA.
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.

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 spermatogenezis 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 22.1. 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 değerlendirecek testler ile hipofiz MR'ı istenmelidir.

Primer yetmezlik düşünölen olgularda özellikle testis volumü 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 popölyasyonda 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 koyamaz. hCG uyarı testi ise özellikle testislerin fonksiyon görüp göremeyeceği ve tedavinin gonadotropinler ile yapılabileceğini göstermesi nedeniyle sekonder hipogonadizmde önemli yeri olan bir testtir.

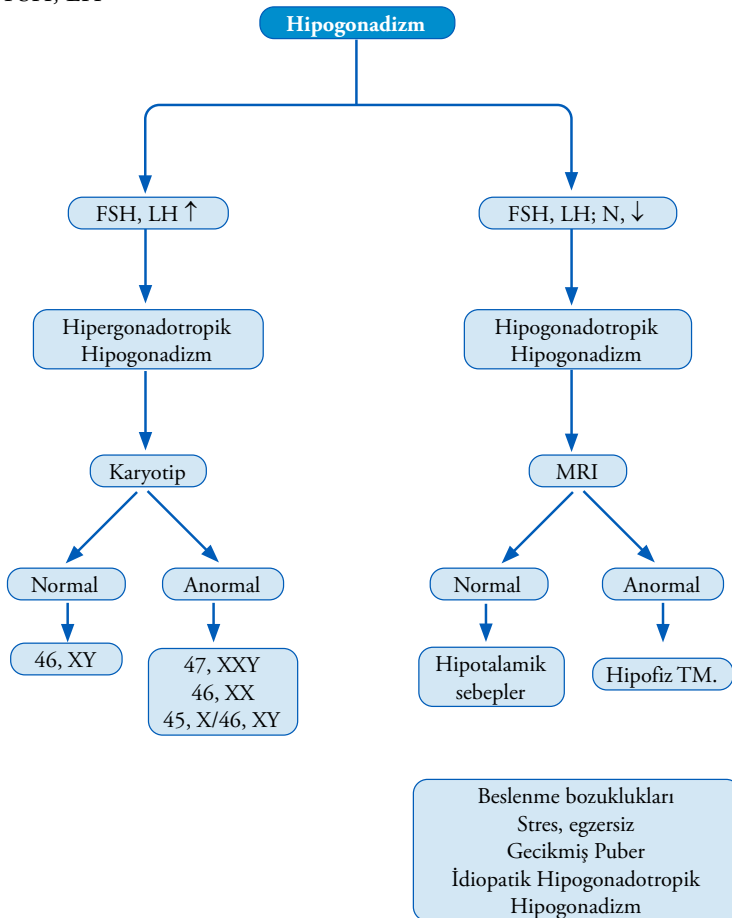
Klinefelter sendromu tanısının da periferik lökosit karyotiplemesi, sekonder hipogonadizm düşünülen hastalarda sella ve hipotalamik bölgenin magnetik rezonans görüntülemesi yapılmalıdır.

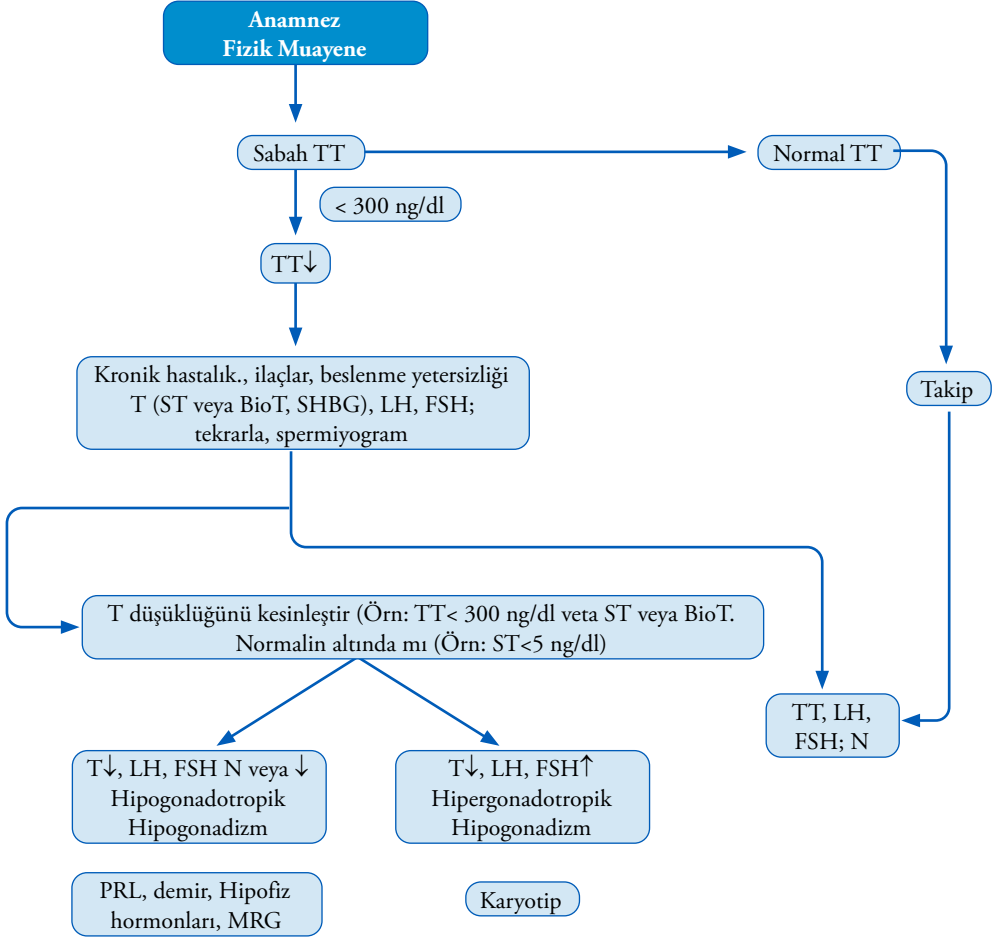
Özellikle erişkinlerde gözlenen hipogonadizmde spermioyogram ile hastanın değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

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 tanıl algoritmi

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



Algoritm 2: Androjen yetmezliği düşünülen erişkin erkekte tanimsal yaklaşım

- Total testosteron düzeyi en az 2 kez saat 11.00 den önce bakılmalıdır.
- Androjen yetmezliği araştırmaları akut veya subakut hastalık dönemlerinde yapılmalıdır.
- 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 önlünda olgular diğer taraftan libido azlığı ya da osteoporoz tabloları ile olgular görebiliriz. Bu farklı klinik görünümler 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, sağlık durumu ve davranışının iyileştirilmesi
- Virilizasyonun sağlanması ve sürdürülmesi
- Kemik dansitesinin artırılması ve osteoporozun önlenmesi
- Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak
- Fertilitiyi sağlamak olmalıdır.

Tedaviye başlar iken

Hastanın temel gereksinimleri gözden kaçırılmadan talepleri de değerlendirilerek 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,
- Fertilité sperm sayısı fertil olduğunu düşündüren değerlerden çok aşağı olduğunda da mümkündür.

- hCG ile tedavi genellikle 1000-2000 İÜ, 2-3 /hafta olarak başla, T aylık takip et-doza 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 spermatogenezini 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 oluşursa takip eden potansiyel hamilelikler için spermatogenezin devamını sağlamak için sadece hCG'e ile değiştirilmelidir.
- hCG'ye karşı antikolar oluşabilir ve tedaviye yanıtı önler.
- hLH seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Erkeklerde infertilite, azospermi ve primer hipogonadizmde fertilitte-gelecek

İnfertilite; çiftlerin yaklaşık olarak %10-15'inde görülebilen, %50 kadın, %50 erkek ilişkili faktörlerin etkili olduğu, 12 aylık düzenli cinsel birlikteliğe rağmen gebelik elde edilememesidir. Azospermi ejakülatta hiç sperm hücresi bulunamamasıdır, erkek ilişkili infertilite faktörleri arasında sperm yapım bozukluklarının en ağır formudur. Azospermi pretestiküler olarak hipotalamus ve pitüiter pitüiter gland hastalıklarından, intratestiküler veya ekstraprestiküler iletim kanallarının obstrüksiyonu ve yardımcı üreme bezlerinin disfonksiyonundan kaynaklanabilir. Endokrin sebeplerle ortaya çıkan azospermi non obstrüktif, epididim ve diğer iletim kanallarının konjenital veya edinsel hastalıkları sonucunda gelişen azospermi ise obstrüktif azospermi olarak da adlandırılmaktadır. Posttestiküler, obstrüktif azospermik hastalarda sperm yapımı çoğunlukla normaldir, mikro cerrahi veya perkütan yolla elde edilen sperm hücreleri fertilitte sağlanmasında kullanılabilir.

Primer hipogonadizm; konjenital veya edinsel testiküler hastalıklar nedeniyle gelişmektedir. Bu hastalarda izole veya kombine olarak FSH ve LH yüksek, testosteron ve inhibin b düzeyleri düşük, sperm yapımı ise yetersizdir. En sık 47 XXY/Klinefelter hastalığı gibi seks kromozom anomalileri sonucunda gelişir. Ancak kromozom analizi 46 XY normal male karyotip olan azospermik hastalarda, Y kromozom uzun kolunda sperm yapımı ve olgunlaştırılması süreçlerini yöneten azospermi faktör (AZF), AZFa, AZFb ve AZFc olarak üç gen bölgesinde mikrodelesyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu bölgelerde ortaya çıkan delesyonlar azospermi ve infertiliteye yol açabilir ve sadece AZFc delesyonu saptanan hastalarda fertilitte şansı olduğu bildirilmektedir. 46 XY Normal kromozom yapısı bulunan, mikrodelesyon saptanmayan hastalarda tanısal ve/veya terapotik testis biyopsisi yapılabilir. Elde edilen materyalin histolojik incelemesinde, hipospermatogenezis, matürasyon arresti, germ hücre aplazisi veya Sertoli only-cell sendromu tanısı konulabilir.

Geçmişte mutlak infertil olarak değerlendirilen primer hipogonadizmli hastalarda TESE veya mikro cerrahi-TESE yöntemi ile %30-60 gibi değişen oranlarda sperm elde edilebildiği, gelecekte İVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemiyle fertilitte sağlanabildiği

gösterilmiştir. Yeterli sperm bulunamayan hastalarda testiküler, mezenşimal, puliropotent veya embriyonal kök hücreler kullanılarak Leydig hücreleri ve immatür sperm hücreleri elde edilebilme çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir. Testosteron üretebilen Leydig benzeri hücrelere transformasyon kısmen başarılı olmuş, ancak germ hücreleri veya sperm öncülü hücrelerden matür spermatozoaya ilerleyen süreçte yeterli başarı sağlanamadığı bildirilmektedir. Tüm çabalara rağmen fertilitte sağlanamadığı durumlarda ise oosit veya sperm donasyonu ile çocuk sahibi olunabileceği, hastaların tercihi doğrultusunda ilgili merkezlere sevkinin sağlanması önerilmektedir.

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.

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.

ERKEKTE GEÇ BAŞLAYAN HIPOGONADİZM HASTA YÖNETİMİ

Erkeklerde geç başlayan hipogonadizmi normal pubertel gelişim ve normal sekonder seks karakterlerine sahip erkeklerin ileri yaşlarda düşük androjen düzeyleri ile birlikte yaşa bağlı morbiditeler ve genel sağlık durumu bozukluklarının eşlik ettiği klinik ve biyokimyasal bulguların bir arada olduğu bir sendromdur. Klinik önemi giderek artmakla birlikte, genel popülasyondaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yaşla birlikte total testosteron (TT) düzeyleri azalır, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin azalması ile birlikte serbest testosteron (ST) düzeyleri TT düzeylerinden daha fazla düşer.

Tanı-Klinik

Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm tanısını koyabilmek için azalmış libido, impotans, konsantrasyon bozukluğu, cinsel isteksizlik, sabah ereksiyon sıklığında azalma gibi testosteron eksikliğini gösteren semptom ve bulguların olması gerekir. Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm şüphesi olan hastaların fizik muayenelerinde vücut kıl miktarı ve dağılımı mutlaka değerlendirilmelidir. İnsülin direnci ile birlıklilik gösteren akantozis nigrikans varlığı, meme büyümesi varlığı ve derecesi, testis boyutu 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 kütlelerinde ve kuvvetinde azalma, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ miktarında özellikle abdominal yağlanmada artış olacağı için hastaların boy, kilo, VKİ ve bel çevresi ölçümleri yapılmalıdır. Erkek hipogonadizm tanısı için kullanılan tarama anketlerinin duyarlılığı yüksek iken özgüllüğü düşüktür. Özellikle "Aging Males Symptoms Scale" (AMS) anketi tanı ve testosteron replasman tedavisine (TRT) klinik yanıtı takip etmek amaçlı kullanılmaktadır.

Erkeklerde geç başlayan hipogonadizmde semptom ve klinik bulgular :

- Libido kaybı
- Ereksiyon kalitesinde azalma özellikle gece ereksiyonunda azalma
- Erektile disfonksiyon
- Depresyon, duyu-durum bozuklukları ve yorgunluk
- Kognitif fonksiyonlarda bozulma
- Kas kütle ve kuvvetinde azalma, visseral yağlanmada artış
- Vücut kıllarında azalma
- İnsülin direncine bağlı akantozis nigricans
- Metabolik bozukluklar: Obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet
- Kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz

Tanının doğrulanması için bu semptomları olan hastaların mutlaka serumda düşük testosteron düzeylerinin tespiti ile desteklenmesi gerekmektedir.

Tanı

Erken yaşta normal pubertal gelişim ve normal sekonder seks karakterleri

Azalmış sabah ereksiyonu ve seksüel düşünce, erektil disfonksiyon

İleri yaşta testosteron eksikliğini gösteren semptom ve bulgular

Laboratuvar olarak serum androjen düzeylerinde düşüklük

Laboratuvar

Hipogonadizm tanısı konabilmesi için öncelikle serum TT düzeyi ölçülmelidir. TT ölçümü için radio-immunoassay, immunometrik ölçümler ve likid kromatografi-mass spektrometri (steroid ölçümü için altın standart) metodları kullanılabilir. Bu metodların hepsinin birbirine üstünlükleri ve dezavantajları bulunmaktadır. Endokrin klavuzları, bu yöntemlerden herhangi birinin kullanılabilceğini ve TT ölçümlerinin iki ayrı sabah 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. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sertifikalı güvenilir laboratuvarlarda sağlıklı non-obez bireylerde TT'un alt sınırı 264 ng/dL (9.2 nmol/L) olarak tespit edilmiştir. Hipogonadizm semptomları olan yaşlı erkeklerde TT düzeyleri belirgin olarak diagnostik değilse ($200\text{ to }400\text{ ng/dL}$) veya SHBG düzeylerini etkileyen obezite gibi durumlar varsa ST ölçümleri yapılmalıdır. ST ölçümü güvenilir metodlar (equilibrium dialysis gibi) ile yapılması gerekmektedir. Alternatif olarak TT, SHBG ve albümin kullanılarak Vermeulen formülü ile (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) ST hesaplanabilir. Hesaplanan ST ölçümü 225 pmol/L (6.5 ng/dl) altında ve beraberinde en az bir tane geç ortaya çıkan hipogonadizm bulguları eşlik ediyorsa replasman tedavisi için kuvvetli bir kanıt olabilir. Yaşlı erkekler için normal TT sınır düzeyleri belirlenmediğinden genç erkekler için normal kabul edilen TT ortalama değerinden 2 standart deviasyon sapa geç başlayan hipogonadizm için kullanılabilir (TT için 319 ng/dl , ST 6.5 ng/dl , bioavailable T için 110 ng/dl). Primer ve sekonder hipogonadizm ayrımının yapılabilmesi için serum LH düzeyi bakılmalıdır. Bu testler akut hastalık ya da TT ölçümlerini etkileyecek ilaçların kullanıldığı durumlarda yapılamamalıdır.

Ayırıcı Tanı

Erkekte geç başlayan hipogonadizm tanısını koyarken ölçülen serum TT düzeyi düşüklüğüne geçici olarak pek çok akut hastalıkta da rastlanıldığı için mutlaka dikkatli klinik inceleme yapılmalı 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 erkekte geç başlayan hipogonadizm için risk faktörleri olabilecek kronik hastalıklar olduğundan bu durumların varlığı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Vitamin D eksikliği de hipogonadizm patogenezinde 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. Anti-inflamatuvar tedavide yaygın olarak kullanılan glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımlarında hipogonadizm görülmektedir. Morfin ve ayrıca statinlerin de TT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Tedavi ve Takip

Serum androjen düzeyleri düşük saptanan ve hipogonadizm semptom, bulguları olan 65 yaş üzeri erkeklerde T tedavisinin hastaya getireceği potansiyel yarar ve riskler gözetilerek tedavi planlanması yapılmalıdır. T tedavisi alan geç başlayan hipogonadizm hastalarında seksüel fonksiyonlarda iyileşme, yürüme mesafesinde, duygu-durum, depresif semptomlarda iyileşme gösterilmiştir. Anemisi olan hastalarda T tedavisinin plaseboya göre >1 gr/dl hemoglobin artışı sağladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, T tedavisinin trabeküler kemikte belirgin olmak üzere kemik mineral dansitesini (KMD) artırdığını göstermektedir. TRT aynı zaman da kas kütle ve kuvvetini artırarak da düşme riskini azaltıp fraktür riskini minimize eder. TRT ile vücut kompozisyonu düzelir. Vücut yağ miktarı azalır. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinde iyileşme tespit edilmiştir.

Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm yönetiminde iki tür müdahale olabilir. Bunlardan birincisi fizik aktivite ve kilo vermeye yönelik yaşam tarzı değişikliği diğeri ise medikal tedavidir. Tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve obezitesi olan hipogonadizmli hastalara mutlaka yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Tedavinin gerekliliği hipogonadizmin tipine ve fertilitite ihtiyacına göre planlanmalıdır. Erkeklerde geç başlayan hipogonadizm medikal tedavisini planlarken problem primer testiküler yetersizliğe bağlı ise testiküler hasar geri döndürülemeyeceği için sadece testosteron yerine koyma tedavisi önerilir. Sekonder hipogonadotropik hipogonadizm 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 bloke ederek özellikle obezite ilişkili HH olan erkeklerde testosteron düzeyini artırıcı ve endojen testosteron düzeyini koruyucu etkisi ile hem testiküler volumunu hem de spermatogenezi artırır. Fertilitite gerekmediği zaman tedavide TRT önerilmektedir.

Tedavide kullanılan ilaçlar

Gonadotropin releasing (salgılatıcı) hormon ve Kiss1 analogları

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları puberte indükleyici ve fertilitite sağlanması amacıyla hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Fakat geç başlayan hipogonadizm 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 uyarıcı bir etkisi vardır.

Gonadotropin

Fertilitite isteyen hipogonadizm hastalarının tedavisinde tercih edilir (hCG ve FSH). Kanıtlar hipogonadotropik hipogonadizmde hastaların yarısında fertilitite sağlanabilmiştir.

Anti-östrojenler

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), farklı östrojen hedef dokularına karşı hem agonist hem de antagonist etkinlikleri olabilen ajanlardır. Gonadotropin salınımını regüle eden hipotalama-hipofizer 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 patogeneze rol oynadığı obezitesi ve metabolik sendromu olan hastalarda tercih edilmelidir.

Testosteron Replasman Tedavisi (TRT)

TRT 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. Diş etine günde iki defa uygulanır. Uygulama bölgesinde irritasyon, inflamasyon, gingivitis oluşabilir.

Transdermal testosteron preparatları

Transdermal uygulamanın yapışkan skoratal deri yamaları, jel, solüsyon uygulamaları şeklinde çeşitleri vardır. İstenilen zamanda çıkarılabilir ve doz titrasyonu kolaydır. Başlangıç dozu %1 veya %2 hidroalkolik renksiz T jel is 5 g/gün şeklindedir. Dezavantajı partnere geçme olasılığı ve ciltte yaratabileceği irritasyondur.

Enjekteable testosteron preparatları

Yağda depolanan 17β -hidroksil esterleri formu enjekteable uygulanan şeklidir. Oldukça etkili bir testosteron düzeyi 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 inmesidir. Özellikle yaşlı hastalarda polisitemi gibi yan etkilere neden olabilir. T-undecanoate (TU) isimli yeni uzun salınımlı enjekteable T preparatı ile bu problemler çok daha az sıklıktadır.

Pellet implantı testostereone preparatları

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

Testosteron replasman tedavisinin takibi ve riskleri:

- TRT alan hastanın önce 3-6 aylık aralıklarla daha sonra yıllık takibi önerilir. Her vizitte dijital rektal muayeneyi içeren klinik ve androlojik değerlendirme yapılmalıdır.
- Hedef T düzeyinin sağlıklı erişkinlerde TT düzeylerinin normal aralığının ortasında tutulması önerilmektedir. Fakat bu düzey yaşlı erkeklerde testosteron klirensinin %20 azalmasıyla karakterize olması nedeniyle 200 veya 300 ng/dl'dir.
- Testosteron tedavisinin yaşlı hastalarda eritropoeze olan etkisi daha duyarlıdır. Hematokrit için 3-6 ayda bir ve sonrasında yıllık takip yapılmalıdır. Eritrositöz yaşlılarda inme ve trombo-embolik olayları artırmaktadır. Hematokrit değeri >54 olduğunda T tedavisi kesilmelidir.

- Osteoporozu olan hipogonadal erkeklerde TRT 1-2 yıl sonra KMD değerlendirilmelidir.
- TRT ve Prostat: TRT tedavisi ile prostat kanser riski ilişkisini gösteren uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalar yeterli değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda TT düzeyi ile prostat kanseri riski arasında güçlü ilişki gösterilememiştir. Ancak prostat kanser biyolojisinde androjen reseptör sinyalizasyonunun önemi bilindiğinden metastatik prostat kanseri ve meme kanserinde TRT önerilmemektedir.
 - 55-69 yaş erkeklerde ve 40-69 yaş prostat kanseri riski yüksek olan erkeklerde rektal muayene ve serum PSA ölçümleri tedavinin başında yapılmalıdır. Daha sonra prostat kanser tarama klavuzuna göre davranılır.
 - TRT tedavisi başlangıcından 12 ay içinde serum PSA da >1.4 ng/ml artış olduğunda veya herhangi bir zamanda >4 ng/ml olduğunda, rektal muayenede anormallik varsa alt üriner obstrüksiyon semptomları kötüleşiyorsa üroloji konsültasyonu yapılmalıdır.
- TRT tedavi edilmemiş obstruktif uyku apnesi olan, ciddi KKY olan hastalarda kötüleşmeye neden olabilir.
- Kardiovasküler (KV) risk:

TRT tedavisi ile kardiovasküler risk açısından literatürde çelişkili çalışmalar vardır. Daha önceleri yapılan metaanalizlerde TRT'nin kardiovasküler etkileri için relatif risk (RR) azalması 0.91 olup kardiovasküler mortalite üzerine anlamlı etki tespit edilememesine rağmen, " Testosterone in Older Men with Sarcopenia" çalışması KV yan etki nedeniyle erken durdurulmuştur. 55.593 erkeğin katıldığı retrospektif kohort bir çalışmada testosteron başlandıktan sonraki 3 ayda artmış miyokard enfarktüsü saptanmıştır. Özellikle 65 yaş üzeri erkeklerde belirgin olup, RR 2.19 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmaların ışığında FDA, erkekte geç başlayan hipogonadizmde TRT'nin kontrollü uzun dönem KV sonuçları içeren çalışmaları olmadığını öne süren görüşünü bildirdi. Bunun güvenlik bilgisi olarak testosteron preparatlarına ilave edilmesi istendi. The European Medicines Agency (EMA) ise hipogonadal erkeklerde TRT ile koroner kalp hastalıkları arasında artmış risk için yeterli kanıt olmadığını bildirmiştir. Bu hastaların heterojen bir hasta gurubunu oluşturmaları, kullanılan ilaçların çok farklı formülasyonlar içermesi, farklı yollarla uygulanabilirliği ve tedavi öncesinde hastaların yeterli düzeyde değerlendirilememesi nedeniyle daha büyük kapsamlı, prospektif ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

TRT'nin riskli olduğu durumlar:

Çok yüksek risk

- İnvaziv ileri evre prostat kanseri öyküsü olanlar
- Erkekte meme kanseri

Orta-yüksek risk

- Prostat nodül veya indurasyonu
- Benign prostat hiperplazisi nedeniyle ciddi alt üriner sistem semptomu bulunanlar AUA/IPSS >19
- PSA >4 ng /dL veya >3 ng/dL olup prostat kanseri riski yüksek etnik kökene mensup olanlar
- NYHA Evre IV ciddi kalp yetmezliği olan hastalar
- Ciddi uyku apne sendromu
- Başlangıçta Hematokrit $>48-50$ olanlar
- İnfertilite tedavisi alan veya yakın zamanda çocuk sahibi olmayı planlayanlar
- Trombofilik öyküsü olanlar
- Son 6 ay içerisinde akut kardiovasküler olay, inme öyküsü olan hastalar

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 “Aging Males Symptoms” Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male* 2012;15:253–7.
3. Brunton SA, Sadosky R. Late onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. *J FamPract* 2010;59:1–8.
4. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1715-1744.
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 Study Group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:77–85.
8. Kara E, Celik O, Kadioglu A, Kadioglu P. Late-Onset Hypogonadism in Male Patients Over 60 Years of Age with Metabolic Syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013, 17:22-7
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. Huhtaniemi I & Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Urology* 2011; 8: 335–344.
12. 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.
13. 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.
14. 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-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:602–12.
15. Snyder P. Testosterone treatment of late-onset hypogonadism - benefits and risks. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Mar 10. doi: 10.1007/s11154-022-09712-1
16. Rodrigues Dos Santos M, Bhasin S. Benefits and Risks of Testosterone Treatment in Men with Age-Related Decline in Testosterone. *Annu Rev Med*. 2021 Jan 27;72:75-91. doi: 10.1146/annurev-med-050219-034711.

OBEZİTE İLİŞKİLİ TESTOSTERON DÜŞÜKLÜĞÜ VE HIPOGONADİZM

Obezite ve obezite ilişkili kronik hastalıklar global bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. **Male Obesity related Secondary Hypogonadism (MOSH)** önemli bir klinik sorun olarak her gün artan sıklıkta tanımlanmakta ve sekonder hipogonadizmin en sık sebebi olarak değerlendirilmektedir. Yapılan araştırmalarda bu oran %40-58 oranında bildirilmekte ve ilerleyen yaşla birlikte oran giderek artmaktadır. Erken adölesan dönemde beden kitle indeksi yüksek çocuklarda bile testosteron düzeylerinin düşük bulunduğu bildirilmektedir. Obezite ilişkili hipogonadizmin gelişmesinde; adiposite artışı ile birlikte leptin düzeylerinin artması, insülin direnci gelişmesi, yağ dokusunda artan aromataz aktivitesi sonucunda testosteronun östrojene daha fazla dönüştürülmesi ve artan östrojenin hipotalamo hipofizer aksı daha fazla baskılamasının rolü olduğu düşünülmektedir. Testosteron düzeylerinin azalması ile birlikte mezenkimal kök hücrelerin miyosit yerine adiposite transformasyonun hızlandığı öne sürülmektedir.

Obezite ilişkili testosteron düşüklüğü; ölçülen testosteron düzeylerinin düşük olmasına karşın, hipogonadizm semptom ve bulgularının olmamasıdır. Buna karşın obezite ilişkili hipogonadizm ise testosteron düşüklüğü ile birlikte klasik hipogonadizm semptom ve bulgularının olduğu, ayrıca sperm yapımının da bozulabildiği daha ağır bir tablodur. Bu nedenle obez hastalar sadece laboratuvar ölçümlerine dayalı olarak hipogonadizm olarak değerlendirilmemeli, semptom ve bulgular açısından ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hipogonadizm hastalarında görülebilen spesifik veya non spesifik semptom ve bulgular bir önceki bölümde ayrıntılı olarak verilmiştir (Bkz. Geç Başlangıçlı Hipogonadizm)

Obezite ve hipogonadizm iç içe geçen iki klinik tablodur ve birbirini sürekli büyüten bir kısır döngü oluşturmaktadır. Obezite tek başına hipogonadizme yol açarken, hipogonadizm ise obeziteyi daha da arttırmaktadır. Obezite ilişkili hipogonadizm fonksiyonel bir hipogonadizm tipidir ve altta yatan sebep düzeltildiğinde ortadan kalkabilmektedir. Organik hipogonadizm ise çoğunlukla primer veya sekonder endokrin akslarda ortaya çıkan bir testosteron düşüklüğü durumudur ve obeziteye yol açabilen sekonder durumların başında gelmektedir. Bu nedenle obez bir hastada testosteron düşüklüğü ile karşılaşıldığında en önemli adım etiyolojik faktörü ortaya çıkarmaktır. FSH, LH, Prolaktin, total ve serbest testosteron düzeyleri ölçülerek, hipogonadizm tipi belirlenmeye çalışılmalıdır. Hipergonadotropik hipogonadizm, hipogonadotropik hipogonadizm ve obezite ilişkili testosteron düşüklüğü ayırıcı tanısının yapılması tedavi çabalarının da ilk ve en önemli adımdır. Erkeklerde obezite ilişkili hipogonadizmi tanımlayıcı kriterler şu şekilde özetlenebilir:

1. Bel çevresi >102 cm ve/veya BKİ ≥ 30 kg/m² olması
2. Klinik olarak hipogonadizm semptom ve bulgularının olması
3. Biyokimyasal olarak hipogonadizmin gösterilmesi
4. Sekonder hipogonadizm; düşük veya uygunsuz olarak normal LH veya FSH
5. Fonksiyonel hipogonadizm; Diğer sebepler sistematik olarak dışlanmalıdır

Tüm hastalarda testosteron düzeyleri 08:00-11:00 saatleri arasında, aç iken ölçülmeli ve en az iki farklı ölçümle doğrulanmalıdır. Akut hastalık durumlarında ölçüm yapılmamalıdır. Her yaş gurubuna özgü referans aralıkları farklı olmasına karşın total testosteron için 300 ng/dl'nin altında ölçümlerin düşük olduğu kabul edilmektedir. SHBG düzeyini azaltan en önemli hastalıklardan birisi obezitedir ve ölçülen testosteron düzeyi düşük olmasına karşın gerçekte hipogonadizm bulunmayabilir. Bu nedenle total testosteron 200-300 ng/dl arasında bulunan semptomatik hastalarda hipogonadizm tanısını doğrulayabilmek için serbest testosteron ölçülmeli veya hesaplanmalıdır. Serbest testosteron ölçümünün yaygın olarak yapılamaması, yüksek maliyeti, ölçüm güçlüğü ve teknik zorluklar nedeniyle hesaplanan serbest veya biyo efektif testosteron ölçümleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla; total testosteron, albümin ve SHBG ölçümleri elde edilerek [Free & Bioavailable Testosterone calculator www.issam.ch/freetesto.html](http://www.issam.ch/freetesto.html) linki üzerinden serbest veya biyo efektif testosteron düzeyleri hesaplanabilir. Ölçülen serbest testosteron 0.8-1.5 ng/dl veya hesaplanan serbest testosteron 6.5 ng/dl'nin altında ise düşük olduğu kabul edilmektedir.

Tanısı doğrulanarak hipogonadizm saptanan obez hastada tedavi aşamasında en önemli adım kilo kontrolünün sağlanmasıdır. Testosteron düzeylerinde istenen artışı elde edebilmek için artış için, diyet ve egzersiz gibi temel yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte vücut ağırlığı kaybının en az %10 ve üstünde olması hedeflenmelidir. European Male Aging Study'de <%15 kilo kaybı ile total testosteron düzeyleri artarken, kilo kaybı >%15 olduğunda serbest testosteron düzeylerinde de anlamlı artış elde edildiği bildirilmiştir. Diğer önemli bir durum ise yağsız vücut kitlesinin korunmasıdır. Sadece diyet yaparak elde edilen kilo kaybı başlıca kas kitlesi olmak üzere, yağsız vücut kitlesinin de kaybına yol açmaktadır. Bu da egzersiz yapma isteği ve egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açmaktadır. Halsizlik, yorgunluk, bitkinlik, kas gücü ve direncinde azalma ve anksiyete gibi non spesifik hipogonadizm semptomlarında yeterli iyileşme sağlanamamaktadır. Kilo kaybı ve testosteron artışı elde edilmesine karşın istenen düzeylerde etki elde edilememektedir. hipogonadizm semptom ve bulgularında anlamlı iyileşme sağlanmadığı bildirilmektedir. Etkin diyet ve egzersiz birlikte yapılarak kilo kaybı sağlandığında ise yağsız vücut kitlesi korunmakta ve kas kitlesi artmaktadır. Bu hastalarda elde edilen testosteron artışının, semptom ve bulgulara iyileşmenin daha belirgin olduğu bildirilmektedir.

Obezite ilişkili hipogonadizm fonksiyonel ve sekonder bir durumdur ve obezite kontrolü tam olarak sağlanmadan klinik iyileşme sağlanmayacağı iyi bilinmektedir. Eğer diyet ve egzersize rağmen kilo kontrolü yeterince sağlanamıyorsa ikinci basamak tedavi olarak medikal veya cerrahi yollarla obezite tedavisi hedeflenmelidir. Bir GLP1-RA olan liraglutide ile obezite tedavisinde iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Bu yolla kilo kaybı sağlanan hastalarda testosteron düzeylerinde de anlamlı artış olduğu bildirilmektedir. Diyet, egzersiz ve medikal tedavi ile başarısız olunan hastalarda bir sonraki adım, obezitenin cerrahi yollarla kontrolüdür. Yapılan çalışmalar bariyatrik cerrahi sonrası kilo kontrolü ile birlikte, obezite ilişkili testosteron düşüklüğünün düzelerbildiğini, hipogonadizm semptom ve bulgularında anlamlı iyileşmeler elde edildiğini göstermektedir. Bariyatrik cerrahi öncesinde hipogonadizmi olanlarda, cerrahi sonrasında hem obezitenin kontrolünde, hem de hipogonadizmin düzelmesi açısından daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

Diyet, egzersiz, medikal ve/veya cerrahi tedavilerle kilo kontrolü sağlanamayan veya kilo kontrolü sağlanmasına karşın testosteron düşüklüğü devam eden, hipogonadizm semptom veya bulgularında gerileme olmayan hastalarda doğrudan testosteron düzeylerini arttırıcı tedaviler

başlatılmalıdır. Seçilecek olan tedavi de temel kriter hastanın fertilitate beklentisidir. Fertilitate beklentisi ve isteği olan hastalarda, hipotalamo hipofizer aksı baskılayacağı için doğrudan testosteron preparatları seçilmemelidir. Erken ve yüksek dozda verilecek olan testosteron negatif feed back etkiyle aksta baskılanmaya, testis atrofisine ve sperm üretiminde bozulmaya yol açabilir.

Fertilitate beklentisi olan hastalarda öncelikli olarak hCG ürünleri, aromataz inhibitörleri ve selektif östrojen reseptör modülatörü ilaçlar seçilmelidir. Hipotalamo hipofizer aksı baskılamadan etki gösteren bu ilaçlarla yapılan çalışmalar, testosteron düzeylerini anlamlı olarak arttırdıklarını, fertilitate üzerine olumsuz etki yapmadan kilo kontrolüne katkıda bulduklarını göstermektedir. hCG ürünleri parenteral olarak kullanılmakta ve biraz yüksek maliyete sahiptir. Ayrıca ülkemizde sıklıkla ilaç temin güçlüğü ile karşılaşılmaktadır. Aromataz inhibitörleri bu alanda etkili olmasına ve jinekoma hastalarında ek faydalar sağlamasına karşın, osteoporoz riskini arttırabilecekleri için daha az tercih edilmektedir. Östrojen reseptörleri üzerine selektif etkili bir ajan olan klomifen sitratla yapılan çalışmalarda da testosteron düzeylerinde artış ve kilo kaybı sağlanabildiği bildirilmiştir. Ancak bu ilaçların uzun süre kullanımıyla ilgili bilgiler kısıtlıdır ve hayvan çalışmalarında genotoksik etkileri olduğundan bahsedilmektedir.

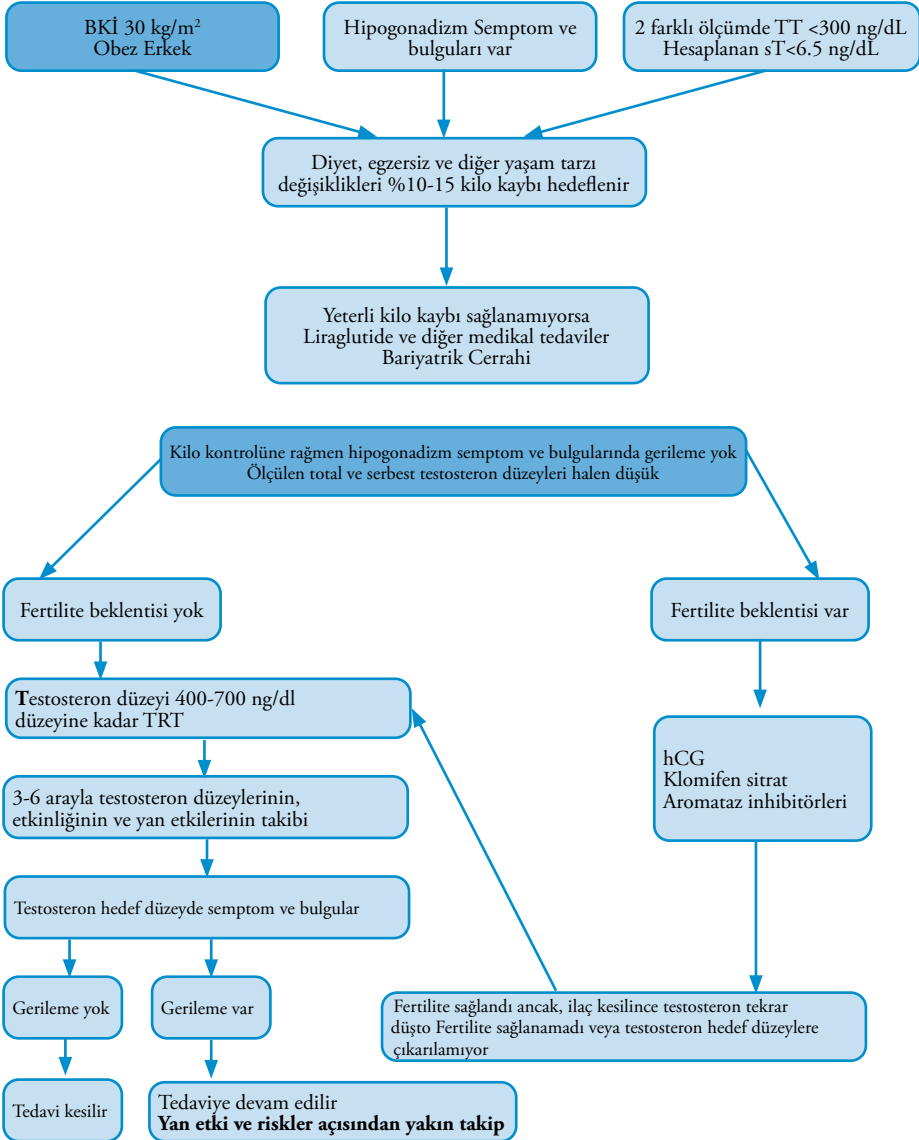
Klinik ve laboratuvar olarak obezite ilişkili hipogonadizmi doğrulanmış ve fertilitate beklentisi olmayan hastalarda ise testosteron tedavisi başlanmalıdır. Tedavi öncesinde tüm hastalar kontrendikasyonlar ve muhtemel yan etkiler açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Testosteron tedavisinin seçimi ile ilgili ayrıntılı bilgiler bir önceki bölüm olan geç başlangıçlı hipogonadizm konusunda ayrıntılı olarak verilmiştir. Seçilecek olan tedavi; hasta ile birlikte değerlendirilmeli ve ilacın elde edilebilirliği değerlendirilerek tedavinin sürekliliği sağlanmalıdır. Hastalar testosteron kullanımının beklenen yararları ve riskleri konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli ve başlangıçta hızlı etkili ve kısa etki süresine sahip ajanlar tercih edilmelidir. Eşlik eden hastalıklar ve birlikte kullanılacak ilaçlar dikkatli incelenmelidir.

Tedavide hedef normalin hafif üzerinde, orta referans aralıklarında 400-700 ng/dl testosteron düzeylerini sağlayarak suprafizyolojik dozlardan kaçınmak olmalıdır. Tedavi süresince 3-6 ay aralarla düzenli takipler yapılmalı, testosteron ölçüm sıklığı ve ölçüm zamanı seçilen tedavi biçimine uygun olarak belirlenmelidir. Testosteron tedavisinin süresi; elde edilebilecek sonuçlara, ortaya çıkabilecek yan etkilere ve klinik yanıt düzeyine bağlıdır. 6 aylık tedavi takibinde etkin testosteron düzeyleri elde edilmesine karşın, semptom ve bulgularda belirgin gerileme olmayan hastalarda tedavi kesilebilir. Parenteral testosteron undekonatin 10 yıla ulaşan sürelerde güvenle ve etkin olarak kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu hastalarda başlangıçta elde edilen kilo kaybının tedavi süresince kararlı olarak sürdürülebildiği ve yağsız vücut kitlesinin arttırılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca; organik hipogonadizmin belirgin olduğu olgularda, tedaviye ara verilmesinin veya sonlandırılmasının, elde edilen olumlu etkileri tersine çevirebildiğini ve yeniden kilo artışı ile birlikte hipogonadizm semptom ve bulgularının geri dönebileceğini göstermiştir.

Uzun süreli testosteron tedavisinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı, prostat kanser riskinde artışa yol açtığı yönündeki bilgiler, güncel çalışmalar ve meta analizler sonucunda tersine dönmektedir. Testosteron tedavisinin prostat volümü ve PSA düzeylerini arttırmasına karşın, kanser riskini belirgin olarak arttırmadığı, ancak bilinen ileri evre prostat kanser olgularında kullanılmaması gerektiği öne sürülmektedir. Yine uzun süreli testosteron tedavisinin, yağsız vücut kitlesini ve egzersiz kapasitesini arttırdığı, glukoz ve lipid metabolizmasında çok

sayıda olumlu etkileri olduğu ve bu nedenlerle kardiyovasküler mortaliteyi azaltabileceği yönünde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Ancak testosteron tedavisi verilecek hastaların seçiminde tıbbın temel prensipleri olan “**Önce zarar vermeyiniz**” ve “**Hastalık yoktur, hasta vardır**” ilkelerinden vazgeçilmemelidir.

Obezite ilişkili testosteron düşüklüğü veya hipogonadizm tanı ve tedavisini özetleyen algoritma aşağıda verilmiştir.



TEMD Önerileri

- Obez hastalar düşük bulunan tek bir testosteron ölçümlerine dayalı olarak hipogonadizm olarak değerlendirilmemeli, semptom ve bulgular açısından ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır
- Obezite ve hipogonadizm bir kısır döngü halinde birbirini büyüten iki önemli klinik durumdur
- Tüm hastalarda testosteron düzeyleri 08: 00-11: 00 saatleri arasında, aç iken ölçülmeli ve en az iki farklı ölçümle doğrulanmalı, gerektiğinde serbest testosteron ölçülmeli veya hesaplanmalıdır
- Tedavi de ilk ve en önemli adım obezitenin önlenmesi, diyet ve egzersiz gibi temel yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte, en az %10 ve üzerinde kilo kaybı sağlanmasıdır
- Diyet tedavisinin başarısız olduğu hastalarda kılavuzların önerdiği medikal ve bariyatrik cerrahi yöntemlerle öncelikle obezite tedavisi yapılmalıdır
- Buna rağmen testosteron düşük saptanan hastalarda fertilitate beklentisi yoksa seçilecek en uygun yöntemle testosteron verilebilir. Eğer fertilitate isteği varsa öncelikle klomifen sitrat, hCG ve ya lüzüm halinde hCG+hMG tedavisi seçilmelidir

Kaynaklar

1. Fernandez, C. J., Chacko, E. C., & Pappachan, J. M. (2019). Male Obesity-related Secondary Hypogonadism—Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *European Endocrinology*, 15(2), 83.
2. Corona, G., Rastrelli, G., Morelli, A., Sarchielli, E., Cipriani, S., Vignozzi, L., & Maggi, M. (2019). Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. *The world journal of men's health*, 37.
3. Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., ... & Yialamas, M. A. (2018). Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(5), 1715-1744.
4. Elliott, J., Kelly, S. E., Millar, A. C., Peterson, J., Chen, L., Johnston, A., ... & Wells, G. A. (2017). Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*, 7(11), e015284.
5. Caliber, M., & Hackett, G. (2018). Important lessons about testosterone therapy—weight loss vs. testosterone therapy for symptom resolution, classical vs. functional hypogonadism, and shortterm vs. lifelong testosterone therapy. *The Aging Male*, 1-7.
6. Yeap, B. B., & Wu, F. C. (2019). Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clinical endocrinology*, 90(1), 56-65.
7. Livingston, M., Kalansooriya, A., Hartland, A. J., Ramachandran, S., & Heald, A. (2017). Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check—A review. *International journal of clinical practice*, 71(11), e12995.

JİNEKOMASTI

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 birçok çeşitli sebebe bağlı olarak da patolojik bir zeminde gelişebilir. Jinekomasti genellikle çift taraflı olmasına rağmen tek taraflı da olabilir. Yapılan birçok 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.

Sirozluhalarda 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 yüzdeler 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 birçok çeşitli sebebe bağlı olarak da patolojik bir zeminde gelişebilir.

Tanı

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

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 birçoğunda 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 sıklıktadır 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 karsinomayı, testis büyüklüğünde ve yapısında değişiklik neoplazmı düşündürülebilir.

Hastaya jinekomastiye sebep olabilecek ilaçları alıp almadığı sorulmalıdır. Jinekomasti ile ilişkili birçok ilaç vardır (Tablo 25.1). İlacın bırakılması veya değiştirilmesi sonucu 1–2 ay sonra düzelme varsa ilaç kaynaklıdır denilebilir.

Tablo 25.1. Jinekomasti ile ilişki olduğu bildirilen ilaçların listesi.

Antiandrojenler/androjen sentez inhibitörleri	Siproteron asetat, Flutamid, Finasterid
Antimikrobiyaller	Etiyonamid, İzonyazid, Ketokonazol, Metranidazol
Antiülser ilaçlar	Simetidin, Ranitidin, Omeprazol
Kemoterapötik ilaçlar	Alkilyiciler, 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, Etreinat, 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.

- *Ayırıcı Tanı;* Jinekomastiyi en önemli olarak meme karsinomundan ayırmak gerekir. Ayrıca; birçok ilaç, adrenal karsinomlar, 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 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 fetusten 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 kendisinde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu 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 mükabil 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 25.1'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 kompansatuvar olarak LH'da artışla birlikte dir. 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 ekstrasgladüler dokularda aromatize edilecek östrojen öncüllerini üretmeye devam eder. Bunun sonucunda östrojen/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 hidrosilaz 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 androjen 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 aromatazasyonunda ciddi artma olarak bildirilmiş birkaç olgu mevcuttur. İlk olarak 8 yaşında erkek de hızlanmış büyüme ve kemik gelişimi, ciddi feminizasyon ve jinekomasti ile birlikte ekstraglanduler aromatazasyonunda 50 kat artma saptanmıştır. Bu gibi olgular idiyopatik jinekomasti olarak tanımlanmış hastaların bir kısmının aslında fazla ekstraglanduler aromataz aktivitesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Endokrin patogenezi: 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.

Laboratuvar değerlendirme

Bazal hormonal değerlendirmede T (bazen serbest T), E2, SHBG, LH, FSH, Prolaktin ve testiküler ya da ekstragonadal kanserler için tümör markerları (hCG, AFP) yer almalıdır. Cushing hastalığı, hepatik ve renal yetmezliğe yönelik uygun tetkikler istenmelidir. Serbest T ve E2 değerlendirilmesinde kullanılan immunassaylerde beklenen ölçüm doğruluğu sağlanamayabilir. Serbest T için equilibrium diyaliz yöntemi, E2 ölçümünde de sıvı kromatografi-tandem kitle spektrometri (LC/MS) yöntemi önerilmektedir.

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 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. Ancak anti-androjen tedavi dışında ilaç kullanım hikayesi, detaylı incelemeyi engellememelidir.

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. Hiçbiri jinekomastiyi tam olarak geriletmez 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 stres veya konfor bozukluğu yaşayan jinekomasti hastaları için düşünülebileceği önerilmektedir. Ancak adolesanlar için testis hacmi erişkin ölçülere ulaşana dek genellikle cerrahi önerilmiyor. Cerrahinin genişliği aşırı yağ dokusunun olup olmaması ve meme büyümesinin ciddiyetine bağlıdır.

Jinekomastide cerrahi tedavisinin potansiyel komplikasyonları; kenar düzensizlikleri, hematom ile meme başı ve areolar bölgede his kayıplarıdır.

Prostat kanseri: Prostat kanseri için androjen yoksunluk tedavisi alan hastalarda jinekomasti sık görülmektedir. Hem ilaç tedavisi ve hem de radyoterapi (RT) prostat kanseri tedavisi altındaki jinekomasti gelişimini önleme hedefinde sınırlı yararlarla sahiptir. Stratejiler RT veya farmakolojik tedavi (antiandrojenler veya aromataz inhibitörleri) içeren jinekomasti gelişimini önlemeyi amaçlamaktadır.

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.

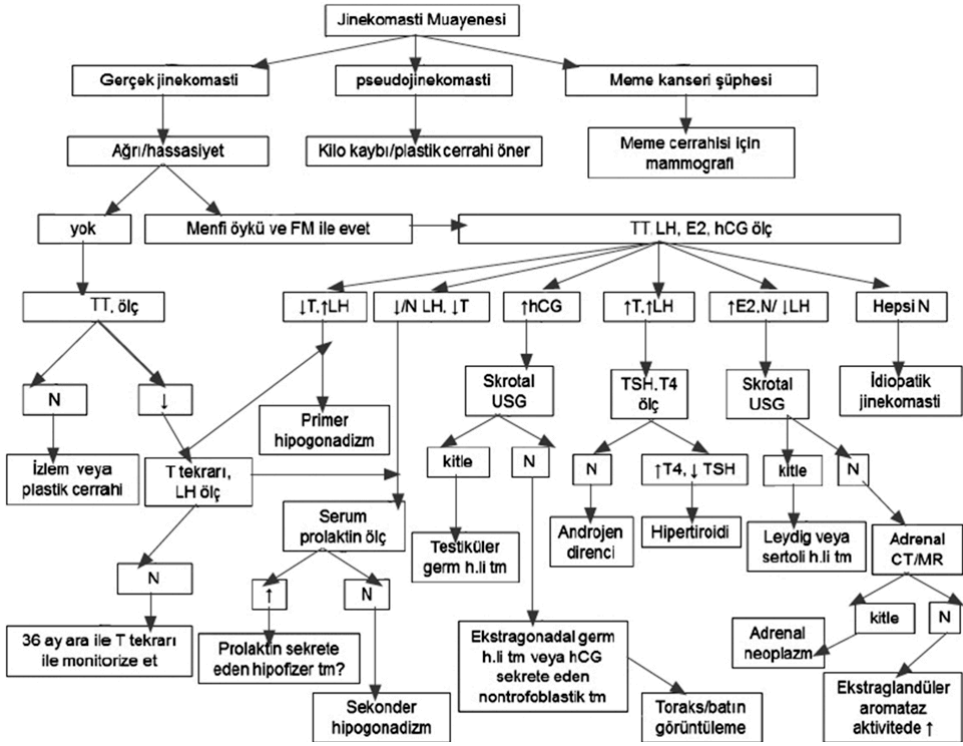
Anastrozole: Antiandrojen ilişkili jinekomastiyi önlemede tamoxifenden daha az etkilidir. Ayrıca, Anastrozolün uzun dönemde kemik metabolizması üzerine olumsuz etkileri de göz önüne alınmalıdır.

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

Tamoxifen ile RT kıyaslaması: Radikal prostatektomi sonrası yüksek doz bicalutamide (150 mg/gün) monoterapisi verilenlerde jinekomastiyi önlemede tamoksifenin kombine kullanıldığı hastalarda profilaktik RT'den daha etkili olabileceği gösterilmiştir.

Tedavi: Genel prensip; etiyojolojiye, 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



Şekil 25.1. Jinekomastiye yaklaşımda algoritma (UpToDate 2022'den değiştirilerek alınmıştır)

SİMGELER ve KISALTMALAR

↑ Artış

↓ Azalış

17-0H P: 17 hidroksi progesteron

DHEA-S Dihidroepiandrosteron sülfat

E1 Östron

EMB Erkek meme büyümesi

GnRH Gonadotropin salgılatıcı hormon

HH Hipogonadotropik hipogonadizm

N Normal

SHBG Seks hormon bağlayıcı globulin

TT Total Testosteron

TSH Tiroid Stimulan Hormon

β-hCG Beta human koryonik gonadotropin

DHEA Dihidroepiandrosteron

DHT Dihidrotestosteron

E2 Östradiol

FSH Follikül uyarıcı hormon

hCG Human koryonik gonadotropin

LH Luteinize hormon

PRL Prolaktin

ST Serbest Testosteron

T4 Tiroksin

USG Ultrasonografi

VKİ Vücut kitle indeksi

TEMĐ Önerileri

- 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 birçoğunda 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. • Birçok 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 gynaecomastia 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, Terekeci H, et al. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia. 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, LV, 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 gynaecomastia. *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 gynaecomastia 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 gynaecomastia caused by antiandrogen 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 2022.
55. Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, O'Neill TW, Finn JD, Bartfai G & EMAS Group. (2012) Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol* 166, 983–991.
56. Kanakis GA. EAA clinical practice guidelines—gynecomastia evaluation and management *Andrology*, 2019, 7, 778–793.
57. Mauras N, Bishop K, Merinbaum D, Emeribe U, Agbo F & Lowe E. (2009) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 2975–297.

TESTİKÜLER ADRENAL REST TÜMÖR

Testiküler adrenal rest tümörleri (TART), adrenal steroidogenezi yer alan enzimlerden birinin kusurundan kaynaklanan konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarda testiste ortaya çıkan benign kitlelerdir. Adrenal dokuya morfolojik ve fonksiyonel benzerliklerinden dolayı, bu isimle anılmaktadır.

TART'ın bildirilen prevalansı, hasta özelliklerine (yaş, genotip, hormonal kontrol) ve tanısal yöntemeye bağlı olarak %14 ile %86 arasında değişmektedir, klasik KAH vakalarında ortalama %40 civarındadır. KAH'lı yetişkin erkek hastalarda yüksek TART insidansının aksine, kadın KAH hastalarında over adrenal rest tümörleri çok nadirdir, bu yazıda bahsedilmeyecektir.

Patofizyoloji

Önceleri adrenogonadal gelişim sırasında anormal adrenal hücrelerin testisler veya overler içinde genellikle yaşamın ilk yılında spontan gerileme gösterdiği ancak KAH'lı hastalarda, ACTH ve anjiyotensin II (ATII) gibi büyümeyi teşvik eden faktörlerin varlığında çoğalabildikleri düşünülmektedir. Ayrıca, TART'ta 11 β -hidroksilaz, 21-deoksikortikosteron ve 21-deoksikortizol gibi adrenele özgü birkaç enzim ve steroidin tanımlanması bu hipotezi güçlendirmiştir. Fakat son zamanlarda, TART'larda testiste ait birtakım özellikler ortaya konmuştur. Hem TART ve hem de testiste GATA4 ve LH reseptör ekspresyonu izlenmiştir. TART'ların hem testis hem de adrenal özellikler göstermesi, ortak öncüller olan ürogenital çıkıntı veya adrenogonadal primordium hücrelerinden kaynaklanan ve in utero zaten mevcut olan daha pluripotent steroidojenik hücrelerden ACTH, ATII, LH veya diğer olası büyümeyi teşvik eden faktörler varlığında gelişebileceği hipotezini doğurmuştur.

TART tipik olarak bilateral rete testiste bulunurlar ve seminifer tübül, kan dolaşımında mekanik obstruksiyona ve azospermiye neden olur. Uzun süreli TART varlığında kalıcı testis hasarı oluşabilir. Ayrıca klasik KAH'da artmış androjen yapımı negatif feedback ile erkeklerde hipogonadotropik hipogonadisme neden olabilir. TART genellikle adrenokortikotropik hormon (ACTH) supresyonu ile geriler ancak, uzun sürede infertiliteye neden olabilir. Tüm bu nedenlerle tanı ve tedavisi önemlidir.

TART'ların Tanısı

Radyoloji

TART, rete testis içinde santral yerleşimli olmasından dolayı, lezyon boyutu en az 2 cm olduğunda palpasyonla tespit edilebilir. Manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi (USG), milimetrik lezyonların tespit edilmesini sağlar. USG'de çoğunlukla (%83) hipoekojenik lezyon olarak görünürler ve yaygın vaskülerite artışı dikkati çeker. MR görüntülemesinde T1 ağırlıklı görüntülerde izo-hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens lezyon olarak izlenirler.

Patoloji

TART'lar makroskopik olarak; sert, sarı-krem renkte, yuvarlak-oval veya multilobüler şekilli ve çevre normal testis dokusundan keskin bir şekilde ayrılırlar. TART ve Leydig hücre tümörleri (LHT) histolojik olarak benzemesi nedeniyle ayırıcı tanı önemlidir. TART'lar genellikle bilateral-dir (%80), LHT'nin sadece %3'ü bilateraldir. LHT'nin %25-40'ında bulunabilen Reinke kristalleri TART vakalarında yoktur. TART vakalarında malignite tanımlanmamıştır, ancak LHT'de %10 oranında izlenebilir. TART tipik olarak rete testis içine yerleşirler. Unutulmamalıdır ki KAH'lı hastalarda az sayıda da olsa LHT vakası bildirilmiştir.

Gen ekspresyonu

TART'ta ACTH ve ATII reseptör ile CYP11B1, CYP11B2, CYP21A2 ve DLK1 gibi adrenele özgü genlerin ekspresyonu saptanmıştır. Adrenogonadal gelişimde rol oynayan GATA transkripsiyon faktörlerinden GATA3 ve GATA6 ekspresyonunu TART ve adrenalde, GATA4 ekspresyonunu ise TART ve testiste bulunmuştur. Ayrıca, TART'ta LH reseptörü, INSL3 ve HSD17B3'ün testiste özgü gen ekspresyonu izlenmiştir. Özetlemek gerekirse, TART'ta hem adrenal hem de testis spesifik gen ekspresyonu bulunmuştur.

Hormonal profil

Serum LH, FSH, inhibin B ve testosteron konsantrasyonları gonadal disfonksiyonun derecesini belirlemeye yardımcı olabilir. FSH ve LH seviyeleri fibrozisin ilerlemesi ile yükselmeye başlar. Ancak, KAH hastalarında östron ve östradiol aromataz olan yüksek adrenal androjenler nedeniyle gonadotropinler baskılanabilir. Bu nedenle FSH ve LH'nin sınırlı değere sahip olduğu bilinmelidir. Testosteron seviyeleri genellikle normaldir veya hafif düşüktür. İnhibin B, sertoli hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi için iyi bir belirteçtir.

Hormonal kontrol ile TART varlığı arasındaki ilişki

TART'lı KAH hastalarının %58'inde yetersiz hormonal kontrol rapor bildirilmiştir. Bu hastalarda yüksek serum ACTH, 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion konsantrasyonları saptanmıştır.

Bununla birlikte, iyi hormonal kontrol sağlanan hastalarda da TART tanımlanmış olması ve TART hacminin herhangi bir hormonal kontrol belirteci ve glukokortikoid dozu ile ilişkili olması, TART'ın patogenezinde kötü hormonal kontrolün yanı sıra bilinmeyen diğer faktörlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir.

Uzun dönem sonuçlar

TART'lar benign lezyonlardır ve bu nedenle erken bir dönemde bunların cerrahi eksizyonuna gerek yoktur. Ancak bu tümörlerin rete testis yerleşimi, seminifer tübüllerde obstrüksiyona neden olarak obstrüktif azospermiye, peritübüler fibrozis ve tübüller hyalinizasyon ile çevre testis dokusunda geri dönüşümsüz hasara yol açabilir. Uzun süreli TART'lar testis parankiminin basısına bağlı olarak şiddetli ağrıya neden olabilir.

TART tedavisi

Claahsen-van der Grinten ve ark önerdiği TART sınıflandırması (Şekil 26.1), hangi tedavi seçeneğinin yararlı olduğuna karar vermede yardımcı olabilir. Yoğunlaştırılmış glukokortikoid tedavisi, TART evre 2 ve 3 hastalarda ACTH sekresyonunu baskılayarak tümör boyutunun küçülmesini ve böylece testis fonksiyonunun iyileşmesini sağlayabilir. Ancak, glukokortikoid dozu azaltıldıktan sonra tekrar tümör büyümesi saptanabilir. TART tedavisinde hidrokortizon, deksametazon ve prednizon kullanımı bildirilmiştir. Fakatyoğunlaştırılmış glukokortikoid tedavi stratejisi, dozu yada preparat seçimi ile ilgili prospektif çalışma yoktur. Bazı çalışmalarda ise yoğunlaştırılmış glukokortikoid tedavisinin başarısız olduğu ve uzun süreli deksametazon tedavisi sonrasında hipertansiyon, kilo alımı ve cushingoid bulgular gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Gelecekte yavaş salınımlı hidrokortizon veya selektif ACTH inhibitörleri, daha düşük yan etki profili ile ACTH'yi daha etkili bir şekilde baskılamaya yardımcı olabilir. Ayrıca, ATII tümör büyümesini uyurabileceğinden, mineralokortikoid tedavisinin optimize edilmesi gerekir.

Evre 4 TART hastalarında fibrozis nedeniyle, glukokortikoid dozunun artırılması muhtemelen tümör boyutunu küçültmede etkili olmayacaktır. TART'lar bening karakterli olsada, daha fazla testis hasarını önlemek için glukokortikoidlere yanıt vermeyen hastalarda testis koruyucu cerrahi önerilebilir.

Evre 5 gonadal disfonksiyonu olan TART hastalarında peritübüler fibrozis ve tübüler hyalinizasyon çevredeki normal testis dokusunda geri dönüşümsüz hasara neden olur ve bu nedenle bu evrede cerrahi önerilmez. Esasen bu evrede, ameliyat için tek endikasyon, TART'ın neden olduğu ağrının giderilmesidir.

Gonadal disfonksiyon belirtileri uzun süredir devam eden TART olgularında testis koruyucu cerrahi düşünülecekse öncelikle testis biyopsisi ile çevredeki normal testis dokusunun kalitesinin değerlendirilmesi önerilir. Bununla birlikte, testis biyopsisinin sadece testisin sınırlı bir alanı hakkında bilgi verdiğini unutmamak gerekir.

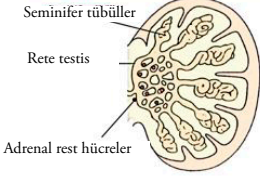
Medikal veya cerrahi tedavi öncesi hastaya TART'ın fertilité üzerindeki olumsuz etkileri hakkında bilgi verilmeli ve sperm kriyoprezervasyonu tavsiye edilmelidir.

TART'ların önlenmesi ve takip

Yakın klinik ve laboratuvar gözlem ve optimal replasman tedavisi KAH hastalarının yönetiminin temel prensipleridir. Yetersiz tedavi ve kötü kontrollü hastalık durumunda TART gelişim süreci hızlanabilir. Potansiyel infertilite riski nedeniyle hastalar tedaviye uyumun sağlanması konusunda teşvik edilmelidir. TART çok genç KAH hastalarında da ortaya çıkabileceğinden 8 yaşından itibaren skrotal USG ile yıllık tarama önerilir.

Evre 1

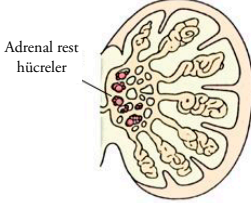
Rete testis içinde adrenal rest hücreleri

**Evre 1**

Bu evre, ultrasonografi ile saptanamayan, rete testis içinde adrenal rest hücrelerinin varlığı ile tanımlanabilir. Normalde bu hücreler muhtemelen in utero veya yaşamın ilk yıllarında geriler.

Evre 2

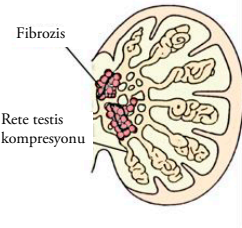
Adrenal rest hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisi

**Evre 2**

Bu evrede adrenal rest hücreleri, bir veya daha fazla küçük hipokojenik lezyon olarak ultrasonla görülebilir hale gelebilir.

Evre 3

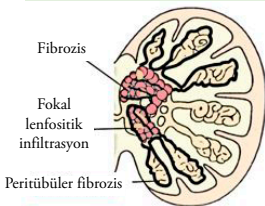
Adrenal rest hücrelerinin büyümesi ile rete testisin kompresyonu

**Evre 3**

Adrenal rest hücrelerinin daha fazla büyümesi, rete testisi sıkıştırarak ve seminifer tübüllerin tıkanması nedeniyle oligo veya ezospermi gelişecektir. Azalmış inhibin B ve artmış FSH ve LH seviyeleri gibi gonadal disfonksiyon belirtileri olabilir. Bu aşamada tümör boyutu, yüksek doz glukokortikoidlerle azaltılabilir.

Evre 4

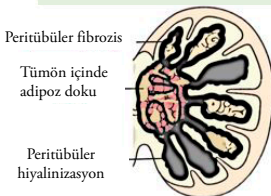
Fibrozis gelişimi ve fokal lenfositik infiltrasyon

**Evre 4**

Adrenal rest hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisi, tümör içinde fibroze ve fokal lenfositik infiltrasyona yol açabilir. Rete testis içindeki birkaç küçük tümör birleşerek testis dokusundan fibröz ipliklerle ayrılmış tek bir lobüle yapı oluşturacaktır. Bu aşamada, yüksek doz glukokortikoidler tümör boyutunu küçültmede artık etkili değildir. Ayrıca, çevredeki testis dokusunda peritübüler fibroz bulunabilir ve bu da erken testis hasarını gösterir.

Evre 5

Testis parankiminde irreversibl hasar

**Evre 5**

Seminifer tübüllerin kronik obstrüksiyonu, testiste geri dönüşü olmayan hasar ve çevredeki normal testiküler parankim harabiyetine yol açacaktır.

Şekil 26.1. TART sınıflandırması (Claahsen-van de Grinten ve ark.)

TEMĐ Önerileri

- TART, erkek KAH hastalarında infertilitenin en önemli nedenlerinden biridir.
- TART benign bir durumdur, ancak ileri evre olgularda geri dönüşsüz hasara neden olabilir.
- TART prevalansı tümör saptama yöntemine bağlı olarak %14 ile %86 arasında değişmektedir.
- TART, adrenokortikal dokunun fizyolojik özelliklerine benzer ve ACTH, ATII, LH gibi uyarınlardan yüksek konsantrasyonlarında büyüyebilir.
- TART boyutu 2 cm'den küçük olduğunda palpasyonla tespit edilemeyebilir. USG, milimetrik lezyonları yüksek duyarlılıkla saptayabilir.
- İntensif glukokortikoid, TART tedavisinde ilk basamak tedavi yöntemidir.
- Seçilmiş olgularda orşiektomi yerine testis koruyucu cerrahi düşünülebilir, ancak öncelikle biyopsi ile çevre testis parankiminin kalitesini değerlendirmek gereklidir.
- TART'ın önlenmesinde temel prensip optimal replasman tedavisidir.
- KAH'lı erkek hastalar TART gelişimi açısından 8 yaşından itibaren yıllık skrotal USG ile takip edilmelidirler.
- Pubertal ve erişkin hastalarda semen analizi ve sperm kriyoprezervasyon önerilmektedir.

Kaynaklar

1. S. Naouar, S. Braïek, R. El Kamel, Testicular tumors of adrenogenital syndrome: From physiopathology to therapy, *Presse Med.* 46 (2017) 572–578. <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2017.05.006>.
2. M. Engels, P.N. Span, A.E. Van Herwaarden, F.C.G.J. Sweep, N.M.M.L. Stikkelbroeck, H.L. Claahsen-Van Der Grinten, Testicular Adrenal Rest Tumors: Current Insights on Prevalence, Characteristics, Origin, and Treatment, *Endocr. Rev.* 40 (2019) 973–987. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00258>.
3. H.L. Claahsen-van der Grinten, B.J. Otten, M.M.L. Stikkelbroeck, F.C.G.J. Sweep, A.R.M.M. Hermus, Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 23 (2009) 209–220. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2008.09.007>.
4. M.A. Rich, M.A. Keating, H.S. Levin, K. Robert, Tumors of the adrenogenital syndrome: an aggressive conservative approach., *J. Urol.* 160 (1998) 1838–1841. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62429-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62429-7).
5. M. Engels, P.N. Span, R.T. Mitchell, J.J.T.M. Heuvel, M.A. Marijnissen-van Zanten, A.E. van Herwaarden, C.A. Hulsbergen-van de Kaa, E. Oosterwijk, N.M. Stikkelbroeck, L.B. Smith, F.C.G.J. Sweep, H.L. Claahsen-van der Grinten, GATA transcription factors in testicular adrenal rest tumours, *Endocr. Connect.* 6 (2017) 866–875. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0215>.
6. E.E.J.W. Smeets, P.N. Span, A.E. Van Herwaarden, R.A. Wevers, A.R.M.M. Hermus, F.C.G.J. Sweep, H.L. Claahsen-Van Der Grinten, Molecular Characterization of Testicular Adrenal Rest Tumors in Congenital Adrenal Hyperplasia: Lesions With Both Adrenocortical and Leydig Cell Features, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (2015) E524–E530. <https://doi.org/10.1210/JC.2014-2036>.
7. G.C. Schoenwolf, S.B. Bleyl, P.R. Brauer, P.H. Francis-West, Larsen's Human Embryology FIFTH EDITION, (2015). www.elsevier.com/permissions. (accessed March 30, 2022).
8. R. Yilmaz, D. Şahin, A. Aghayev, O.B. Erol, Ş. Poyrazoğlu, N. Saka, E. Yekeler, Sonography and Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Testicular Adrenal Rest Tumors, *Polish J. Radiol.* 82 (2018) 583–588. <https://doi.org/10.12659/PJR.901986>.
9. H.L. Claahsen-Van Der Grinten, B.J. Otten, F.C.G.J. Sweep, P.N. Span, H.A. Ross, E.J.H. Meuleman, A.R.M.M. Hermus, Testicular Tumors in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Show Functional Features of Adrenocortical Tissue, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (2007) 3674–3680. <https://doi.org/10.1210/JC.2007-0337>.
10. C.T. Mendes-Dos-Santos, D.L. Martins, G. Guerra-Júnior, M.T.M. Baptista, M.P. De-Mello, L.C. De Oliveira, A.M. Morcillo, S.H.V. Lemos-Marini, Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumor and Factors Associated with Its Development in Congenital Adrenal Hyperplasia, *Horm. Res. Paediatr.* 90 (2018) 161–168. <https://doi.org/10.1159/000492082>.
11. B.R. Walker, S.J. Skoog, B.H. Winslow, D.A. Canning, E.S. Tank, Testis Sparing Surgery for Steroid Unresponsive Testicular Tumors of the Adrenogenital Syndrome, *J. Urol.* 157 (1997) 1460–1463. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65023-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65023-7).
12. H.L. Claahsen-van der Grinten, A.R.M.M. Hermus, B.J. Otten, Testicular Adrenal Rest Tumours in Congenital Adrenal Hyperplasia, *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2009 20091. 2009 (2009) 1–8. <https://doi.org/10.1155/2009/624823>.

CİNSİYET DİSFORİSİ VE TRANSGENDER, TRANSEKSÜALİZM

Tanım

Cinsel kimlik bireyin kendi bedeni ve kimliğini belli bir cinsiyet içinde algılayışı, kabullenışıdir. 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 (1,2).

Cinsiyet disforisi: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V’de (DSM-V) “Gender dysphoria: cinsiyet disforisi, cinsiyetinden rahatsız olma” durumu olarak tanımlanmıştır. Bu kişiler transgender olarak adlandırılmaktadır. Bir önceki DSM-IV’de yer alan tanım ise kişinin kendisini karşı cinsle ait hissetmesi olarak açıklanmakta olan “Cinsel Kimlik Bozukluğu” (CKB) idi. Cinsel kimlik bozukluğu bir psikiyatrik tanı idi, uzun yıllar kullanıldı ancak günümüzde bu görüş değişti, durum olarak adlandırılmaktadır. Bu değişiklikteki amaç transgender kimliğin toplumda patolojik bir durum gibi algılanmasını önlemektir. Transgender kişi kendisini karşı cinsle ait olarak hisseder, toplumun kendisini böyle kabul etmesini ister. Biyolojik olarak erkek olan ama kadın olarak yaşamak isteyen transgender (E→K) ve biyolojik olarak kadın olup erkek olarak yaşamak isteyen transgender (K→E) vardır (3-6). Transseksüel kişi cinsiyet değişimi için tıbbi müdahale (hormonal ve cerrahi) tedavi isteyen transgender bireydir. Cinsiyet ve kendini ifade etmenin temel kavramları ve bunların tanımlamaları Tablo 27.1’de yer almaktadır.

Tablo 27.1. Temel kavramlar ve tanımları

Temel kavramlar	Tanımlama
Seks (Cinsiyet)	Kromozomlar, gonad, dış genital görünüm, doğumda atanan kimlik, biyolojik cinsiyet
Cinsiyet kimliği	Kendi kendini derinden hissettiği cinsiyete ait kimlik bilgisi: K, E, kararsız
Toplumsal cinsiyet	Toplumun uygun gördüğü giyim, davranış, ilişki
Cisgender	Cinsiyet kimliği ile doğumda atanan cinsiyet uyumlu
Gender dysphoria (Cinsiyet disforisi)	DSM-V’e göre biyolojik cinsiyet ile cinsiyet kimliği arasında uyumsuzluk→ şiddetli endişe, kaygı
Transgender	Cinsiyet kimliği ile doğumda belirlenen cinsiyet uyumsuz
Transgender man (Transerkek)	Biyolojik olarak kadın, K→E
Transgender woman (Transkadın)	Biyolojik olarak erkek, E→K
Transseksüel	Cinsiyet değişimi için tıbbi müdahale (hormon, cerrahi) isteyen transgender bireyler

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. Cinsiyet disforisi olan ve olmayanlar arasında hormon düzeyleri açısından fark bulunmamıştır. K→E transseksüellerde hiperandrojeniyle seyreden polikistik over sendromunun daha sık görüldüğüne dair az sayıda yayın vardır (7,8). Özetle biyolojik değerlendirmelerde cinsiyet disforisine neden olabilecek tatminkar bir sonuç elde edilmemiştir.

Sıklık

Batı dünyasında transseksüel erişkinlerde erkek: kadın oranı orijinal cinsiyetlerine göre 3:1’dir. Çocukluk döneminde puberteye kadar erkeklerde daha sık görülebilir. Puberte öncesi cinsiyet disforisi olan 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 cinsiyet disforisinin erkeklerde daha sık görülmesiyle açıklanmıştır (4). Türkiye’de CKB tanısı alan olgulara ait az sayıda yayın mevcuttur (9), sıklığı konusunda kesin veri yoktur.

Tanı ve Tedavi Süreci

Cinsiyet disforisinde tanı ve tedavi süreci psikiyatri, endokrinoloji ve cerrahi bölümlerini içine alan bir ekip çalışmasını gerektirir.

1. Tanı amaçlı değerlendirme ve 2. Psikoterapi

Cinsiyet disforisi psikiyatrik problemlerle birlikte ortaya çıkabilir bu nedenle olguların ebeveynleriyle birlikte genel ve psikososyal gelişimleri, güncel durumları psikiyatri uzmanları tarafından

değerlendirilmeli ve tanıları güncellenen DSM-V-TR (text revised) ve 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 cinsiyet disforisinin daha güvenilir değerlendirilebileceği yönündedir, bu nedenle hormon tedavisi en erken 16 yaşından büyük adölesanlara başlanabilir. Tedavi öncesi bireye hormon tedavisinin geri dönebilir 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 (10).

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 kullanılabilir.

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 değerlendirilmelidirler.

Bireylerde endojen seks hormonlarının azalmasına bağlı veya karşı cinsin hormonunu kullanmakla ortaya çıkabilecek durumlar gözden geçirilmelidir (Tablo 27.2). Hormon tedavisinde transseksüel bireyde hedeflenen hormon düzeyleri o cinse ait normal fizyolojik düzeylerdir.

Tablo 27.2. 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 27.3) (11). Oral tabletleri karaciğerde metabolize olmaları ve hepatotoksisite riski nedeniyle yakın takip gerektirdiğinden diğer tedavi seçenekleri uygulanmadığında tercih edilebilir (5). Erkeklerdeki normal testosteron düzeyine (320-1000 ng/dl) ulaşmak amacıyla parenteral veya transdermal preparatlar kullanılabilir. Androgen tedavisi hipogonad erkeklerde bilindiği gibi kas kütlesini artırır, yağ dokusunu azaltır, yüzde kılınma artar, akne, erkek tipi saç dökülmesi ve libido artışı ortaya çıkar. K→E transseksüel bireylerde ise kliteromegali, fertilitede azalma, seste kalınlaşma ortaya çıkar ve mensesler kesilir. Eğer mensesler kesilmezse testosteronun yanına progesterin 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 (11-14).

Tablo 27.3. K→E Transseksüellerde androgen tedavisi

İM enjeksiyon	Testosterone enanthate, cypionate, veya propionate	100-200 mg 2 haftada bir
İM enjeksiyon	Testosterone undecanoate	Başlangıçta 1000 mg, 6 hf sonra ve her 12 haftada bir
SC	Testosterone enanthate veya cypionate	İM dozun %50'si
Transdermal	Testosterone gel %1.6 Testosterone peç	50-100 mg/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 27.4) (11). Yaşlı E→K transseksüel olgularda transdermal veya parenteral tedavi önerilir.

Tablo 27.4. E→K Transseksüellerde hormon tedavisi

Estrojen	Oral: Estradiol	2-6mg/gün
	Transdermal: Estradiol peç	0.025-0.2 mg/gün 3-5 günde bir değiştirmeli
	Parenteral: estradiol valerate, cypionate	5-30mg, İM, 2hf da bir 2-10mg, İM, her hafta
Anti-androjenler	Spironolakton	100-300 mg/gün
	Cyproterone acetate	25-50 mg/gün
GnRH agonist	Leuprolide acetate Buserelin/Goserelin acetate	3.75 m, SC, ayda 1 11.25mg, SC, 3 ayda bir

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 (100-200 pg/ml). Serum testosteron düzeyleri ise kadın düzeylerinde olmalıdır (<50 ng/dl) ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla ölçülmesi önerilmektedir (11,14).

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 (11). Transdermal veya düşük doz estradiol ile antiandrogenlerin kombine verilmesi etkin olduğu kadar daha az yan etkilere sahiptir (12-14). Genetik olarak tromboza yatkın olan ailelerde hormon tedavisi öncesi veya tedavi sürecinde trombofilik nedenleri araştırılmalıdır. Tedavi sürecinde D-dimer takibi önerilmemektedir. Hormon tedavisinde relatif

kontrendikasyonu olan durumlar örneğin sigara, diyabet 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 immün yetmezlik sendromu, bağımlılık yapan madde kullanımı gibi nedenler gözlenmiştir (13).

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 27.5,6).

Tablo 27.5. 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 100-200 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 27.6. 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. İdeal testosteron düzeyi 320-100ng/dl.
 - 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 artırarak 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 yapılan kadar uterin kama 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.

TEMD Önerileri

- Cinsiyet disforisi cinsiyetinden rahatsız olma durumudur.
- Transgender kişi kendisini karşı cinsle ait olarak hisseder, toplumun kendisini böyle kabul etmesini ister.
- Biyolojik olarak erkek olan ama kadın olarak yaşamak isteyen transgender (E→K) Biyolojik olarak kadın olup erkek olarak yaşamak isteyen transgender (K→E) vardır
- Transseksüel kişi cinsiyet değişimi için tıbbi müdahale (hormonal ve cerrahi) tedavi isteyen transgender bireydir.
- Transgender kişilerde fizyolojik dozda estradiol ve testosteron replasmanı cinsiyet disforisini azaltarak fizyolojik, metabolik ve fiziksel iyileşmeyi sağlar
- Transgender (K→E) takibinde serum estradiol düzeyinin <50pg/nL olması ve testosteron düzeylerinin erkekler için olan normal (320-1000 ng/dL)
- serum seviyesinde olması hedeflenmelidir.
- Transgender (E→ K) serum testosteron düzeyinin <55 ng/dL ve serum estrogen düzeyinin premenopozal kadınlar için normal (100-200 pg/ml) olan aralıkta tutulması hedeflenmelidir.
- Cinsiyet değişimi operasyonu en az 1 yıllık gerçek yaşam deneyimini tamamlamış olan ve bu dönemde en az 3 ay hormon tedavisi kullanmış olan 18 yaşından büyük
- hastalara planlanabilir
- Estrojen kullanan transgenderlarda venöz tromboemboli açısından dikkatli olmak gerekir
- Transgender olguların kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, karaciğer disfonksiyonu, ameliyat olmayanlarda meme ve prostat kanseri açısından yaşam boyu kontrolleri yapılmalıdır.

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 Mar 31; 364(13):1251-7.
5. Yorulmaz G. Transgender Endokrinoloji. *Klinik Endokrinoloji*. Ed Bekir Uçan, Muhammed Kızılgül. Hipokrat Yayıncılık. 2022; 313-315
6. Cinsiyet Disforisi. Multidisipliner yaklaşım ilkeleri. Ankara Nobel Tıp Kitabevi, Kocaeli.2020. Ed Aslihan Polat, Seher Şahin
7. 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.
8. 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.
9. Kocabaş A, Yılmaz C, Örnek T. Kleinefelter sendromuna bağlı bir transseksüalizm vakası. *Türk Endokrinoloji Yıllığı* 1979-1980. S 194-8.
10. 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.
11. Nakatsuka M. Endocrine treatment of transsexuals: assessment of cardiovascular risk factors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010; 5(3): 319-22.
12. Meriggiola MC, Berra M. Long-term cross-sex hormone treatment is safe in transsexual subjects. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 813-4.
13. 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.
14. Wylie C, Hembree, Peggy T. Cohen-Kettenis, Louig G., et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11): 3869-3903.

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 mesleki sonuçları ile ilgili uzun dönem verilerde eksikliğe yol açmaktadır. Bu kılavuzda, bu olguların çocukluktan erişkinliğe devrinde dikkat edilmesi gereken yaklaşımlar derlenecektir.

Geçişin Yönetilmesi

Bir araştırma grubu, başarılı bir geçiş için beş faktör öne sürmüştür

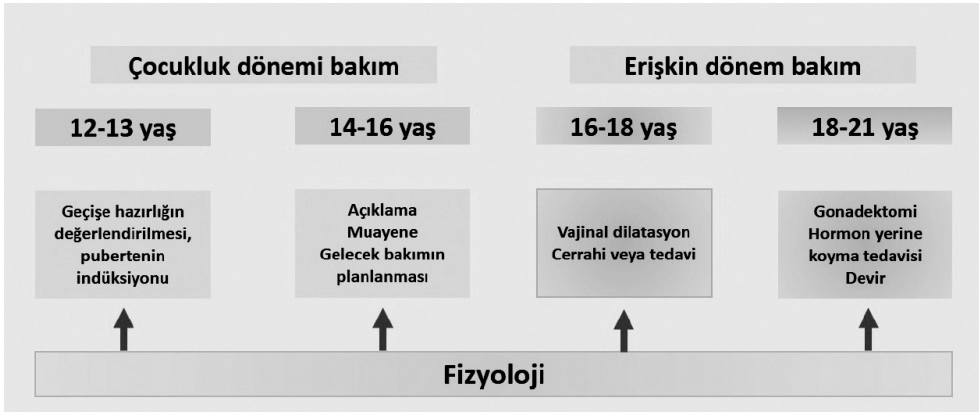
1. Geçiş sürecinin geçişin planlandığı tarihten bir yıl önce başlatılması
2. Olgunun geçiş için hazır olma durumunun değerlendirilmesi
3. Olgu ve ailelerine rehberlik ve eğitim hizmetlerinin sağlanması
4. Mevcut çevrimiçi kaynakların kullanılması
5. Pediatri ve yetişkin hizmetler arasındaki sürekli iletişimin 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 28.1).

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 28.1. 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 gerekmektedir 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 ve genç erişkin) gelinceye kadar vajinoplasti yapılmamalıdır.

- **Erkek olarak yetiştirilen olgularda**, Ortofaloplasti, kordi düzeltilmesi, skrotumplastisi, 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 Tablo 28.1'de özetlenmiştir.

CGB'de gonadektomi kararı ve zamanı;

- Tanıya,
- Yetiştirilen cinsiyete
- Gonadın lokalizasyonuna
- Y kromozom varlığına göre değişkenlik göstermektedir.

Tablo 28.1. CGB'de germ hücreli tümör gelişim riski ve gonadektomi zamanı

Risk grubu	CGB bozukluğu	Risk	Öneri
Yüksek	Gonadal dişgenezi ^a , (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 ^a
Düşük	Tam ADS Sendromu	Prepubertal %0,8-2 Puberte ve postpubertal %30	Biyopsi ^a ve Gonadektomi (>18-19 yaş)
	Ovotestiküler CGB	%2,6-3	Testis dokusu çıkarılmalı
Bilinmiyor	5α-redüktaz tip 2 eksikliği	?	Bilinmiyor
	Leydig hücre hipoplazisi	?	Bilinmiyor

aPubertede 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 duyarsızlık 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 laporoskopik 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, fertilitte 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).

Fertilite

CGB tanısı alan bir olgunun fertilitte 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 fertilitte 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 spermle-riyle birlikte hamilelik için kabullenebilirler. Bu durum ülkelerin yasalarına göre değişiklik gösterebilir.

- **46, XY CGB** tanısı alan (kısmi androjen duyarsızlık sendromu, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği, 17-beta HSD tip 3, vs) ve **erkek cinsiyette yetiştirilen** bu olgularda spontan fertilitite 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 fertilitite potansiyelleri %28,5 (4/14) olarak saptanmıştır.

46, XX CGB ve fertilitite potansiyeli

- **46, XX CGB tanısı alan ve erkek cinsiyette yetiştirilen olgularda** (SRY(+), KAH, SOX9 duplikasyonu) fertilitite 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 fertilitite Mullerian (Mullerian agenezi/hipoplazi, vajinal atrezi, uterus anomalisi) ve overlerin gelişim derecesine (46, XX gonadal disgenezi, ovotestiküler CGB) göre değişkendir.

Cinsiyet Kromozom Bozukluğunda Fertilitite Potansiyeli

Fertilitite potansiyeli tanıya göre değişkenlik göstermektedir.

- ❖ **Klinefelter syndrome (47, XXY):** Klinefelter sendromlu olgular prepubertal dönemde ancak %10 tanı almaktadır. Olguların çoğu infertilitite 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 başarısı %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 fertilité 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 28.3'de özetlenmiştir.

46, XY, Erkek olarak yetiştirilen, gonadektomi yapılmayan olgularda:

- Kısmi ADS, 5-alfa redüktaz tip 2 eksikliğinde her zaman parantral 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 28.2. 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 28.3. Testosteron preparatların yarı ömürleri ve aktif testosteron içerikleri

• **Testosterone Undecanoate (active half-life 19-21 days)**

❖ 100 mg Undecanoate 61 mg aktif testostereone sağlar

• **Testosterone Decanoate (active half-life 12-14 days)**

❖ 100 mg Decanoate 62 mg aktif testostereone sağlar

• **Testosterone Isocaproate (active half-life 7-9 days)**

❖ 100 mg Isocaproate 72 mg aktif testostereone sağlar

• **Testosterone Phenylpropionate (active half-life 3-4 days)**

❖ 100 mg Phenylpropionate 66 mg aktif testostereone sağlar

• **Testosterone Propionate (active half-life: 2-3 days)**

❖ 100 mg T. propionat 83 mg aktif testostereone sağlar

• **Testosterone Cypionate (active half-life: 6-7 days)**

❖ 100 mg Cypionate 70 mg aktif testostereone sağlar

• **Testosterone Enanthate (active half-life: 5-7 days)**

❖ 100 Enanthate 73 mg aktif testostereone 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 testostereone 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 28.4'de sıralanmıştır. İlk tercih transdermal östrojen olmalıdır. Oral tercih edilecekse ilk seçenek 17β-östrodiol (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 28.4. Pubertal indüksiyonda kullanılan östrojenler ve dozları estradiol

• Transdermal 17β-	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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 28.4 Devam. Pubertal indüksiyonda kullanılan östrojenler ve dozları estradiol

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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
	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (kürvatur 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 artığına 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. Prevelansı %1'dir. Açıklanamayan solunum sıkıntısı ve erken puberte şüphesinde akla gelmelidir.

Otoimmün hastalıklar

- Klinefelter sendromunda otoimmün hastalık (Sistemik lupus eritamatozus, Sjörgen, 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

...../...../.....

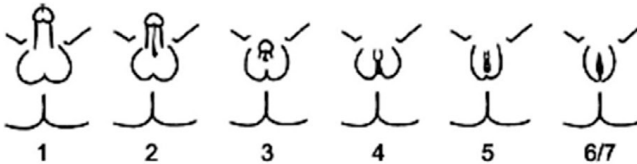
Adı Soyadı :	TC Kimlik No:
Doğum Tarihi :	Telefon : E-Posta:
İzleyen ve Devreden Merkez:	Doktoru:

ÖYKÜ

Başvuru Tarihi :	Başvurudaki cinsiyet:
Başvuru Yaşı :	Yetiştirilen cinsiyet:
Akraba Evliliği: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....	
Başvuru yakınması: <input type="checkbox"/> Kuşkululu genitalya <input type="checkbox"/> Hipospadias <input type="checkbox"/> İnmemiş testis <input type="checkbox"/> Diğer:	

KLİNİK BULGULAR

Karyotip : <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....	Moleküler Tanı:
SRY : <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var :.....	<input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> 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 tedavilerSağ Orşiopeksi : Yapılmadı Yapıldı/...../20.....Sol Orşiopeksi : Yapılmadı Yapıldı/...../20.....Hipospadias onarımı : 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 tedavilerKlitoroplasti : 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 Oelschläger 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, Balachandrar 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.

GONADAL HASTALIKLARIN TANI VE İZLEMİNDE 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) Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, GnRH ve gonadotropin sentez ya da sekresyonunu bozarak gonadotropin eksikliğine yol açan bir dizi genetik kusur tanımlanmıştır. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH) hastalarının yaklaşık olarak %5-10'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

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)
Folikül Stimulating Hormon Beta Polypeptide (FSHB)
Nükleer Reseptör Subfamily 0, Group B, Member 1 (NROB1/DAX1)
Steroidogenik Faktör 1 (SF1) mutasyonları

PRO1 (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 hipogonadizm de içine alan multipl hipofizer hormon eksiklikleri ile ilgili klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

Hipogonadizm, yetersiz gonadal fonksiyon olarak tanımlanır. Hipotalamik ya da hipofizer düzeyde bozukluk sonucu ortaya çıkarsa hipogonadotropik hipogonadizmden, testiküler bozukluk sonucu ortaya çıkarsa hipergonadotropik hipogonadizmden bahsedilir. Normal radyolojik görüntüleme ile birlikte ön hipofizin diğer endokrin fonksiyonlarının normal olduğunun gösterilmesi ile İHH tanısı konmuş olur. İHH'de koku duyusu korunmuş olabileceği gibi, azalmış da olabilir.

a) Kallmann Sendromu

Kallmann sendromu (KS), İHH'in konjenital formu olup anosmi veya hiposmi ile karakterize defektif koku duyusu ile ilişkilidir. Anosmi veya hiposmi olfaktör bulbus ve traktuslarının yokluğu veya hipoplazisi sonucu gelişmektedir. Hipogonadizm GnRH eksikliğinden kaynaklanmakta olup, patogenezinin muhtemelen GnRH sentezleyen nöronların embriyonik dönemdeki migrasyon defektleri sorumludur. Bu hücreler normalde fetal dönemde olfaktör epitelden olfaktör sinir trasesi boyunca hipotalamusa göç ederler ve bu hücrelerin göçü KAL1 tarafından üretilen 680 aminoasitten oluşan nöronal hücre adezyon molekül proteini olan anosminin ekspresyonuna bağlıdır. KS erkeklerde daha sık görülebilen genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Bildirilen olguların çoğunluğu sporadik olmalarına rağmen, X kalıtlı, otozomal dominant ve resesif geçişler rapor edilmiştir. Günümüze kadar, KS'undan sorumlu 5 farklı gen tanımlanmıştır: Xp22.3 kromozomu üzerinde lokalize olan ve X geçişli formundan sorumlu olan KAL1 geni, 8p11.2-12 ve 10q24 kromozomları üzerinde bulunan ve otozomal dominant formu oluşturan FGFR1 (KAL2) ve FGF8 genleri, otozomal resesif formu oluşturan 20p12.3 kromozomu üzerindeki PROKR2 ve 3p13 kromozomu üzerinde lokalize olan PROK2 genleri.

Bazı KS'lu hastalarda orta hat kraniofasiyal defektler (yüksek damak, yarı dudak ve/veya damak), dental agenezi, bimanüel sinkinezi, renal agenezi, sensorinöral işitme kaybı ve okülomotor defektler gibi diğer gelişimsel anomaliler bulunabilmektedir. Kallmann sendromlu hastalarda prepubertal dönemdeki testisler, klinefelter sendromu hastalardakilere göre daha büyük olma eğilimindedir. Kısmi defekte sahip hastalarda pubertal gelişim olabilmektedir. Bu nedenle bazı olgularda gecikmiş puberte ile ayırımın yapılabilmesi zorlaşmaktadır. Bir hastada Kallmann sendromu tanısı konulduğunda, diğer aile üyeleri de risk altındadır. Bu sebeple diğer aile bireyleri de değerlendirilmelidir.

b) 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 kompulsyonları içeren emosyonel instabilite, badem şekilli gözler, triangüler 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 adrenarş 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 olamakla 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 menarşı sağlanabilmektedir.

ii) Laurence-Moon ve Bardet-Biedl Sendromu

Laurence-Moon sendromu ve Bardet-Biedl sendromu, ilk tanı yıllarında ayrı iki klinik hastalık olarak tanımlanmış olmakla birlikte günümüzde tek bir hastalık olarak adlandırılmaktadır. Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu (LMBBS); obezite, retinitis pigmentosa, hipogonadizm, mental retardasyon ve polidaktili ile karakterize, otozomal resesif geçişli genetik bir sendromdur. Görülme sıklığı 1/160000 olarak tahmin edilmektedir Bu hastalarda ürogenital sistem malformasyonları da sık görülmektedir ve alta yatabilecek renal anomalileri düşündürmelidir. Bu tipik bulguların dışında, kalp anomalileri, diabetes mellitus, hepatik fibrozis, anal agenezi, Hirsprung hastalığı, nörolojik tutulumlar, multiple pigmentli nevus gibi bazı anomaliler de sendromla birlikte görülmektedir. Renal fonksiyonlarda progresif bozulma sonucu gelişen son dönem böbrek yetersizliği en sık ölüm nedenidir.

Fertil Önük Sendrom

Normale yakın FSH sekresyonu ve selektif LH eksikliği olan hipogonadotropik hipogonadizm hastaları fertil önük sendromu olarak bilinmektedir. Bazı hastalarda fertilitate sağlanabilmektedir. Bu hastalar genellikle hCG tedavisine yanıt verirler.

2) Hipergonadotropik Hipogonadizm

a) Klinefelter Sendromu

Klinefelter sendromu erkek karyotipinde 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 kılınması olan bir erkekte infertilite şikayetine kadar değişken olabilir.

Klinefelter sendromunda artmış meme kanseri riski yanında bu hastalarda ayrıca, mediastinal tümör riski, anemi, hipotiroidi, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, romatolojik, vasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıkların görülme riski de artmıştır. 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,XYX Sendromu

47,XYX 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 streak gonadlar ile birlikte pür XY olabilir. Streak 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 duyarlılığı 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 tercihine 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 kriporşidizm insidansı artmıştır. Kriptorşidizm hastasının değerlendirilmesinde, kriporşidi ile retraktıl testis arasındaki ayrımın yapılması ve hCG ile medikal tedavi veya cerrahi tedavi seçiminin yapılabilmesi önemlidir. Tedavide amaç, fertilitate 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 düşünülmmeden 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 kriporşidizm 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 alınmaz. 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 döşelyken, 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 yapıdadırlar.

3) Kadın Gonadal Hastalıkları

a) İnfertiliteye 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. Ovuluar 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, galatazemi 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 ila %31 arasında değişmektedir. Bu olgular, X'e bağlı otozomal dominant veya X'e bağlı inkomplet penetrans göstermektedirler.

Frajl X Sendromu

Frajl X sendromu, frajl 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, premutasyon 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 frajl 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 yanısıra, nefrolog, gastroenterolog, jinekolog ve gerekli diğer uzmanlarca da takip edilmelidirler. Turner sendromlu hastaların farklı yaş dönemlerinde karşılaştıkları problemler ve bunlara yönelik takip önerileri, Tablo 29.1 ve 29.2'de gösterilmiştir.

Tablo 29.1. 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
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 29.2. 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
Kardiyoloji, 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
Kardiyoloji, 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
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).

Famlyal 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 anovuluar 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 yansıması 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.

TEMD Önerileri

- Sekonder hipogonadizmi olan olgularda, hipofiz tümörü, hiperprolaktinemi, hemokromatozis ve diğer infiltratif hastalıklar ve gonadotropin eksikliği ile ilişkili genetik hastalıkları dışlamak için ek tanasal 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 anorizizm 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 kullanılmalıdır
- Mozaik forma sahip Klinefelter sendromlu olgularda (46, XY/ 47, XXY), periferal kan lenfositlerinden elde edilen karyotip normal (46,XY) olabilir.
- Kromozomal bozukluklar, infertilite nedenlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte karyotip testleri, genetik anormalliğin 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 veya hastalığa ait aile hikayesi olanlarda genetik danışma önerilmektedir.
- Turner sendromu 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 yanısıra, kardiyolog, nefrolog, gastroenterolog, jinekolog ve gerekli diğer uzmanlarca da takip edilmelidirler.

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Henry M. Kronenberg et al. 2008.
2. Tsai, PS, Gill J. Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome, Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006; 2: 160-171.
3. 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: 439-456.
4. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(6):2536-2559.
5. F. Tuttelmann, and J. Gromoll. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. Molecular Human Reproduction. 2010; Vol.16, No.6 pp. 386-395.
6. 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):550-558.
7. The ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. Human Reproduction Update. 2008; Vol.14, No.4: pp. 293-307.
8. 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.

ENDOKRİN BOZUCULAR ve ADRENAL-GONAD ETKİLEŞİMİ

Giriş ve Genel Bilgiler

Endüstrileşmenin kaçınılmaz sonucu olarak gündelik hayatımızın her alanına girmiş olan endüstriyel çözücüler ve yan ürünleri; endokrin bozucular (EB) olarak adlandırılmaktadır. Endokrin bozucu, 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 bozuculardandır. 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 EB karışımlarına uzun dönem maruziyetle geliştiği ileri sürülmektedir. Doğal ya da sentetik olsun bir endokrin bozucu 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 bozucularla ilgili kontrollü çalışma yapmak, aşağıda sıralanan nitelikleri nedeni ile pek mümkün değildir:

1. **“Erişkin hastalıkların fötal 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 EB'lara 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 EB'ya 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 EB'ya aynı anda maruz kalır ve farklı EB'lar birlikte aditif veya sinerjistik etki edebilirler.
4. Endokrin bozucuların 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 bozucuların etkileri, DNA sekansları üzerinde oluşturabildikleri mutasyonlarla, bazen de epigenetik etki ile; DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi, aktarılabilir. Bireylerin duyarlılıkları farklı düzeylerde olabilir.

Endokrin bozuculara anne karnında maruziyet, yalnızca etkilenen fetüsü değil, o fetüsten doğacak yeni nesilleri de etkileyebilir. Anne karnında EB'lara maruz kalmış nesil (F1 nesil) ve F1 nesilden üreyecek, germ hücreleri yoluyla etkilenmiş F2 nesil, multijenerasyonel kalıtımı temsil eder. Eğer oluşan değişiklikler, EB'ya doğrudan temas etmemiş F3 nesile kalıtılırsa, buna transjenerasyonel kalıtım denir. Transjenerasyonel kalıtım, mitotik yada mayotik değişikliklerle germline olarak kalıtılan ve gen fonksiyonlarını etkileyen epigenetik değişiklikler gerçekleşir.

Tablo 30.1. Sık karşılaştığımız endokrin bozucular

Endokrin bozucu	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 deter-

janlarda kokuyu taşıyıcı olarak bulunurlar. Cilt teması ile oral ve inhalasyon yoluyla bulaşabilirler. İnsan idrarı, serumu ve sütünde ölçülebilecek düzeyde fitalat saptanmıştır. Günde ortalama 3–30µg/kg fitalatla karşılaştığımız sanılmaktadır.

Dioksinler: Plastiğin ısıtılması ile içeriğine bulaşır, 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 dioksin 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 kullanımını 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 bozuculardır. 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 EB'lara 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 bozuculara 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. Nöroendokrin hipotalamus üzerine etkiyerek, EB'lar her iki cinsiyette puberte zamanını etkileyebilir. Epidemiyolojik veriler, intrauterin dönem ya da çocukluk döneminde pestisit maruziyetinin, hem erkek, hem de kız çocuklarında puberte başlama zamanını değiştirdiğini bildirmektedir.

Endokrin Bozucular ve Erkek Adrenal-Gonad Etkileşimi

Erkekte; oligospermi, kripto-orşidizm, 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 bozucuları, TDS ile ilişkilendiren veriler, etik sebeplerle dolaylıdır. Genellikle ya hayvan çalışmalarına, ya da epidemiyolojik gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Örneğin, anogenital uzaklık (AGD) anüs ile genitalia arasındaki uzaklığı ifade eden bir terimdir ve fetal dönemde androjen etkisinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu uzaklığın normalde, erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha uzun olduğu bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında, fetal fetalat maruziyeti ile TDS benzeri bir tablonun oluştuğu, erkek bebek hayvanların AGD'lerinin azaldığı görülmüştür. Bu gözlem, epidemiyolojik çalışmalarda, insanlar üzerinde de doğrulanmıştır. Testiküler disgenezi sendromu bileşenlerini taşıyan erkeklerin AGD'lerinin daha kısa olduğunu izlenmiştir. Pubertal fetalat maruziyetinin farklılaşmış testis histolojisi, düşük serum testosteron ve yüksek LH düzeylerine neden olabildiği 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 bulunduğu akılda 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 EB maruziyeti arasındaki ilişkiye işaret eden yayın sayısı giderek artmaktadır. Bazı pestisitler, Agent Orange kimyasalları/dioksin, alkil fenollere 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. Intrauterin DES'e maruz kalmış insan erkek bebeklerde geri-dönüşümlü prostat skuamöz metaplazisi izlenmiştir. Prostat kanserli erkeklerde doku düzeyinde PCB konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.

Asetaminofen, ibuprofen, salisilik asit gibi hafif analjeziklere intrauterin maruziyetin, erkek fetusta TDS bileşenleri geliştirme riskini artırdığına dair epidemiyolojik veriler ve büyük doğum koort çalışmaları verileri çoğalmaktadır. Bu risk artışını invitro çalışma bulguları da desteklemektedir.

Literatürde, EB ilişkili (özellikle BPA ile) erkek infertilitesinin tedavisinde, vitamin C, vitamin E, glutatyon, selenyum, NAC gibi antioksidanlarla olumlu sonuçlar alınabileceğine dair çalışmalar biriktirmektedir.

Endokrin Bozucular ve Kadın Adrenal-Gonad Etkileşimi

Kadın üreme sisteminde farklı zamanlarda maruz kalınan iç ve dış faktörler, farklı önemli sorunlara neden olabilir. Bunlar; puberte prekoks, polikistik over sendromu (PKOS), anöploidi, prematür ovaryean yetmezlik, üreme yolları anomalileri, uterin fibroidler, endometriozis, ektopik gebelik, vajinal adenokarsinoma kadar uzanabilir. Prenatal ve postnatal dönemde, EB'lara maruziyetle, ovaryen gelişim ve folliküler oluşumda etkilenme, ovaryean ağırlık azalması, folliküler büyüme, atrezi ve/veya apopitozda artma, ovaryean 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, fitaller ve BPA'nın ovaryen steriod üretimini bozduğu gösterilmiştir. Sonuçlar her zaman için öngörülebilir olmamakla birlikte, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, EB'ların uterus, vajina, over ve ön hipofiz yapısını ve yapılanmasını olumsuz olarak etkileyebildiğini göstermiştir.

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 fertilitte ve artmış kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabetes mellitus (DM) riskiyle birlikte. Sendroma yatkınlık yaratan pek çok gen tanımlanmış olmakla birlikte, dişi fetusun anne karnında maruz kaldığı EB'ların da 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 ovaryean 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; EB'ların sebep olabileceği diğer durumlardandır. Serum perflorokarbon düzeyleri yüksek olan kadınların, diğer etkiyebilecek olumsuz faktörlerden bağımsız olarak daha erken menopoza girdiği gözlenmiştir. Intrauterin 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 EB'dur. 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.

Tablo 30.2. Yaşamın farklı dönemlerinde endokrin bozucuların adrenal-gonad etkileşimi

	Fötal-neonatal dönem	Prepubertal dönem	Pubertal dönem	Erişkin dönem
Etkilenen süreç	- Intrauterin 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 ovuluar 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.

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, EB maruziyetinin insanlarda erkek bebek doğumlarında azalmaya neden olabileceğinden bahsedilmektedir.

Endokrin bozucuların adrenal gland üzerine olan etkilerini inceleyen sınırlı sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Bisfenol A'ya maruz kalan sıçanlarda adrenal ağırlığın 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. Intrauterin 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 kirliliği 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.

Tablo 30.3. İyi bilinen endokrin bozucuların dişi ve erkek 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 Sprematogonia sayısında azalma Testosteron düzeylerinde azalma
	Dişi	Germ hücre sayısında azalma Oosit sayısında azalma Fibroid riskinde artma Erken menopoz Endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma T şeklinde uterus-oviduktal anatomik bozukluklar Anormal servikal anatomi Vajinal 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 menopoz/ Prematür ovaryen yetmezlik Prematür telarş
PCB'ler	Erkek	Mikropenis Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Testis ağırlığında azalma/artma Sperm morfolojisinde bozulma Fertilitede azalma Seksuel 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 menopoz/ Prematür ovaryen yetmezlik
Pestisitler	Erkek	Kriptoorşidizm(?)
	Dişi	Primordial follikül aktivasyonunda artma Over ağırlığında azalma Steroid sentezi ve gen ekspresyonunda değişme Uterus ağırlığında değişme Endometriozis riskinde artma Doğum sorunlarında artma Doğurganlıkta azalma Erken menopoz/ Prematür ovaryen yetmezlik
Dioksin	Erkek	Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Testosteron düzeylerinde azalma Epididimal malformasyonlar
	Dişi	Meme gelişiminde gecikme Meme kanseri riskinde artma

Bir ajanın EB olup olmadığının tespiti konusunda yapılması gereken incelemeler, yukarıda bahsedilmiş olan belirsizlikler ve kısıtlılıklar nedeni ile halen tüm dünyada tartışmalıdır. Endokrin bozucu ajan olarak tanımlanmış olan maddelerin rutinde tanısal 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, dolayısı ile besin zincirine katılmaları sebebi olası değildir.

Toplumun sağlığını gözetken projelere gerekli finansman ve lojistik desteği sağlayacak siyasi otoriteye çok önemli görevler düşmektedir. Toplumun farkındalığını artırmak ise, hekimlerin ödevidir.

TEMD Önerileri

- Endokrin Bozucuların pek çoğu, endüstride kullanılan sentetik kimyasallardır. Bazıları, gıdalarda doğal olarak bulunabilir; soya gibi.
- Toprak, su ve hatta havaya karışarak yayılırlar. Plazenta ve anne sütü ile bebeğe geçebilirler.
- 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.

Endokrin Bozuculardan 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 ve 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 EB 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.
- Mesleki olarak pestisit/herbisit maruziyetiniz varsa, prostat kanserine yakalanma riskinizin yüksek olduğunu biliniz ve gerekli kontrollerinizi yaptırınız.

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; 15:618-62
10. Marlatt VL, Bayen S, Castaneda-Cortès D, Delbès G, Grigorova P, Langlois VS, et al. Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife and humans. *Environ Res.* 2021; 208:112584.
11. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021 Sep;35(5):101579.
12. Quilaqueo N, Villegas JV. Endocrine disruptor chemicals. A review of their effects on male reproduction and antioxidants as a strategy to counter it. *Andrologia.* 2021;11: e14302.
13. Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35:101567.
14. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Herting MM, Habre R, Peterson AK, Lurmann F, et al. Ambient air pollutants are associated with morning serum cortisol in overweight and obese Latino youth in Los Angeles. *Environ Health.* 2021;20:39.

