

ISBN: 978-625-99759-5-5

ADRENAL ve GONADAL HASTALIKLAR ÇALIŞMA GRUBU

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu

TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2025 - ANKARA

ADRENAL VE GONADAL HASTALIKLAR KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2025

Bu materyal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) tarafından yayınlanmış ve dağıtılmıştır.
Kılavuzun tamamı veya bir kısmı izinsiz çoğaltılamaz veya ticari amaçla kullanılamaz. Bu kılavuzdan kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir.

Atıf için; TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu-2025. Çevrimiçi erişim: 1 Mayıs 2025. TEMD Yayınları, Ankara.

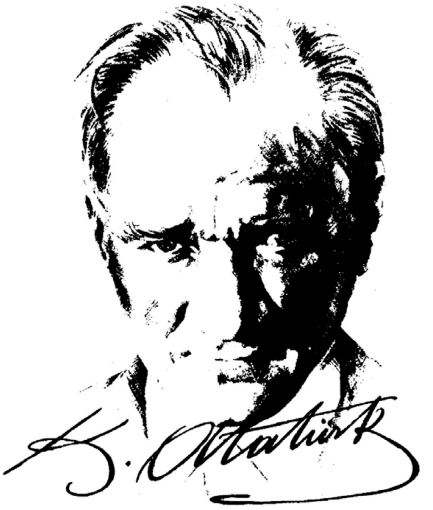
TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ
Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 425 2072
Faks (0312) 425 2098
E_posta: president@temd.org.tr
www.temd.org.tr

ISBN: 978-625-99759-5-5

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)
18. Baskı: Mayıs 2025 (Gözden geçirilmiş çevrimiçi yayın)

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

Çevrim içi yayın tarihi: 10 Mayıs 2025



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

Okuyucularımızın dikkatine:

Bu kılavuzun amacı genel bilgi aktarmaktır. Klinik uygulamada farklı ihtiyaçlar oluşabilir. Takip ve tedavinin sorumluluğu uygulamayı yapan hekime aittir. Kılavuzla ilgili yorum ve önerilerinizi president@temd.org.tr adresine göndermeniz rica olunur.

Saygılarımızla

Önsöz

Değerli Meslektaşlarımız,

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aks ile gonadlar pek çok birbiri ile bağlantılı olabilen faktörden etkilenmesi, hormonal fazlalık veya eksiklik durumlarında tanı koymanın güçlüğü, görece olarak diğer endokrin ve metabolik hastalıklardan daha az görülmesi nedeniyle, endokrinolojinin zorlu ve deneyim gerektiren bir alanıdır.

Bu bölgeyi ilgilendiren bir hastalıktan şüphelenildiği zaman, genellikle bazal hormon düzeyleri ile ilk değerlendirme yapılır. Özellikle HHA aksını tek başına bu şekilde değerlendirmek çoğu zaman çözüme yardımcı olmaz ve dinamik testlerden yararlanılır. Dinamik testlerin gerekliliği ve yorumlanması için, bu konuda deneyim sahibi kişilerin rehberliği çok önemlidir.

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar ile ilgili dinamik testlerin yanı sıra görüntüleme yöntemleri, genetik testler ve tedavi yaklaşımları da gelişmekte ve güncellenmektedir. İşte bu nedenle kılavuzların belli aralıklarla güncellenmesi ve yenilenmesi önem kazanmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) olarak Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu'nun güncel bilgilerle yenilenmiş ve güçlendirilmiş halini sunuyor olmaktan mutluluk duyuyoruz. Son literatür, kılavuz ve uzlaşı raporu bilgileri ile zenginleştirdiğimiz, ülkemizden verilere de yer verdiğimiz bu kılavuzumuzun; tanı, ayırıcı tanı, tedavi ve takip için sağladığı yol gösterici özellikleri ile önemli bir başvuru kaynağı olacağını umuyoruz.

Kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen, başta Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Bilimsel Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Engin Güney olmak üzere tüm yazım komitesine teşekkür ediyorum. Bu kılavuzdan yararlanarak onu gerçek anlamda değerli kılacak tüm okuyuculara da çalışmalarında başarılar diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Mustafa CESUR

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Sunarken

Değerli Meslektaşlarım,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından hazırlanan 'Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu'nun güncellenmiş 2025 baskısını sizlerle buluşturmaktan mutluluk duyuyoruz. Adrenal ve gonadal hastalıklar, tanı ve tedavisinde güçlük yaşanan birçok tabloya yol açabilmektedir. Tüm alanlarda olduğu gibi, yapılan araştırmalarla adrenal ve gonadal hastalıklar alanında da bilgi birikimi hızla artmakta ve bu hastalıklarda yaşanan güçlüklerin aşılmasına yönelik olarak tanı ve tedavi yaklaşımlarında gelişmeler olmaktadır. Bu nedenle kılavuzumuz da belirli aralıklarla güncellenmektedir.

Kılavuzumuzun sık başvurulan bir kaynak olması ve aldığımız geri bildirimler, çalışma grubumuzun güncelleme çalışmalarını büyük bir heyecanla gerçekleştirmesine yol açmaktadır. Bu güncellemede, grubumuzun genel görüşü doğrultusunda daha geniş bir yazar ekibiyle yeniden yazım planlanmıştır. Kılavuzun yeniden yazılmasında uygulanacak yöntem ve stratejilerin belirlenmesi amacıyla grubumuza başkanlık yapmış hocalarımızı kapsayan editörler kurulu oluşturulmuş ve yeni kılavuzumuzun prensipleri ve konu başlıkları belirlenmiştir. Sonuç olarak, grubumuzun deneyimli hocaları yanı sıra genç akademisyen meslektaşlarımızdan oluşan 80 kişilik güçlü bir yazar ekibi tarafından güncel kaynaklar kullanılarak ve ülkemiz verileri dikkate alınarak, akış şemalarına daha fazla yer vererek kılavuz yazımı gerçekleştirilmiştir. Yoğun bir çaba harcanan bir sürece rağmen kılavuzumuzda gözden kaçan eksiklikler olabilir. Bunların giderilmesi sizlerin katkılarıyla mümkün olacaktır.

Kılavuzumuzun adrenal ve gonadal hastalıklarla ilgilenen tüm meslektaşlarımıza çalışmalarında yararlı olması dileğiyle, kılavuzun güncellenmesindeki büyük emekleri için editörler ve yazarlar başta olmak çalışma grubumuzun tüm üyelerine içtenlikle teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Engin GÜNEY

Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu Başkanı

Editörler ve Yazarlar

EDİTÖRLER*

Engin GÜNEY
Erol BOLU
FAHRETTİN KELEŞTEMUR
İlhan TARKUN
Kürşad ÜNLÜHIZARCI
Rıfat EMRAL

YAZARLAR*

Abdullah TAŞLIPINAR
ADNAN BATMAN
ALEV EROĞLU ALTINOVA
Alev SELEK
Ali saklamaz
ALPASLAN KEMAL TUZCU
AYDOĞAN AYDOĞDU
AYŞE NUR İZOL TORUN
Banu ŞARER YÜREKLİ
BERRİN ÇETİNARSLAN
BERRİN DEMİRBAŞ
Bülent Okan YILDIZ
Coşkun MERİÇ
DİLEK KARAKAYA
DİLEK TÜZÜN
ELİF KILIÇ KAN
Emre Sedar SAYGILI
Engin GÜNEY
EREN GÜRKAN
Erol BOLU
ERSEN KARAKILIÇ
ESEN AKBAY
FAHRETTİN KELEŞTEMUR
FARUK ALAGÖL
FATİH KILIÇLI
FETTAH ACIBUCU
FÜSUN BALOŞ TÖRÜNER
GAMZE AKKUŞ
GONCA ÖRÜK
Gonca TAMER
GÖKNUR YORULMAZ
GÜLAY ŞİMŞEK BAĞIR
GÜZİN FİDAN YAYLALI
HABİB BİLEN
Hamiyet YILMAZ YAŞAR
HATİCE SEBİLE DÖKMETAŞ
HATİCE ÖZIŞIK
HÜLYA ILIKSU GÖZÜ
IŞILAY TAŞKALDIRAN
İlhan TARKUN
İLKNUR ÖZTÜRK ÜNSAL
İNAN ANAFOROĞLU
KADRİYE AYDIN TEZCAN
KUBİLAY ÜKİNÇ
Kürşad ÜNLÜHIZARCI
MEHMET MUHİTTİN YALÇIN
MELEK EDA ERTÖRER
Metin GÜÇLÜ
Murat YILMAZ
Mustafa DEMİRPENÇE
MUSTAFA KEMAL BALCI
MUSTAFA ÖZBEK
Mustafa ÜNÜBOL
MUTLU GÜNEŞ
MÜJDE AKTÜRK
NARİN NASIROĞLU İMGA
NAZLI GÜLSOY KIRNAP
NEŞE ÇINAR
NİLÜFER ÖZDEMİR
Nur KEBAPÇI
NURİ ÇAKIR
NUSRET YILMAZ
OĞUZHAN DEYNELİ
Özen ÖZ GÜL
ÖZGE TELCİ ÇAKLILI
Özlem ÇELİK
ÖZLEM SOYLUK SELÇUKBİRİCİK
Özlem ÜSTAY
ÖZLEM ZEYNEP AKYAY
Pınar KADIOĞLU
Rıfat EMRAL
SEDA HANİFE OĞUZ BAYKAL
SEDA TURGUT
SEHER TANRIKULU
Serkan YENER
SEVDE NUR FIRAT
SİNEM KIYICI
SÜHEYLA GÖRAR
TEVFİK DEMİR
ZİYNET ALPHAN ÜÇ

*: Editörler ve yazarların isimleri alfabetik sıraya göre verilmiştir.

Çalışma Grubu Listesi

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

Kısaltmalar

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

İçindekiler

Bölüm 1: **Adrenal Bezlerin Anatomi ve Fizyolojisi 1**

1.1 Anatomi 1
1.1.1 Adrenal Korteks Anatomisi 1
1.1.2 Adrenal Medulla Anatomisi 2
1.2 Fizyoloji 3
1.2.1 Glukokortikoidlerin Etkileri 3
1.2.2 Mineralokortikoidlerin Etkileri 7
1.2.3 Katekolaminlerin Etkileri 11

Bölüm 2: **Adrenal İnsidental Kitlelere Yaklaşım 16**

2.1 Tanım 16
2.2 Görülme Sıklığı 16
2.3 Olası Sorunlar 16
2.4 Görüntüleme Yöntemleri 17
2.5 Laboratuvar 20
2.5.1 Cushing Sendromu ve Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu İçin Tarama Testleri 20
2.5.2 Feokromositoma İçin Tarama Testleri 21
2.5.3 Primer Hiperaldosteronizm İçin Tarama Testleri 22
2.5.4 Seks Steroidleri ve Steroid Öncülleri 22
2.5.5 Bilateral Adrenal İnsidentalomalarda Hormonal Değerlendirme 23
2.6 Tedavi 23
2.7 İzlem 24
2.7.1 Fonksiyon Göstermeyen Adrenal İnsidentalomaların İzlemi 24
2.7.2 Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olan Hastanın İzlemi 25

Bölüm 3: **Cushing Sendromu 29**

3.1 Tanım 29
3.2 Görülme Sıklığı 29
3.3 Sınıflama 29
3.4 Klinik Bulgular 32
3.5 Tanı 35
3.5.1 Laboratuvar 35
3.5.2 Görüntüleme 38
3.5.3 Diğer Tanısal Araçlar 38
3.5.4 Aberan Reseptör Ekspresyon Değerlendirmesi 40
3.6 Tedavi 43

Bölüm 4: **Feokromositoma ve Paraganglioma 47**

4.1 Tanım 47
4.2 Görülme Sıklığı 47
4.3 Klinik Bulgular 48
4.4 Genetik 48
4.5 Tanı 52
4.5.1 Laboratuvar 52
4.5.2 Görüntüleme 53
4.6 Tedavi 57
4.7 İzlem 61

İçindekiler

Bölüm 5: **Primer Hiperaldosteronizm** **64**
5.1 Tanım 64
5.2 Görülme Sıklığı 64
5.3 Klinik Bulgular 64
5.4 Nedenler 65
5.5 Tanı 65
5.5.1 Primer Hiperaldosteronizm Açısından Taranacak Olguların Belirlenmesi 65
5.5.2 Tarama Testleri 66
5.5.3 Tanı Doğrulama Testleri 66
5.5.4 Görüntüleme 68
5.5.5 Adrenal Venöz Örnekleme 68
5.6 Tedavi 69
5.6.1 Cerrahi Tedavi 69
5.6.2 Medikal Tedavi 70

Bölüm 6: **Fonksiyone Adrenal Adenomların Cerrahi Öncesi Hazırlığı** **74**
6.2 Feokromositoma 75
6.3 Primer Hiperaldosteronizm 78

Bölüm 7: **Adrenokortikal Karsinom** **83**
7.1 Tanım 83
7.2 Görülme Sıklığı 83
7.3 Tanı 84
7.4 Adrenokortikal Kanserlerde Evreleme ve Prognoz 85
7.5 Tedavi 86
7.5.1 Cerrahi Tedavi 86
7.5.2 Cerrahi Sonrası Tedavi: Adjuvan tedavi 87

Bölüm 8: **Adrenal Yetmezlik** **95**
8.1 Tanım 95
8.2 Görülme Sıklığı 95
8.3 Primer Adrenal Yetmezliğin Fizyopatolojisi 95
8.4 Nedenler 96
8.5 Klinik Bulgular 97
8.6 Tanı 98
8.6.1 Tanı Testleri 99
8.6.2 Ayırıcı Tanıda Kullanılan Testler 101
8.6.3 Özel Durumlar ve Standart Testlerin Güvenirliği 103
8.7 Primer Adrenal Yetmezlikte Etiyolojik Yaklaşım 104
8.7.1 Adrenal Görüntüleme 105
8.8 Tedavi 105
8.8.1 Akut Adrenal Yetmezlikte Tedavi 105
8.8.2 Kronik Adrenal Yetmezlikte Tedavi 106
8.8.3 Glukokortikoid Doz Ayarlaması Gerektiren Durumlar 110
8.9 Yoğun Bakım Hastalarında Adrenal Yetmezlik Değerlendirmesi 114
8.10 Kritik Hastalık İle İlişkili Kortikosteroid Yetmezliği (KHİKY) 115

İçindekiler

Bölüm 9: **Glukokortikoid Kullanan Hastanın Yönetimi 119**

9.1 Glukokortikoid İlaçlar ve Eşdeğer Dozları 119
9.2 Glukokortikoidlerin Yan Etkileri 120
9.3 Glukokortikoid Kullanımı ile İlişkili Cushing Sendromu 120
9.4 Glukokortikoidle İlişkili Adrenal Yetmezlik 121
9.5 Uzun Süre Glukokortikoid Kullananlarda Kesilme Protokolleri 122

Bölüm 10: **Konjenital Adrenal Hiperplazi 126**

10.1 Tanım 126
10.2 Görülme Sıklığı 127
10.3 Sınıflama 128
10.4 Klinik Bulgular 131
10.5 Genetik 133
10.6 Tanı 137
10.7 Tedavi 139
10.7.1 Klasik 21-Hidroksilaz Eksikliği Tedavisi 139
10.7.2 Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi 150
10.7.3 Diğer Nadir KAH Formlarında Tedavi 151
10.7.4 KAH'lı Bireylerde Çocukluk-Erişkin Geçiş Süreci 152

Bölüm 11: **Gebelik ve Adrenal Hastalıklar 160**

11.1 Gebelikte Adrenal Steroid Metabolizması 160
11.2 Gebelik ve Cushing Sendromu 161
11.3 Gebelik ve Primer Hiperaldosteronizm 166
11.4 Gebelik ve Feokromositoma 168
11.5 Gebelik ve Adrenokortikal Karsinom 174
11.6 Gebelik ve Adrenal İnsidentaloma 175
11.7 Gebelik ve Konjenital Adrenal Hiperplazi 175
11.8 Gebelikte Adrenal Yetmezlik 181

Bölüm 12: **Reprodüktif Sistem Anatomi ve Fizyolojisi 190**

12.1 Anatomi 190
12.1.1 Erkek Reprodüktif Sistem Anatomisi 190
12.1.2 Kadın Reprodüktif Sistem Anatomisi 192
12.2 Fizyoloji 196
12.2.1 Erkek Reprodüktif Sistem Fizyolojisi 196
12.2.2 Kadın Reprodüktif Sistem Fizyolojisi 202

İçindekiler

Bölüm 13: **Erkek Hipogonadizmi** **207**
13.1 Tanım 207
13.2 Görülme sıklığı 207
13.3 Sınıflama 209
13.4 Klinik bulgular 211
13.5 Laboratuvar 213
13.6 Genetik 216
13.7 Tedavi 218
13.7.1 Testosteron Replasman Tedavisi 219
13.7.2 Gonadotropin Tedavisi-Spermatogenezin Uyarılması 221
13.7.3 Erektil Disfonksiyon Tedavisi 226
13.8 Fonksiyonel Erkek Hipogonadizmi 228
13.8.1 Metabolik Hastalıklarda Hipogonadizm 230
13.8.2 Yaşlanma ve Erkek 234

Bölüm 14: **Kadın Hipogonadizmi** **240**
14.1 Tanım 240
14.2 Görülme sıklığı 240
14.3 Sınıflama 240
14.4 Klinik Bulgular 244
14.5 Laboratuvar 245
14.6 Genetik 246
14.7 Tedavi 249
14.7.1 Pubertenin İndüksiyonu 249
14.7.2 Hormon Replasman Tedavisi (HRT) Rejimleri 250
14.7.3 Fertilite Tedavisi 254

Bölüm 15: **Perimenopoz ve Menopoz** **258**
15.1 Tanım 258
15.2 Klinik Bulgular 258
15.3 Tanı 260
15.4 Tedavi 260
15.4.1 Hormon Replasman Tedavisi 260
15.4.2 Menopozla İlişkili Klinik Tabloların Tedavisi 268
15.4.3 Menopoz ve Metabolik Hastalıkların Yönetimi 270

Bölüm 16: **Hiperandrojenemili Olguya Yaklaşım** **275**
16.1. Kadınlarda Hiperandrojeneminin Tanı ve Ayırıcı Tanısı 275
16.1.1. Hiperandrojenemide Klinik Belirti ve Bulgular 275
16.1.2 Hiperandrojenemide Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri 281
16.2. Polikistik Over Sendromu 282
16.2.1 Tanım 283
16.2.2 Görülme Sıklığı 283
16.2.3 Klinik ve Laboratuvar Tanı Kriterleri 284
16.2.4 Polikistik Over Sendromunda Metabolik Hastalıkların Yönetimi 287
16.2.5 Polikistik Over Sendromu Ve Genetik 289
16.3 Hiperandrojeneminin Tedavisi 289
16.3.1 Yaşam Tarzı Değişikliği Ve Lokal Tedaviler 290
16.3.2 Oral Kontraseptif Kullanım Endikasyon Ve Kontrendikasyonları 291
16.3.3 Androjen Baskılama Yöntemleri 292
16.3.4 Ovülasyon İndüksiyonu ve Fertilitenin Yönetilmesi 293

İçindekiler

Bölüm 17: **Jinekomasti** **297**
17.1 Tanım 297
17.2 Görülme sıklığı 297
17.3 Sınıflama 298
17.4 Patofizyoloji 298
17.5 Klinik bulgular 301
17.6 Tanı 303
17.7 Tedavi 305

Bölüm 18: **Cinsiyet Disforisi** 309
18.1 Cinsel Kimlik Tanımlamaları 309
18.2 Tanıda Endokrinoloji Uzmanının Görevleri 310
18.3 Erkekten Kadına Transbireyin Hazırlanması, Tedavisi ve İzlemi 311
18.4 Kadından Erkeğe Transbireyin Hazırlanması, Tedavisi ve İzlemi 315
18.5 Endokrinoloji Uzmanının Karşılaşabileceği Tıbbi ve Hukuki Sorunlar ve Çözüm Önerileri 317

Bölüm 19: **Endokrin Bozucuların Adrenal Bez ve Gonad Sistemiyle İlişkisi** **322**
19.1 Genel bilgiler 322
19.2 Endokrin Bozucuların Adrenal Bez Üzerine Etkileri 325
19.3 Endokrin Bozucuların Erkek Gonad Sistemi Üzerine Etkileri 328
19.4 Endokrin Bozucuların Kadın Gonad Sistemi Üzerine Etkileri 331

Bölüm 20: **Androjenik Steroidlerin ve Anabolizan Hormonların Kullanımı** **338**
20.1 Tedavi amaçlı kullanım 338
20.1.1 Erkek hipogonadizm tedavisi 338
20.1.2 Kadınlarda Androjen Tedavisi 341
20.1.3 Adrenal Yetmezlikte Androjen Replasmanı 342
20.2 Kötü Kullanım 343
20.2.1 Tanım ve Görülme Sıklığı 343
20.2.2 Androjenik steroidlerin Kötüye Kullanımına Bağlı Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar 345
20.2.3 Tedavi ve Klinik Yönetim 348

Bölüm
1

Adrenal Bezlerin Anatomi ve Fizyolojisi

1.1 Anatomi

1.1.1 Adrenal KWorteks Anatomisi

Adrenal bezler, embriyolojik olarak farklı 2 katmandan (korteks ve medulla) oluşan endokrin organlardır. Erişkin adrenal bezi 4-6 gram ağırlığında, 2 cm genişliğinde, 5 cm uzunluğunda ve 1 cm kalınlığında olan piramidal bir yapıdır. Retroperitoneal bölgede, böbreklerin üst kutuplarının üzerinde, postero-medialinde yer alır. Fibröz bir kapsül tarafından çevrelenmiştir. Korteks, adrenal bezin %90'ını oluşturur, medulla ise bezin yaklaşık %10'unu kapsar. Böbrek üstü korteksi ara mezodermden gelişir ve steroid hormon sentezi işlevini görür. Adrenal korteks mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenlerin üretimi ve salgılanmasından sorumludur.

Histolojik olarak erişkin adrenal korteks üç bölgeden oluşur:

- **Zona Glomerulosa (zG):** Kapsülün hemen altında yer alır ve korteksin yaklaşık %15'ini oluşturur. Glomeruli (Latince glomus, top) adı verilen yuvarlak kümeler veya işlevsel birimler halinde düzenlenmiş lipitten fakir küçük hücrelerden oluşur. Aldosteron üretir, 17α-hidroksilaz aktivitesinden yoksundur, bu yüzden kortizol veya androjen üretemez.
- **Zona Fasikülata (zF)**: Adrenal korteksin en kalın tabakasıdır ve korteksin %75'ini oluşturur. Hücreler büyük ve lipit açısından zengindir, bu nedenle "şeffaf hücreler" olarak adlandırılır. Bu hücreler, zona retikülaristen zona glomerulosaya veya kapsüle kadar uzanan radyal kordonlar halinde düzenlenmiş sütunlar oluşturur. Kortizol ve androjen üretir. Kortizol, insanlardaki ana glukokortikoiddir ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin bir parçası olarak adrenokortikotropin hormonuna (ACTH) yanıt olarak üretilir.
- **Zona Retikülaris (zR):** Medullayı çevreler, daha kompakt hücrelerden ve belirgin lipid içeriği bulunmayan polihedral hücrelerden oluşur. Lipofuscin granülleri içerir. Kortizol ve androjen üretir. İlk olarak insanlarda 3 yaşında morfolojik olarak ayırt edilebilir hale gelir. Adrenarşın başlangıcıyla adrenal androjen sentezi önemli ölçüde arttığında 6 yaşına kadar sürekli bir hücre tabakası oluşturur ve 13 yaşına kadar da genişler.

Adrenal korteks karmaşık, zengin bir damar ağına sahiptir. Arteriyel beslenme, aorta, alt frenik, renal ve interkostal arterlerden gelen 12 kadar küçük arter tarafından sağlanır. Bu arterler dallanarak subkapsüler arteriolar pleksusu oluşturur ve buradan radyal kapillerler korteksin derinlerine doğru ilerler. Zona retikülariste yoğun bir sinüzoidal pleksus oluşur ve bu yapı merkezi bir vene boşalır. Sağ adrenal ven kısadır ve doğrudan inferior vena kavaya drene olurken, sol adrenal ven sol renal vene boşalır.

Adrenal bezlerin innervasyonu retroperitonda bulunan çölyak, aortikorenal ve renal otonom gangliyonlardan kaynaklanan visseral afferent lifler ile yapılır. Adrenal korteks, afferent ve efferent innervasyona sahiptir. Sinir uçlarının adrenokortikal hücrelerle doğrudan temas halinde olabileceği düşünülmektedir. Adrenal kortekste bulunan kemoreseptörler ve baroreseptörler, efferent innervasyonu desteklemektedir. Kortizol sekresyonundaki sirkadiyen varyasyon ve kompansatuvar adrenal hipertrofi de adrenal innervasyonda etkili olmaktadır. Splanknik sinir innervasyonu da adrenal steroid salınımının düzenlenmesinde rol oynar.

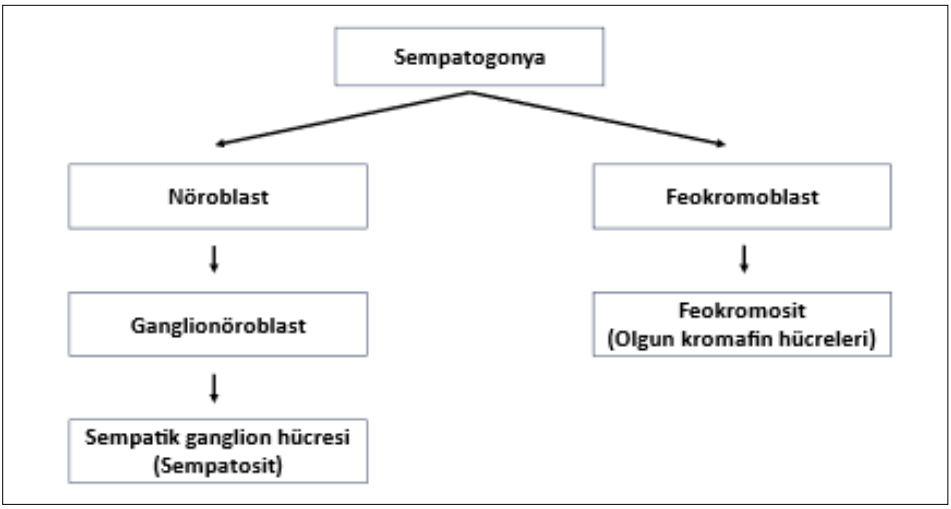
1.1.2 Adrenal Medulla Anatomisi

Adrenal bezler retroperitonelal yerleşimli olup, her biri yaklaşık 8-10 gram ağırlığındadır. %90'ını dış kesimde bulunan adrenal korteks oluşturururken, %10'unu iç kısımda bulunan adrenal medulla oluşturur. Medulla ve korteksi ayıran keskin bir sınır yoktur. Bu iki tabakanın embroyolojik kökenleri ve fizyolojik fonksiyonları birbirinden farklıdır.

Embriyoloji

Adrenal medulla ve paragangliomalar otonom sempatik sinir sisteminin bir parçasıdır. Sempatik sinir sistemi, fetüste nöral krestteki ilkel hücrelerden (sempatogonya) kaynaklanır. Gebeliğin yaklaşık 5. haftasında, bu hücreler torakal bölgedeki spinal ganglionlardan göç ederek dorsal aortun arkasında sempatik zinciri oluştururlar. Daha sonra, 8. haftada adrenal medullayı oluşturmak için fetal adrenal kortekse girer. Bu dönemde adrenal medulla sempatogonia ve feokromoblastlardan oluşur ve bunlar daha sonra feokromositlere olgunlaşır (Şekil 1.1). Feokromosit denilen kromaffin hücreleri, içinde ketakolamin (epinefrin ve/veya norepinefrin), taşıyan çok sayıda vezikül (granül) içerir.

Feokromoblastlar ve feokromositler ayrıca paraganglion oluşturmak üzere aortun her iki tarafında toplanırlar. Bu hücreler esas olarak mezenterik arterlerin çıkışında ve aort bifurkasyonunda toplanırlar ve burada Zuckerkandl organını oluştururlar. Zuckerkandl organı yaşamın ilk yılında oldukça belirgindir.



Şekil 1.1. Adrenerjik hücrelerin embriyonik gelişimi. Sempatogonya, nöral krestten türetilen primitif hücrelerdir.

İnnervasyon

Adrenal medulla hücreleri, sempatik sinir sisteminin preganglionik lifleri tarafından innerve edilir. Bu liflerin çoğu, bezin arka yüzeyindeki kapsüldeki bir pleksustan kaynaklanır ve sinaps yapmadan adrenal bezlere girer, kan damarlarının seyrini takip ederek medullaya girerler. Bazıları santral venin duvarına ulaşır ve burada küçük otonom ganglionlarla sinaps yaparlar. Ancak, liflerin çoğu feokromositlerle ilişki içinde sonlanır.

Kanlanma

Adrenal glandlar arterlerini inferior frenik arter, renal arterden ve doğrudan aorttan alırlar. Adrenal arterler dallanır ve kapsülün altında bir pleksus oluşturur. Bu pleksus korteksi besler. Pleksus arterlerinin bazıları korteksi deler ve medullayı besler, kortikomedüller portal sistemi oluşturur.

1.2 Fizyoloji

1.2.1 Glukokortikoidlerin Etkileri

Glukortikoid Sentezi

Zonlar arasında enzimatik farklılıklar nedeniyle adrenal korteks, farklı salgı ve düzenleme özelliklerine sahiptir. Zona glomeruloza, 17α-hidroksilaz aktivitesinden yoksundur; kortizol ve androjen sentezleyemez, yalnızca aldosteron üretir. Aldosteron sentezi, renin-anjiyotensin sistemi ve potasyum tarafından kontrol edilir.

Zona fasikülata ve zona retikülaris, kortizol, androjenler ve az miktarda östrojen üretir. Öncelikle ACTH tarafından düzenlenir. Zona fasciculata tarafından üretilen kortizol, tüm

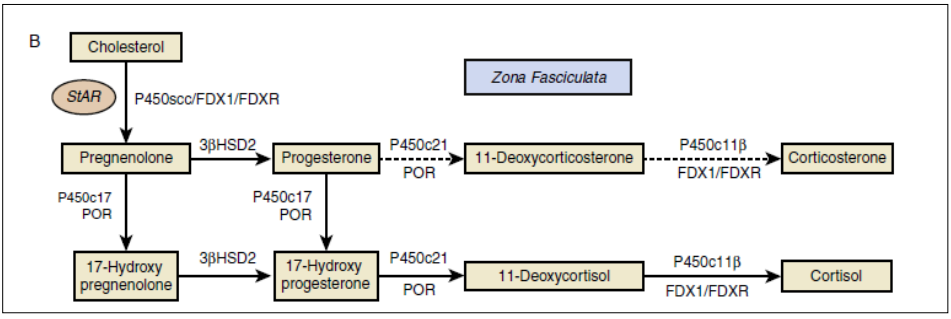
steroid hormonlarının sentezi gibi kolesterol ile başlar. Plazma lipoproteinleri, adrenal kolesterolün başlıca kaynağıdır.

Steroidojenik bir uyarana karşı akut tepki, steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) tarafından aracılık edilir. Bu mitokondriyal fosfoprotein, kolesterolün dış mitokondriyal zardan iç mitokondriyal zara taşınmasını artırır. StAR genindeki mutasyonlar, doğumda şiddetli kortizol ve aldosteron eksiklikleri ile konjenital lipoid adrenal hiperplaziye neden olur.

Kolesterolün pregnenolona dönüşümü, adrenal steroidogenezde hız sınırlayıcı adımdır ve adrenaldeki ACTH etkisinin ana hedefidir. Bu adım mitokondride gerçekleşir ve iki hidroksilasyon ile ardından kolesterolün yan zincir ayrılmasını içerir. Tek bir enzim, CYP11A, bu süreci düzenler. Mikrozomal sitokrom P450'ye elektron taşınması, adrenodoksin redüktazdan farklı bir flavoprotein olan P450 redüktazı içerir.

Kortizol sentezi, düz endoplazmik retikulum içindeki CYP17 tarafından pregnenolonun 17α-hidroksilasyonu ile 17α-hidroksipregnenolon oluşturmak üzere ilerler. Bu steroid, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz ile 17α-hidroksiprogesterona dönüştürülür.

Bir sonraki adımda, yine mikrozomal olan CYP21A2, 17α-hidroksiprogesteronun 21-hidroksilasyonunu gerçekleştirir ve 11-deoksikortizol oluşturur. Bu bileşik, mitokondride CYP11B1 tarafından 11β-hidroksilasyon ile kortizole dönüşür (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Glukortikoid sentezi

Sekresyonun Regülasyonu

ACTH, zona fasikülata ve zona retikülaris için trofik bir hormondur ve kortizol ile adrenal androjen üretiminin başlıca düzenleyicisidir. ACTH, hipotalamus ve merkezi sinir sistemi tarafından nörotransmitterler, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopresin (AVP) aracılığıyla düzenlenir. ACTH uygulaması, steroidlerin hızlı sentezlenmesine ve salgılanmasına yol açar; bu hormonların plazma seviyeleri dakikalar içinde yükselir. ACTH, RNA, DNA ve protein sentezini artırır. ACTH, yüksek afiniteli plazma membran reseptörlerine bağlanarak adenilil siklazı aktive eder ve siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artırır. Bu süreç, StAR dahil olmak üzere hücre içi fosfoprotein kinazlarını aktive eder.

Sirkadiyen Ritm

CRH ve ACTH salgılama ataklarının sayısı ve büyüklüğü, merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenir. Kortizol salgılanması, akşam geç saatlerde düşüktür ve uykunun ilk birkaç saatinde azalmaya devam eder. Uykunun üçüncü ve beşinci saatlerinde salgılanmada bir artış olur; ancak büyük salgılama atakları, uykunun altıncı ila sekizinci saatlerinde başlar.

Kortizol salgılanması daha sonra gün içinde kademeli olarak azalır ve daha az sayıda, daha düşük büyüklükte salgılama atağı görülür. Ancak yemek yeme ve egzersiz, kortizol salgılanmasını artırır. Sirkadiyen ritm, bireysel farklılıklar gösterebilir; ancak uyku düzeni, ışığa maruziyet, fiziksel ve psikolojik stres, merkezi sinir sistemi ve hipofiz bozuklukları, Cushing sendromu, karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve alkolizmde değişebilir.

Plazma ACTH ve kortizol salgılanması, fiziksel strese tepki olarak da değişir. Stres tepkileri, merkezi sinir sisteminden kaynaklanarak hipotalamik CRH'yi ve dolayısıyla hipofizden ACTH salgılanmasını artırır.

Glukokortikoid Geri Bildirim İnhibisyonu

Glukokortikoid geri bildirim inhibisyonu, hem hipofiz hem de hipotalamusta meydana gelir ve iki ayrı mekanizmayı içerir: hızlı ve gecikmeli geri bildirim inhibisyonu.

- Hızlı geri bildirim inhibisyonu: ACTH salgılanması, glukokortikoidlerin artış hızına bağlı olarak hızla inhibe edilir. Bu faz, dakikalar içinde gerçekleşir ve geçicidir (<10 dakika).
- Gecikmeli geri bildirim inhibisyonu: Zamana ve doza bağlı olarak CRH ve ACTH salgılanmasını baskılar. Sürekli glukokortikoid uygulaması, ACTH seviyelerinin giderek azalmasına ve uyarıya tepkisiz hale gelmesine neden olur.

Glukokortikoidlerin Etkileri

Glukokortikoid reseptörleri, hemen hemen tüm dokularda bulunur. Glukokortikoidler, yaşam için gerekli birincil stres hormonlarıdır ve insan fizyolojisinin neredeyse her yönünü etkiler. Fiziksel ve duygusal strese tepki olarak, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksının aktivasyonu ile adrenal bezler tarafından sentezlenir ve salınır.

Glukokortikoidlerin fizyolojik etkileri; antienflamatuvar, immünomodülatör, akciğer gelişimi, iskelet büyümesi, davranış, üreme, metabolizma ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinedir. Nihayetinde stres etkenleri karşısında vücut hemostazını sağlar. Günlük sirkadiyen bir düzen içinde salınır; en yüksek seviyeleri sabah 08.00 civarında, en düşük seviyeleri ise gece yarısı ile sabah 04.00 arasında görülür.

Kortizol salınımı, HPA ekseninin geri bildirim kontrolü altındadır. CRH, hipotalamustan salgılanarak ACTH'yı uyarır. Zona fasciculata'da glukokortikoid üretimi, kolesterol desmolaz, 17α-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve 11β-hidroksilaz enzimlerini içerir.

Bu yolun son ürünü kortizondur. Kortizon (kortizolün inaktif formu), karaciğerde tip 1 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tarafından aktif formu olan kortizole dönüştürülür. Kortizol, bir globulin proteini olan kortizol bağlayıcı proteine (CBP) bağlı olarak kanda taşınır.

Kortizol, hem glukokortikoid hem de aldosteron reseptörlerine bağlanma ve onları aktive etme potansiyeline sahiptir. 11β-hidroksisteroid (tip II) dehidrogenaz, kortizolü inaktif formu olan kortizona dönüştürerek mineralokortikoid reseptörlerinin kortizol tarafından aktivasyonunu önler.

Metabolik Etkiler

Açlık sırasında glukokortikoidler, glikojenoliz ve glukoneogenezi artırarak ve yağ dokusu tarafından glikoz alımını azaltarak plazma glikoz seviyelerinin korunmasına katkıda bulunur. İnsülinin etkilerini antagonize eder ve beyin, kırmızı kan hücreleri ve iskelet kasları için glikozun kullanılabilirliğini artırmak amacıyla hücresel glikoz alımını azaltır.

İnsülinin etkilerini antagonize ederek glikojen sentezini ve GLUT-4 taşıyıcıları tarafından glikoz alımını azaltır. Hepatik glikoz üretimi, hepatik RNA ve protein sentezi artar. Kas üzerindeki etkiler katabolliktir; glikoz alımı ve metabolizmasının azalması, protein sentezinin azalması ve amino asitlerin salınımının artması. Bu süreç, karaciğerde glukoneogenez için amino asit substratlarını sağlar.

Ayrıca, glukokortikoidler yağ dokusunda hormon duyarlı lipazı (HSL) aktive ederek beta oksidasyonu artırır ve serbest yağ asitlerinin bulunabilirliğini artırarak lipolizi uyarır. Bu, yağ asitlerinin karaciğere iletilmesini artırır ve burada metabolizmaları glukoneogenezi desteklemek için enerji sağlar.

Glukokortikoid eksikliğinde hipoglisemi meydana gelebilirken, glukokortikoid fazlalığı durumlarında hiperglisemi, hiperinsülinemi, kas kaybı ve anormal yağ dağılımıyla kilo alımı olabilir.

Bağ Dokusu

Glukokortikoid fazlalığı, fibroblastları inhibe ederek kollajen ve bağ dokusu kaybına yol açar. Bu, cildin incelmesine, kolay morarmaya, çatlak oluşumuna ve yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur.

Kemik Doku

Glukokortikoidler, osteoblast proliferasyonunu ve RNA, protein, kollajen ve hiyaluronat sentezini azaltarak doğrudan kemik oluşumunu engeller. Suprafizyolojik dozları, nükleer faktör kappa B (RANK)-ligand/RANK sinyal yolunu aktive ederek kemik rezorpsiyonunu artırır. Bu durum, osteoliz ve kemik dönüşümünün biyokimyasal belirteçlerinde artışa neden olur.

Kalsiyum Metabolizması

Glukokortikoidler, bağırsak kalsiyum emilimini belirgin şekilde azaltarak serum kalsiyum seviyesini düşürme eğilimindedir. Bu durumun mekanizması, bağırsaktaki $1,25(OH)_2D$ etkisinin antagonizmasına dayanmaktadır.

Glukokortikoidler, böbrek 1α-hidroksilazını doğrudan uyarır. Ayrıca idrarla kalsiyum atılımını artırarak hiperkalsiüriye neden olur. Serum fosfor konsantrasyonlarını düşürerek fosfatüriye yol açar.

Büyüme ve Gelişme

Glukokortikoidler, fetal ve farklılaşan dokularda bir dizi sistemin gelişimini hızlandırır. Bu etki, büyüme faktörleri ile etkileşimlerinden kaynaklanabilir.

- Fetal akciğerde artan sürfaktan üretimi
- Hepatik ve gastrointestinal enzim sistemlerinin hızlandırılmış gelişimi

Ancak, aşırı glukokortikoidler çocuklarda büyümeyi engelleyebilir. Bu olumsuz etki, büyüme hormonu (GH) salgısının ve insülin benzeri büyüme faktörü I üretiminin azalmasıyla ilişkilidir.

Kan Hücreleri ve İmmün Sistem

- Eritrositler: Glukokortikoidlerin eritropoez ve hemoglobin konsantrasyonu üzerinde minimal etkisi vardır.
- Lökositler: Polimorfonükleer nötrofiller (PMN)'in salınımını artırarak ve dolaşımdaki yarı ömrünü uzatarak total lökosit sayısını artırır.Lenfosit, monosit ve eozinofil sayısını azaltır. Eozinofiller açısından, glukokortikoidler periferde apoptoz ve sekestrasyona neden olur.

İmmünolojik Etkiler

Glukokortikoidler, immünolojik ve inflamatuar yanıtın birçok yönünü etkiler.

- Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır.
- Lenfokin IL-1, antijen işleme ve antikor üretimini baskılar.
- T hücresi proliferasyonunu inhibe eder (IL-2 sinyal yolunu baskılar).

Bu etkiler, timus, dalak ve lenf düğümlerinin boyutunda küçülmeye neden olabilir.

Kardiyovasküler Etkiler

Glukokortikoidler, kalp debisini artırabilir ve periferik vasküler tonusu düzenleyerek vazokonstriktörlerin etkisini artırabilir. Fazla glukokortikoidler hipertansiyona neden olabilir.

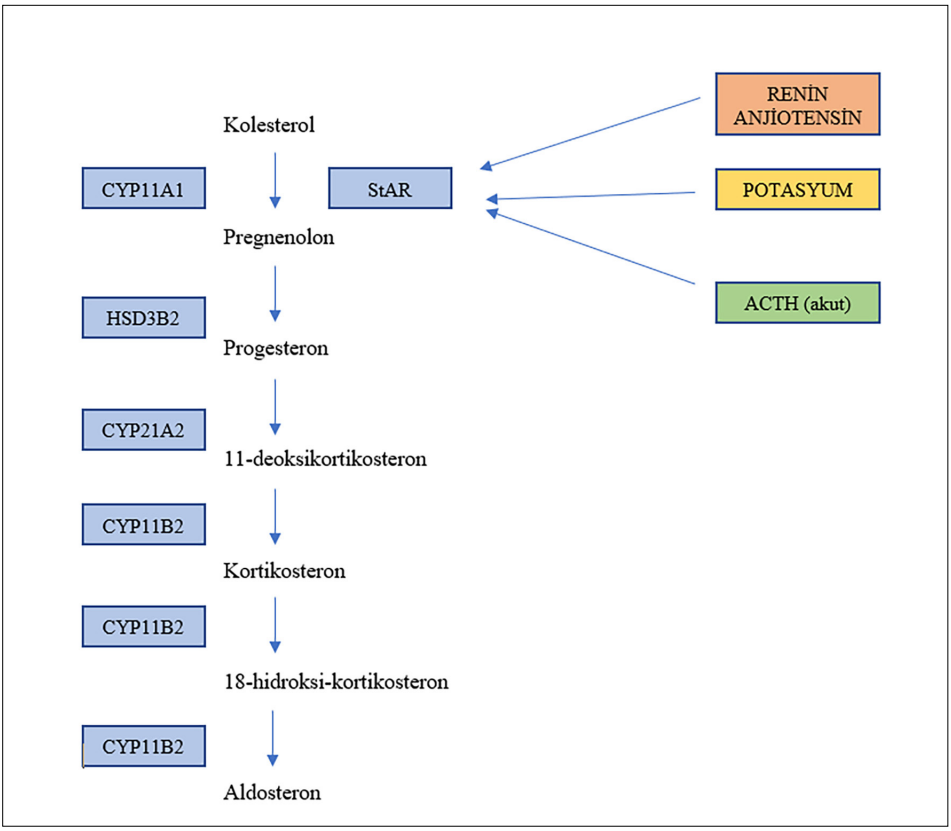
Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkiler

- Aşırı glukokortikoidler, öfori, sinirlilik, depresyon, bilişsel bozukluklar ve uykusuzluğa neden olabilir.
- Azalmış glukokortikoidler, apatiklik, depresyon, iştah azalması ve duyusal hassasiyette artışa yol açabilir.

1.2.2 Mineralokortikoidlerin Etkileri

Aldosteron Sentezi ve Sekresyonunun Düzenlenmesi

Kolesterol, aldosteron da dahil olmak üzere tüm steroid hormonlarının ortak öncüsüdür. Steroid hormon sentezi, hücre içi lipid damlacıklarından kolesterol esterlerinin mobilizasyonu ve kolesterol ester hidrolaz enzimi tarafından serbest kolesterole hidrolize edilmesiyle başlar. Progesteron, mineralokortikoid sentezi için bir substrattır. zG'da progesteron CYP21A2 tarafından C21 pozisyonunda hidroksilasyona uğrayarak deoksikortikosterona dönüşür. Bu ara metabolitin aldosterona dönüşümündeki üç terminal basamak (11-beta-hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyonu), mitokondriyal bir P450 enzimi olan CYP11B2 (aldosteron sentaz, P450c11as) tarafından katalize edilir.



Şekil 1.3. Aldosteron biyosentezi

Aldosteron, adrenal bez tarafından salgılanan başlıca mineralokortikoid olup tüm mineralokortikoid aktivitenin yaklaşık %90'ını oluşturur. Aldosteronun yaklaşık %50-70'i albumine veya kortikosteroid bağlayıcı globuline bağlı olarak dolaşırken, toplam plazma aldosteronunun %30-50'si serbest halde bulunur. Aldosteron, karaciğerde hızla tetrahidroaldosterona inaktive edilir ve yarı ömrü 15-20 dakikadır.

Deoksikortikosteron, aldosteronun 1/30'u kadar güçlüdür, ancak çok küçük miktarlarda salgılanır. Kortikosteron ise hafif mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. zG, deoksikortikosteronu ardışık reaksiyonlarla aldosterona dönüştüren CYP11B2 enzimine sahip tek adrenal korteks bölgesidir. Sağlıklı bireylerde, aldosteron salınımının birincil uyarıcıları anjiyotensin II ve serum potasyum konsantrasyonundaki hafif artıştır. CYP11B1 gen ekspresyonunu uyaran Steroidogenik Faktör 1 (SF-1), CYP11B2 gen ekspresyonunu değiştirmez. Steroidojenik Akut Regülatör Protein (StAR) aktivitesi, kolesterolün mitokondriye taşınmasını sağlayarak aldosteron sentezini artırır ve bu süreç, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışıyla uyarılır.

Aldosteronun sentez ve salınımının kontrolü renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi tarafından gerçekleştirilir. Plazmadaki Anjiotensin II (fosfolipaz C/protein kinaz C kaskadı) ve potasyum (voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları) konsantrasyonları, farklı mekanizmalar aracılığıyla hücre

içi kalsiyum seviyesini artırır. Böylece kolesterolün pregnenolona ve deoksikortikosteron/kortikosteronun aldosterona dönüşümünü uyarır. ACTH'nın, glukokortikoid ve seks hormonları sentezinin aksine, aldosteron sentez ve salınımında kısıtlı bir etkisi vardır. ACTH, Gs ile eşleşmiş melanokortin tip 2 reseptörüne (MC2R) bağlanarak cAMP sentezini başlatır ve kolesterolün pregnenolona dönüşümünü uyarır ve akut enjeksiyonları aldosteron sekresyonunu arttırmaktadır. Bu mekanizma, zona glomerulosa fonksiyonunun kosintropin stimülasyon testi ile değerlendirilmesine temel oluşturur (Şekil 1.3).

Aldosteronun Hücresel Mekanizması

Mineralokortikoidlerin vücut üzerindeki genel etkileri uzun yıllardır bilinmesine rağmen, aldosteronun tübüler hücreler üzerindeki moleküler etkileri ve sodyum taşınmasını artırma mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, artan sodyum geri emilimine yol açan hücresel olaylar dizisi şu şekilde ilerlemektedir;

1- Aldosteron hücre zarlarında lipid çözünürlüğüne sahip olduğu için tübüler epitel hücrelerinin içine kolayca girer. Hücre içine giren sodyum, hücrenin bazolateral membranında bulunan sodyum-potasyum pompası tarafından hücrenin geri kalan kısmına taşınır. Bu nedenle, aldosteronun sodyum taşınması üzerinde ani ve doğrudan bir etkisi yoktur. Bunun yerine, sodyum taşınması için gerekli spesifik hücre içi maddelerin oluşmasına yol açan yolakların tamamlanması gerekmektedir.

2- Tübüler hücrelerin sitoplazmasında aldosteron, yüksek derecede spesifik bir sitoplazmik mineralokortikoid reseptörü (MR) proteini ile birleşir. Bu reseptör proteini, yalnızca aldosteron veya benzer bileşiklerin bağlanmasına izin veren özel bir stereomoleküler yapıya sahiptir. Böbrek tübüler epitel hücrelerinin MR reseptörleri, kortizole karşı da yüksek bir afinitiye sahip olmasına rağmen, 11β-hidroksisteroid dehidrojenaz tip II enzimi normalde kortizolün büyük bir kısmını kortizona dönüştürerek MR reseptörlerine bağlanmasını engeller.

3- Aldosteron-reseptör kompleksi veya bu kompleksin bir ürünü hücre çekirdeğine girer ve sodyum ve potasyum taşınması süreciyle ilgili bir veya daha fazla haberci RNA (mRNA) türü oluşturmak üzere DNA'nın bir veya daha fazla spesifik bölümünü uyarır.

4- Oluşan mRNA sitoplazmaya geri döner ve ribozomlarla etkileşime girerek protein sentezini başlatır. Sentezlenen proteinler, bir veya daha fazla enzim ve hücre zarından sodyum, potasyum ve hidrojen taşınmasını sağlayan membran taşıma proteinlerinden oluşan bir karışımdır. Özellikle artan enzimlerden biri, renal tübüler hücrelerin bazolateral membranında bulunan sodyum-potasyum adenozin trifosfatazdır (Na^+/K^+ ATPaz).

Aldosteronun klasik olmayan etkileri, muhtemelen sitozolik mineralokortikoid reseptör aktivasyonu yoluyla genomik mekanizmalarla gerçekleşse de, sodyum-potasyum dengesinin modifikasyonunu içermez. Aldosteron aracılı etkiler; çeşitli kollajen genlerinin ekspresyonunu, doku büyüme faktörlerini (örneğin, transformasyon büyüme faktörü β ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1) kontrol eden genlerin aktivasyonunu ve inflamasyonu düzenleyen genlerin ekspresyonunun artmasını kapsar. Bu etkiler sonucunda, kalp, damar yapıları ve böbrek gibi çeşitli dokularda mikroanjiyopati, akut olarak nekroz ve uzun vadede fibrozis gelişir. Bu hasarın oluşması için aldosteron seviyelerinin yükselmesi şart değildir; dolaşımdaki hacim veya sodyum dengesi ile aldosteron seviyesi arasındaki dengesizlik kritik bir faktördür.

Aldosteronun Renal Etkileri

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), öncelikli olarak tuz ve su homeostazını sağlamak ve vasküler direnci kontrol etmek için evrimleşmiş bir endokrin sistemdir. Kan hacmi ve arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. RAAS aktivitesinden sorumlu olan ana düzenleyici mekanizma, proteolitik enzimlerden oluşan bir kaskaddır. Bu kaskadda, dolaşımdaki anjiotensinojen renin tarafından parçalanarak anjiotensin I üretilir ve ardından anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından parçalanarak anjiotensin II oluşturulur. Tüm biyolojik olarak aktif anjiotensin peptidlerinin tek öncüsü olan anjiotensinojen, ağırlıklı olarak karaciğerde üretilir ve östrojenler, steroidler ve tiroid hormonları gibi çeşitli hormonlar tarafından kontrol edilir. Renin aktivitesi, RAAS'ın düzenlenmesinde hız sınırlayıcı basamak olarak görev yapar. Böbrek glomerüllerinin aferent arteriollerinde bulunan jukstaglomerüler hücreler, renin için ana kaynaktır. Genel olarak renin üretimi; böbrek perfüzyon basıncı, makula densa hücreleri tarafından algılanan tübüler sodyum konsantrasyonu, kan basıncı, sodyum dengesi ve anjiotensin II konsantrasyonunu içeren negatif geri bildirim döngüsü tarafından düzenlenir. Aldosteron, RAAS'ın bir diğer önemli bileşeni olup, anjiotensin II'ye ek olarak, kan basıncının homeostatik düzenlenmesine katkıda bulunur ve plazma sodyum ve potasyum konsantrasyonlarını kontrol eder.

Arteriyel kan basıncı, belirli bir zaman diliminde kalp debisi ve toplam vasküler direnç tarafından belirlenir. Sonuç olarak, arteriyel kan basıncı, kan hacminin ve dolayısıyla ekstraselüler hacmin bir fonksiyonudur. Ekstraselüler hacmin uzun vadeli homeostazı, tuz ve su alımı ve aynı miktarda tuz ve suyun atılımının dengelenmesi ile düzenlenir. Bu süreçte, böbrekler tuz ve suyun atılmasında ana rolü oynar. Tübüler sodyumun %65'i proksimal tübülde aktif transport ile geri emilir. Distal tübüle ulaştığında klor ile birlikte sodyumun %90'dan fazlası geri emilmiştir. Böylece oluşan osmotik basınç farkı, suyun membranlardan geçişini sağlayarak sodyum ile aynı oranda geri emilimini sağlar. Anjiotensin II, böbrekteki doğrudan ve dolaylı etkileriyle vücuttan tuz ve su kaybını azaltır. Doğrudan etkileri arasında glomerüler filtrasyon hızında (GFR) değişiklikler ve tübüler sodyum geri emiliminin modülasyonu yer alır. Böbrekten tuz ve su atılımı üzerindeki dolaylı etkisi ise aldosteron sentezini uyarmasıdır. Aldosteron, distal tübül ve toplayıcı kanallardaki esas (P) hücrelerde sodyum geri emilimini ve eş zamanlı potasyum sekresyonunu, interkale (I) hücrelerde ise hidrojen sekresyonunu uyarır. Bu etkisini böbrek kortikal toplayıcı kanalında ana epitel hücrelerinde bulunan mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak gösterir.

Mineralokortikoid reseptörü, nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olup, kalp, kolon ve hipokampusta da bulunur. Aktivasyon öncesinde sitoplazmada lokalizedir, aldosterona bağlandığında yapısını değiştirir ve nükleusa taşınarak transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Aldosteronun düzenlediği serum ve glukokortikoid ile uyarılabilir kinazın (Sgk1) ekspresyonunu artırarak, epitelyal sodyum kanalını parçalamaktan sorumlu bir ubiquitin ligaz olan Nedd4-2'yi fosforile edip etkisiz hale getirir. Bu durum, kortikal toplayıcı tübüllerin ana hücrelerinde luminal membranda daha fazla sodyum kanalının açık kalmasına neden olur ve sodyum iyonlarının geri emilimini artırır. Sodyum kaybı, luminal elektronegatifliği artırarak renal tübül hücreleri tarafından potasyum ve renal interstisyel hücreler tarafından hidrojen iyonlarının salgılanmasını uyarır. Bu durum, hücre dışı sıvıdaki hidrojen iyon konsantrasyonunu azaltarak metabolik alkaloza neden olur. Bu nedenle, vücutta sodyum ve potasyum

homeostazı birbirine bağlıdır, mineralokortikoid eksikliği böbrekten ciddi sodyum klorür kaybına ve hiperkalemiye neden olur.

Aldosteronun Ter Bezlerinde, Tükrük Bezlerinde ve İntestinal Absorbsiyona Etkisi

Aldosteron, ter bezleri, tükrük bezleri ve kolonda da böbrek tübüllerindeki gibi etki gösterir. Ter ve tükrük bezleri tarafından üretilen primer salgı çok miktarda sodyum klorür içerer. Bu sıvı salgı kanallarından geçerken, aldosteron etkisiyle içeriğindeki sodyumun büyük kısmı geri emilir ve potasyum salgılanır. Kolonda da benzer şeklide sodyum geri emilimi belirgin şekilde artarak feçesle sodyum kaybı önlenir. Aldosteron eksikliğinde barsaktan sodyum ile birlikte su geri emilimi de bozulacağı için diyare ve tuz kaybına neden olur.

Aldosteronun Ekstraselüler Sıvı Hacmi ve Dolaşım Sistemindeki Etkisi

Aldosteronun aşırı salgılanması halinde oluşan sodyum retansiyonunun etkisi geçicidir. Ekstraselüler sıvı hacmi artarak yaklaşık 1-2 günde maksimum düzeye ulaşır ve arteriyel basınçta artışa neden olur. Arteriyel basınçtaki artışa (15-25 mmHg artış) bağlı basınç diürezi ve natriürez gelişir. Böylece sodyum ve ekstraselüler sıvının fazlası idrarla atılarak sıvı hacmi azalır. Basınç natriürezi ve diürez sonucu böbrekler tarafından sodyum ve su atılımının normale dönmesine 'aldosterondan kaçış' denir. Bundan sonra, vücudun sodyum ve su kazanım hızı sıfırdır ve böbrekler tarafından sodyum ve su alımı ve çıkışı arasında denge, sürekli aşırı aldosteron olmasına rağmen korunur. Ancak, kişi yüksek aldosteron seviyelerine maruz kaldığı süre içerisinde hipertansiyon gelişir.

Ayrıca, aşırı aldosteron, sadece potasyum iyonlarının hücre dışı sıvıdan idrara kaçmasına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda potasyumun hücre dışı sıvıdan vücudun çoğu hücresine taşınmasını da uyarır. Bu nedenle, aşırı aldosteron salgılanması, plazma potasyum konsantrasyonunda ciddi bir düşüşe (2 mEq/L kadar) neden olabilir. Potasyum konsantrasyonu normalin yaklaşık yarısının altına düştüğünde, normal aksiyon potansiyellerinin iletilmesini engelleyen, sinir ve kas lifi zarlarının elektriksel uyarılabilirliğinin değişmesinden kaynaklanan şiddetli kas güçsüzlüğü gelişir.

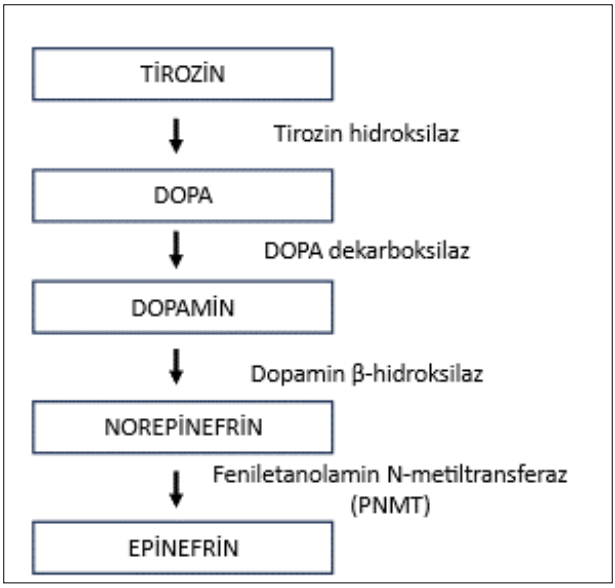
Mineralokortikoidler olmadığında, hücre dışı sıvının potasyum iyon konsantrasyonu belirgin şekilde artar, sodyum ve klorür vücuttan hızla kaybedilir ve hücre dışı sıvı ve kan hacmi büyük ölçüde azalır. Kardiyak debi azalır, şok benzeri bir duruma ilerler ve ardından ölüm gelişir. Aldosteron yetersizliğine bağlı gelişen hiperkalemide (normalin 2 katı) ise kalp kontraktilitesinde azalma ve aritmi gelişir.

1.2.3 Katekolaminlerin Etkileri

Katekolaminlerin Biyosentezi

Katekolaminler, adrenal medulla ve sempatik sinir sisteminde sentezlenen hormonlardır. Katekolaminler arasında dopamin, norepinefrin (noradrenalin) ve epinefrin (adrenalin) bulunur. Epinefrin, adrenal medullada sentezlenir, depolanır, ve sistemik dolaşıma salınır. Norepinefrin, adrenal medullada, ve periferik sempatik sinirlerde de sentezlenir ve depolanır. Norepinefrinin öncüsü olan dopamin, adrenal medullada ve periferik sempatik sinirlerde

bulunur ve öncelikle merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak işlev görür. Tüm katekolaminlerin öncüsü tirozindir (Şekil 1.4). Tirozin, oral yolla alınan besinlerden elde edilir veya karaciğerde fenilalaninden sentezlenir.



Şekil 1.4. Katekolaminlerin biyosentezi

Adrenal medullaya gelen sempatik sinirlerin uyarılması, dolaşımdaki kana büyük miktarda epinefrin ve norepinefrin salınmasına neden olur. Adrenal medulladan salgılanan miktarın yaklaşık %80'i epinefrin ve %20'si norepinefrindir. Paragangliomalar nadiren epinefrin salgılar. Dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin, doğrudan sempatik uyarının neden olduğu etkilerle hemen hemen aynı etkilere sahiptir. Kromogranin A (CgA), ekzositoz sırasında katekolaminlerle birlikte depolanan ve salınan bir peptittir, hastalar için tümör belirteci olarak kullanılabilir.

Katekolaminlerin Etkileri ve Etki Mekanizması

Stresli uyaranlar (ağrı, egzersiz, cerrahi girişim, anoksi, asfiksi, kanama, miyokard enfarktüsü, anestezi, hipoglisemi gibi) adrenal medullada katekolamin salgılanmasını uyarır. Katekolaminler birçok kardiyovasküler ve metabolik süreci etkiler, stres sırasında vücudun homeostazını korumaya yardımcı olur. Kalp atış hızını, kan basıncını, miyokardiyal kontraktiliteyi ve kardiyak iletim hızını artırırlar. Katekolaminler ayrıca, bronkodilatasyon, göz bebeklerinin genişlemesi, gastrointestinal sistemin inhibisyonu, karaciğer ve kaslardaki glikojenoliz ve kana glikoz salınımı artması gibi etkilere neden olur.

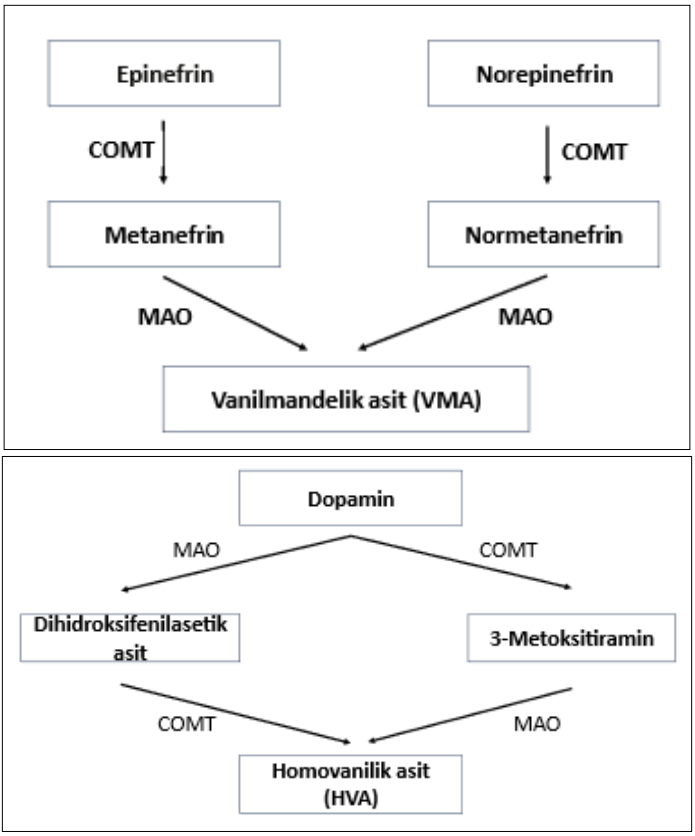
Katekolaminlerin etkileri G proteinine bağlı reseptörlerin aktivasyonu ile düzenlenir. Üç tip adrenerjik reseptör vardır; alfa, beta ve dopaminerjik reseptörlerdir ve alt tipleri α1, α2, β1, β2, β3, D1 ve D2'yi içerir. Bunların aracılık ettiği fizyolojik etkiler Tablo 1.1'de özetlenmiştir.

Tablo 1.1. Katekolamin reseptörleri: lokalizasyonu ve klinik etkileri

Katekolamin Reseptörleri	Lokalizasyonu	Reseptör Aktivasyonunu Takip Eden Klinik Etkiler
Alfa1	Vasküler düz kas Karaciğer Göz Deri Prostat Uterus İntestinal Dalak kapsülü	Vazokonstriksiyonu artırır (kan basıncını artırır) Glikojenolizi ve glukoneogenezi artırır Midriyazis Pilomotor düz kas kasılmasını artırır (kılları dikleştirir) Kontraksiyon ve ejakülasyonu artırır Gebe uterus kasılmasını artırır Sfinkter tonusunu artırır ve düz kası gevşetir Dalak hacmini azaltır
Alfa2	Preganglionik sinirler Vasküler düz kas Pankreas adacık hüc. Trombositleri Yağ hücreleri Beyin	Nörotransmitter salınımını azaltır Vazokonstriksiyonu artırır (kan basıncını artırır) İnsülin ve glukagon salınımını azaltır Trombosit agregasyonunu artırır Lipolizi azaltır Norepinefrin salınımını azaltır
Beta1	Miyokard Böbrek Yağ hücreleri Çoğu doku Nöronlar	Kontraksiyonu artırır Renin salgısını artırır Lipolizi artırır Kalorijenezi artırır İletkenlik hızını artırır
Beta2	Vasküler düz kas Bronşiyal düz kas Karaciğer İntestinal düz kası Pankreas adacık hüc. Yağ dokusu Kaslar Karaciğer ve böbrek Uterus düz kası	Vazokonstriksiyonu azaltır (kan akışını artırır) Bronkodilatasyon Glikojenolizi ve glukoneogenezi artırır İntestinal motiliteyi azaltır; sfinkter tonusunu artırır İnsülin ve glukagon salınımını artırır Lipolizi artırır Kontraksiyonu ve glikojenolizi artırır T4'ün T3'e periferik dönüşümünü artırır Gebe olmayan uterus kasılmasını azaltır
Beta3	Yağ hücreleri İntestinal düz kası	Lipolizi artırır İntestinal motiliteyi artırır
Dopamin1	Vasküler düz kas Böbrek tübülü	Vazodilatasyon Natriürezi artırır
Dopamin2	Hipofiz laktotrofları Beyin	Prolaktin salınımını inhibe eder Nörotransmitter

Katekolamin Metabolizması ve İnaktivasyonu

Katekolaminlerin dolaşımdaki yarı ömrü çok kısa olup, 10 ila 100 saniye arasındadır. Katekolaminler, sempatik sinir uçlarındaki geri alım yolu ile veya iki enzim ile metabolize edilerek dolaşımdan uzaklaştırılır (Şekil 1.5). Katekolaminler ve metabolitleri idrarla atılırlar.



Şekil 1.5. Katekolamin metabolizması.

Katekolaminlerin metabolizması iki enzimatik yolla gerçekleşir. Katekol-O-metiltransferaz (COMT), epinefrini metanefrine dönüştürür ve norepinefrini, normetanefrine dönüştürür. Metanefrin ve normetanefrin, oksidatif deaminasyon yoluyla monoamin oksidaz (MAO) tarafından vanilmandelik aside (VMA) oksitlenir. Dopamin ayrıca MAO ve COMT tarafından son metabolit olan homovanilik aside (HVA) metabolize edilir.

Kaynaklar

1. Kaitlin J Basham, Pierre Val. Adrenal Development and Homeostasis. DeGroot's Endocrinology Basic Science and Clinical Practice-Elsevier, Eighth Edition (2023)85:1408-1424
2. Ty B. Carroll, David C. Aron, James W. Findling, J. Blake Tyrrell. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Tenth Edition 9: 299-341
3. Jhon E. Hall. Adrenal Hormones. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology Thirteenth Edition. (2016)78:965-982
4. Richard J. Auchus, Christa EF. Pandey. The Adrenal Cortex. Williams Textbook of Endocrinology 15th Edition, Section IV (13): 417-531
5. Nicolas C. Nicolaides, Holger S. Willenberg, Stefan R. Bornstein, George P. Chrousos. Adrenal Cortex: Embryonic Development, Anatomy, Histology and Physiology. Endotext. www.endotext.org (Last Update: June 12, 2023)

6. James S. Lowe, Peter G. Anderson. Endocrine System. Stevens and Lowe's Human Histology. (2015)14:263–285
7. Meghan Dutt, Chase J. Wehrle, Ishwarlal Jialal. Physiology, Adrenal Gland. StatPearls. (PMID: 30725945) (Last Update: May 1, 2023)
8. Raff H. Adrenal Steroid Biosynthesis. UpToDate. https: //www.uptodate.com (Accessed on Feb 2025)
9. Gambaryan S, Mohagaonkar S, Nikolaev VO. Regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system by cyclic nucleotides and phosphodiesterases. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 22;14:1239492.
10. Triebel H, Castrop H. The renin angiotensin aldosterone system. Pflugers Arch. 2024 May;476(5):705-713.
11. Melmed, S., et al. "Chapter 16—Endocrine Hypertension." Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier (2019): 543-545.
12. Fitzgerald, Paul A. "Adrenal Medulla and Paraganglia." Chap. 11 in Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed., edited by David G. Gardner and Dolores Shoback. New York: (2018): 360-371.
13. Guyton, Arthur C., and John E. Hall. The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla. Guyton and Hall Medical Physiology 13th edition: Elsevier, (2016):773 – 785.
14. Erdoğan, Gürbüz. Adrenal Medulla ve Hastalıkları. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik (2005):561-565.

Bölüm
2

Adrenal İnsidental Kitlelere Yaklaşım

2.1 Tanım

Rastlantı ile saptanan adrenal kitleler (adrenal insidentaloma), adrenal bezle ilişkili herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere çeşitli nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen saptanan, çapı 1cm ve üzerinde olan lezyonların genel adıdır.

2.2 Görülme Sıklığı

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve daha yaygın olarak kullanılması, yaşlanma, metabolik sendrom varlığı, adrenal insidentaloma görülme sıklığını artıran belli başlı faktörler olarak görülmektedir. Prevalans, otopsi serilerinde %1-8.7, radyolojik incelemelerle %1.4-7.3 ve ileri yaş popülasyonda ise %10'lara varan düzeylerde bildirilmektedir.

Adrenal insidental kitlelerin büyük çoğunluğu benign, fonksiyon göstermeyen kortikal adenomlardır. Adrenal insidentalomalarda etyolojik nedenler ve prevalans verileri Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Bilateral adrenal insidentaloma saptanması durumunda, her lezyon tek taraflı adrenal insidentaloma ile aynı şekilde ayrı ayrı karakterize edilmeli ve cerrahi/izlem için aynı endikasyonlar izlenmelidir. Bilateral adrenal insidentalomalarda ek olarak konjenital adrenal hiperplazi, bilateral infiltratif hastalık, lenfoma, metastaz veya kanama gibi nedenler de düşünülmeli ve adrenal yetmezlik olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.3 Olası Sorunlar

Rastlantı ile saptanan adrenal kitlelere yaklaşımda yanıtlanması gereken sorular kitlenin malignite potansiyeli olup olmadığı ve kitlenin fazla hormon üretimi ile karakterize bir hastalığa neden olup olmadığıdır.

Malignite Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Hormon aktif (fonksiyonel) malign tümörlere ait özgün belirti ve bulgular dışında adrenal insidentalomaya özel olan ve malign adrenal kitle tanısına katkıda bulunan fizik muayene

Tablo 2.1. Adrenal insidental kitlelerde etiyolojik nedenler ve prevalans verileri

Etyoloji	Prevalans	
	Dünya verileri	Ülkemizde yapılan çalışmanın verileri*
Adrenal adenom veya makronodüler bilateral adrenal hiperplazi	%80-85	%85.6
• Non-fonksiyone	%40-70	%73.5
• Hafif otonom kortizol sekresyonu	%20-50	%12
• Primer hiperaldosteronizm	%2-5	%4.4
• Aşikar Cushing sendromu	%1-4	%4.4
Feokromositoma	%1-5	%5.2
Diğer benign lezyonlar		
• Miyelolipom	%3-6	%2.1
• Kist ve psödokist	%1	%3
• Ganglionöroma	%1	
• Shchwannom	<%1	
• Hemoraji	<%1	
Adrenokortikal karsinom	%0.4-4	%0.26
Diğer malign nedenler (çoğunlukla metastaz)	%3-7	%3.7
* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı verileri3		

bulgusu yoktur. Tümörün boyut artışı ile ilgili olarak karın ağrısı, şişkinlik, yan ağrısı malign tümörlerde görülebilir. Adrenal insidental kitlelerde malign potansiyelin değerlendirilmesinde en önemli yöntem radyolojik tetkiklerdir. Adrenal insidentalomalarda, boyut malignite değerlendirmesinde önemlidir. Yapılan bir çalışmada adrenal karsinomların %90'dan fazlasında çap 4 cm ve üzerinde bulunmuştur. Ayrıca tanı anında daha küçük çapa sahip adrenal karsinomların prognozunun daha iyi olduğu izlenmiştir. Tedavi ve değerlendirmede tek değişken kitlenin çapı değildir; yapılan çok değişkenli analizlerde tanı anında ileri yaş, erkek cinsiyet, kitlenin tesadüfi saptanmaması ve aşağıda söz edilecek bazı görüntüleme özellikleri malignite açısından istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciler olarak bulunmuştur. Ultrasonografinin, adrenal lezyonun değerlendirilmesinde tek başına yeri yoktur. Günümüzde adrenal insidentalomaların değerlendirilmesinde adrenal sintigrafi rutin görüntüleme yöntemlerinden biri değildir.

2.4 Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonun yağ içeriğine duyarlı görüntüleme yöntemleridir. Kontrastsız BT, adrenal insidentalomaların değerlendirilmesinde başlangıç görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Adrenal adenomların büyük bölümünde (%70) yağ içeriği çok yüksektir. Malign adrenal lezyonların ise neredeyse tamamında yağ içeriği gözlenmez. Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde 'radiodensity' veya BT atenüasyon derecesi (BT görüntünün dansitesi) olarak adlandırılan ve Hounsfield Ünitesi (HU) olarak birimlendirilen ölçüm metodu ayırıcı tanı için önemli avantajlar sunmaktadır.

Adenomlarda sitoplazma içerisinde yer alan yağ, daha düşük atenüasyona yol açmaktadır. Non-adenomlar ise daha yüksek atenüasyona sahiptir. Kontrastsız BT'de lezyonun homojen olması ve atenüasyonun ≤10 HU olarak saptanması lezyonun benign olduğunu göstermektedir (duyarlılık %90-100, özgüllük %50–100). Kontrastsız BT'de homojen ve ≤10 HU olan adrenal lezyonlarda ileri görüntüleme yapılması gerekli değildir (Şekil 2.1). Geniş makroskopik yağ alanları gösteren kitlelerde (retroperitoneal yağa izoatenüe ve ≤-15 HU) benign miyelolipom tanısı konulabilir. Adrenal adenomların yaklaşık %30'unda ve malign lezyonlarda ise yağ içeriği düşük olduğu için atenüasyon >10 HU'dur. Lipidden zengin adenom veya miyelolipom için söz edilen radyolojik kriterlere uymayan lezyonlar, belirsiz (indeterminate) lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Bu belirsiz lezyonlar, kontrastlı washout-BT veya kimyasal shift MRG gibi ikinci basamak görüntülemeler planlanarak, endokrinoloji, radyoloji ve cerrahinin yer aldığı multidisipliner konseyde değerlendirilmelidir (Şekil 2.1).

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 mutlak washout oranının >%60 ve rölatif washout oranının >%40 saptanması az yağ içeriği olan adenomların ayırt edilmesinde yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.

Mutlak washout hesaplaması =100×[HU.pik– HU.15 dk]/ [HU.pik–HU.başlangıç]

Rölatif washout hesaplaması =100×[HU.pik–HU.15dk]/HU.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, mutlak washout için %60 ve rölatif washout için %40 kesme değerleri kullanıldığında malign tümörlerin sırasıyla %22'sinin ve %8'inin doğru bir şekilde tanımlanamadığı gösterilmiştir. Feokromositomaların yaklaşık üçte biri, benign adenomun karakteristik aralığında yıkanabileceği gibi, benign adrenal adenomların yaklaşık üçte biri de adenom aralığında yıkanmayabilir. Ayrıca, malign kitleler de adenom aralığında yıkanabilir, bu da adrenokortikal karsinom veya hipervasküler metastazların benign adenom gibi yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Klinisyenlerin, belirsiz adrenal lezyonların karakterizasyonu için kontrast kaybını değerlendirirken bu sınırlamaları da göz önünde bulundurmaları gerekir.

Kontrastsız BT taramasında belirsiz olan bir adrenal kitleyi görüntülemek için diğer bir seçenek kimyasal shift MRG'dir. MRG sırasında elde edilen 'kimyasal shift' görüntülerde adenomların ayırt edilebilmesinin duyarlılığı %84–100, özgüllüğü %92–100 olarak bildirilmiştir. Genel olarak MRG'ler sırasında adenomlar T1 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre hipo-veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiper-veya izointens olarak izlenirler. Kimyasal shift MRG, su ve yağdaki farklı proton frekanslarından yararlanır ve mikroskobik yağları tespit etmek için kullanılır. Kimyasal shift MRG, mikroskobik yağ için oldukça hassastır ve özellikle kontrastsız BT'de 10-30 HU olan adrenal adenomlarda en kullanışlıdır. Kimyasal shift MRG'de, mikroskopik yağ, homojen bir sinyal yoğunluğu düşüşü olarak tanımlandığında, bu özellikler lipidden zengin adrenal adenom lehinedir. Kimyasal shift MRG'de sinyal yoğunluğundaki kaybın kantitatif değerlendirmesinin, çalışmalarda iyi bir şekilde standardize edilmemiş olması, ayrıca görüntülerin yorumlanmasının BT'ye oranla radyoloğun deneyimine daha fazla bağlı olması nedeniyle, malignite tanısında MRG'nin performansına ilişkin kanıt temeli, güçlü sonuçlar elde etmek için yetersizdir. Ancak özellikle BT'nin çekilmesinin

uygun olmadığı durumlarda (gebelik, çocuk ve adölesan, böbrek yetmezliği gibi) kimyasal shift MRG, ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde, belirsiz adrenal lezyonların değerlendirmesinde ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılan kontrastlı washout-BT ile kimyasal shift MRG'ın birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır.

Güncel bilgilerin ışığında rastlantı ile saptanan adrenal lezyonların radyolojik değerlendirmesinde kontrastsız BT ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Kontrastsız BT'de belirsiz adrenal kitlesi olan hastalara, kontrastlı washout-BT veya kimyasal shift MRG gibi ikinci basamak görüntüleme yöntemleriyle ayırıcı tanı yapılmaya çalışılmalıdır.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

18F-Florodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemelerindeki temel kavram, malign lezyonların artmış hücre içi glukoz alımı göstermesi ve bunun saptanmasıdır. FDG alımının değerlendirilmesi kantitatif olarak SUV (standart tutulum değeri) değerinin saptanması ile ve kalitatif olarak da karaciğer ile kıyaslayarak yapılmaktadır. 18F-FDG PET, daha önce malignite öyküsü olan olgularda, kontrastlı ve/veya kontrastsız BT görüntülemelerinde netleştirilemeyen veya malignite şüphesi olan olgularda tercih edilmektedir. 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 çalışmalarda tanımlanmıştır. BT ve/veya MRG 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.

Biyopsi

Rutin kullanımda yeri yoktur. İnce iğne aspirasyon biyopsi ile benign adrenokortikal adenom ve adrenal karsinom ayırt edilemez; ancak adrenal tümör ve metastatik tümör ayrımı yapılabilir. Radyolojik değerlendirmeler ile benzer özgüllük ve duyarlılık oranları, literatürde biyopsi ilişkili komplikasyonlar (pnömotoraks, kanama, pankreatit, enfeksiyon gibi) ile ilişkili yeterli veri olmaması, 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 ekarte edilmesi gerekmektedir.

2.5 Laboratuvar

Adrenal insidentaloma saptanan her hastada, adrenal hormon fazlalığına ait semptom ve bulgular açısından ayrıntılı öykü ve fizik muayene dahil olmak üzere dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm ve feokromositoma için klinik değerlendirme kılavuzun ilgili bölümlerinde ayrıntılı anlatılmıştır.

2.5.1 Cushing Sendromu ve Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu İçin Tarama Testleri

Adrenal insidentalomalı hastalarda aşikar Cushing sendromu sık görülmez. Cushing sendromu belirgin klinik özellikler gösterdiği için bu hastaların rastlantısal adrenal kitle ile başvurması 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. Hafif otonom kortizol sekresyonu, adrenokortikal lezyonu olan bir hastada Cushing sendromu ilişkili klasik belirti ve bulguların az sayıda ve/veya silik olarak izlenmesi ile laboratuvar değerlendirmesinde ACTH bağımsız hiperkortizolemi bulgularının saptanmasını ifade eden klinik tanıdır. Rastlantısal adrenal kitle ile başvuran hastalarda en sık rastlanan hormonal bozukluktur.

Kortizol fazlalığını dışlamak veya eskiden "subklinik hiperkortizolizm" ve "subklinik Cushing sendromu" olarak adlandırılan durumu tanımlamak için çeşitli tanı testleri kullanılmıştır. Ancak, literatürde tanı performanslarını değerlendirmek için testler arasında birebir karşılaştırmalar yoktur. Adrenal insidentalomalı hastalarda hafif otonom kortizol sekresyonunu dışlamak için 1 mg deksametazon baskılama (supresyon) testi (DST) yapılmalıdır. Hafif otonom kortizol sekresyonunun dışlanması için tanı kriteri olarak 1 mg DST sonrası serum kortizol düzeylerinin ≤1,8 µg/dL olması kabul edilmektedir. 1 mg DST sonrası kortizol değeri ≤1.8 µg/dL olan hastalarda daha fazla değerlendirilmeye veya takibe gerek bulunmamaktadır. Ancak, 1 mg DST'nin sonuçlarında yanlış negatiflik oluşturabilecek durumlara mutlaka dikkat edilmelidir. Ayrıca, hastanın izleminde hiperkortizolemi ile ilişkili olabilecek yeni komorbiditelerin gelişmesi ya da mevcut komorbiditelerde kötüleşme durumlarında, 1 mg DST'nin tekrarlanması uygun olabilir. Tanısal yaklaşım, 1 mg DST sonuçlarının baskılı olup olmadığına göre yapılsa da DST sonrası kortizol değerinin bilinmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir. Önceki kılavuzlarda ve çalışmalarda, 1 mg DST sonrası kortizol değeri baskılanmamış olan hastalar, DST sonrası kortizol seviyeleri 1.9 ile 5 µg/dL arasında olanlar ve seviyeleri >5 µg/dL olanlar olarak 2 kategoriye ayrılarak olası otonom kortizol sekresyonu ve otonom kortizol sekresyonu olarak tanımlanmıştır. Güncel verilere göre, aşikar Cushing sendromunun belirti ve semptomları olmayan hastalarda, 1 mg DST sonrası kortizolün baskılanmama derecesine göre herhangi bir ek sınıflandırma yapılmadan >1,8 µg/dL üzerinde olan serum kortizol düzeyi, hafif otonom kortizol sekresyonu olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda, ACTH düzeyi bakılarak, ACTH'dan bağımsız olduğu gösterilmelidir. Hafif otonom kortizol sekresyonunu doğrulamak için 1 mg DST testi tekrarlanarak doğrulanmalıdır. 1 mg DST'nin sonuçlarını değiştirebilecek durumlar, test sonuçlarının yorumlanması sırasında mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu durumlar kılavuzun ilgili bölümünde detaylıca bahsedilmiştir (Bkz. Cushing sendromu).

DST sonrası kortizolün herhangi bir kesme değeri, yaygın komorbiditeleri tahmin etmede genel olarak zayıf bir doğruluğa sahiptir. Ancak, farklı çalışmalarda, doğrusal olmasa da,

giderek artan DST sonrası kortizol düzeyleri ile daha yüksek komorbidite oranı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Büyük bir kohort çalışma, mortalitenin DST sonrası kortizol değeri >3 µg/dL olduğunda önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Ancak bu sonucun gelecekteki çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Kesim noktası olarak DST sonrası kortizol değerinin >1.8 µg/dL olmasının komorbidite ve ölüm riski artmış hastaları ayırt ettiğine dair ikna edici kanıtlar mevcut olsa da kortizolün baskılanamama derecesi ile ilişkili net kanıtlar yoktur.

Kortizol salgılama derecesini değerlendirmek için ek biyokimyasal testler de yararlı olabilir. Serum DHEAS veya yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış DHEAS oranlarının ölçümünün, hafif otonom kortizol sekresyonlu hastaları belirlemede yararlı olduğu düşünülmektedir. DHEAS, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks kronik olarak baskılandığında azalmaktadır. Ancak, yaşa göre ayarlanmış DHEAS referans değerleri iyi belirlenmemiştir.

Otonom kortizol sekresyonunu doğrulamak ve kortizol salgılanma derecesini değerlendirmek için ek biyokimyasal testler aşikar Cushing sendromunda olduğu gibi net olmasa da bu hasta grubunda da yapılabilir. 1 mg DST sonrası kortizol değeri, kortizol salgılanma derecesiyle korelasyon göstermeyebilir. Bu nedenle 24 saatlik idrar serbest kortizol ve/veya gece geç saatlerde tükürük kortizolü ölçümü yapılabilir. Ancak, bu testlerde sonuçlar aşikar Cushing sendromu olmayan çoğu hastada normal aralıktadır. Özellikle 1mg DST sonrası hafif otonom kortizol sekresyonu tanısı konulan ancak tanıyı desteklemek için ek testlere ihtiyaç duyulan hastalarda yüksek dozda deksametazon (örneğin, 3 mg, 2×2 mg veya 8 mg) baskılama testi kullanılabilir. Ancak bu testler hakkında net bir öneri yapmak için yayınlanmış literatür çok sınırlı ve tartışmalıdır.

2.5.2 Feokromositoma İçin Tarama Testleri

Kontrastsız BT'de HU ≤10 olan bir adrenal kitlenin feokromositoma olması beklenmemektedir. Bu nedenle, adrenal adenomunun belirgin BT özelliklerine sahip hastalarda feokromositoma açısından tetkik etmeye gerek bulunmamaktadır. İnsidental adrenal kitle saptanan hastalarda; benign adrenal adenom için tipik olmayan özelliklere sahip adrenal lezyonlar (örn. kontrastsız BT'de >10 HU) varsa, kitle belirsiz görüntüleme özelliklerine sahipse, adrenal kitleden biyopsi yapılması veya tümörün çıkarılması planlanıyorsa (hasta asemptomatik bile olsa), adrenal dışı malignitesi olanlarda belirsiz kitle mevcutsa (adrenal kitlenin metastaz olma olasılığı olsa bile), hastada BT görüntülemesi yapılamıyorsa feokromositoma araştırılmalıdır. Feokromositoma açısından taramada plazma serbest metanefrinleri veya idrar fraksiyone metanefrinleri ölçülmelidir. İdrarda fraksiyone metanefrin ölçümü öncesi VMA kısıtlı diyet yapılmasına gerek bulunmamaktadır. Feokromositoma tanısı için uygun şekilde kan alındığında (en az 20 dakika sırtüstü pozisyon sonrası) ve doğru ölçüm yöntemleri kullanıldığında (ideal olarak LC-MS/MS) plazma normetanefrin ve metanefrin ölçümlerinin, idrar metabolitlerinin ölçümünden daha üstün olduğu vurgulanmaktadır. Referans aralıklarının üst sınır değerlerinin üzerinde 2 kattan fazla artış olması feokromositoma tanısı için anlamlıdır. Çalışmalarda ELISA yöntemi ile hastaların dörtte birinin gözden kaçırılabileceği vurgulanmıştır. ELISA yönteminin alternatifi olduğu sürece rutin kullanılması önerilmemektedir.

Adrenal insidentaloması olan her hastada feokromositoma açısında tarama yapılmasına gerek olmazken, tarama yapılması önerilen hasta gruplarında plazma metanefrinleri ile tarama yapılması kullanışlı, etkin, pratik bir yöntem olarak tercih edilebilir.

2.5.3 Primer Hiperaldosteronizm İçin Tarama Testleri

Eşlik eden hipertansiyonu ve/veya açıklanamayan hipokalemisi olan hastalarda, primer hiperaldosteronizm mutlaka değerlendirilmelidir. Aynı anda plazma aldosteron konsantrasyonu ve plazma renin aktivitesi (PRA) veya direkt renin konsantrasyonu bakılarak ilk değerlendirme yapılmalıdır. Tarama testleri için kan tetkikleri sabah 08:00-09:30 saatleri arasında, hasta 15 dakika oturduktan sonra, oturur pozisyondayken alınmalıdır. Hasta en az 2 saat önce yatağından kalkmış olmalıdır. Birkaç durum dışında antihipertansif tedavi altında test yapılabilir. Mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanan hastalarda bu ajanlara test öncesi 6 hafta ara verilmelidir. Test öncesi sodyum kısıtlaması yapılmaması ve hipokalemi varsa düzeltilmesi önerilir. Testlerle etkileşebilecek durumlar, ilaçlar ve testleri nasıl etkileyebileceği için ilgili detaylı değerlendirme için ilgili bölüme bakınız (Bkz. Primer hiperaldosteronizm).

Primer hiperaldosteronizm olgularında plazma aldosteron konsantrasyonu ≥10 ng/dL iken renin düzeyi baskılanmış (PRA <1ng/ml/h veya direkt renin konsantrasyonunun referans aralığın altında olması) olarak saptanır. Bu hastalarda doğrulama testi yapılmalıdır. Ancak, spontan hipokalemili hipertansif hastalarda plazma renin seviyesi belirgin baskılı (PRA <1 ng/ml/h) iken plazma aldosteron konsantrasyonu >20 ng/dL olduğunda, doğrulama testine gerek olmadığı düşünülmektedir. PA (ng/dl)'unun PRA'ne (ng/ml/saat) oranı >20 olan olgularda tarama testi pozitif kabul edilir; ancak sadece orana bakılarak karar verilmemeli, plazma aldosteron konsantrasyonunun yüksekliği ve renin düzeyinin baskılı olmasına dikkat edilmelidir. Testin sonuçlarını değiştirebilecek durumlar, test sonuçlarının yorumlanması sırasında mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu durumlar kılavuzun ilgili bölümünde detaylıca bahsedilmiştir. Tarama testi pozitif olan hastalarda primer hiperaldosteronizm açısından ayrıntılı değerlendirme ve tanı koydurucu, doğrulayıcı testler için kılavuzun ilgili bölümüne bakınız. (Bkz. Primer aldosteronizm)

2.5.4 Seks Steroidleri ve Steroid Öncülleri

Adrenal insidentaloma hastalarında bu hormonların rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. Ancak görüntülemelerde belirsiz adrenal kitle varsa veya androjen ya da östrojen fazlalığına dair klinik bulgular varsa (örneğin, kadınlarda hızlı virilizasyon veya erkeklerde hızla gelişen jinekomasti) bu hormonlar ölçülmelidir. Adrenokortikal karsinomu olan vakaların yarısında seks hormonları ve/veya steroid öncülleri yüksek olarak saptanmaktadır. Görüntüleme veya klinik özellikler ile adrenokortikal karsinom şüphesi olan hastalarda seks steroidleri ve steroid öncüllerinin ölçümü yapılmalıdır. İdeal olarak da tandem kütle spektrometrisi ile çoklu steroid profillemesi kullanılmalıdır. Serum DHEAS, androstenedion, 17-OH progesteron, 11-deoksikortizol, kadınlarda testosteron, erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda da estradiolün ölçülmesi fayda sağlayabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada özellikle 11-deoksikortizol, 17-OH progesteron ve 17-OH pregnenolon ölçümleri adrenokortikal karsinom tanısında yararlı bulunmuştur. Yeni başlayan jinekomastisi olan bir hastada da serum 17-beta estradiol ölçümü yapılmalıdır.

2.5.5 Bilateral Adrenal İnsidentalomalarda Hormonal Değerlendirme

Tek taraflı adrenal insidental kitlelerdekine benzer şekilde klinik ve hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Görüntülemede bilateral adrenal hiperplazi mevcut olan hastalarda, konjenital adrenal hiperplazi şüphesi düşündüren bulgular varsa, ayrıca hiperandrojenemi semptom ve/veya laboratuvar bulguları mevcut olan hastalarda bazal 17-OH progesteron ölçümü yapılmalıdır. İnfiltratif kitlelerde (lenfomalar, metastazlar) veya bilateral kanamalarda, adrenal yetersizlik değerlendirilmelidir. Adrenal yetersizliği değerlendirmek için sabah serum kortizol ve plazma ACTH ölçülmelidir. Gerekli durumlarda ACTH uyarı testi yapılabilir. Gerekli testler için kılavuzun ilgili bölümüne bakınız (Bkz. Primer adrenal yetmezlik)

Tablo 2.2 Adrenal insidental kitlelerde yapılacak laboratuvar testleri

Adrenal insidentaloması olan hasta	**Test**
Tüm hastalar	1 mg DST
Özel Durumlar varlığında	
• Hipertansiyon ya da hipokalemi varlığı	Plazma aldosteron konsantrasyonu, plazma renin aktivitesi ve/veya direk renin konsantrasyonu
• BT'de HU >10 olan kitle ve/veya atipik lezyonlar	Plazma serbest metanefrinleri ve/veya idrar fraksiyone metanefrinleri
• Bilateral adrenal kitle	17-OH progesteron
• Bilateral adrenal metastaz yada infiltratif lezyon	Sabah kortizol ve ACTH
• Adrenokortikal Ca şüphesi	Steroid öncülleri/çoklu steroid profillemesi, seks hormonları

2.6 Tedavi

Klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonrasında adrenokortikal kanser şüphesi bulunan her hastaya zaman kaybedilmeden cerrahi planlanmalıdır.

Cushing Sendromu, primer hiperaldosteronizm veya feokromositoma tanısı koyulan hastaların ilk sıra tedavisi cerrahidir. Bu hastalarda pre/peri/postop hastalık yönetimi kılavuzun ilgili bölümlerinde anlatılmaktadır.

Hafif otonom kortizol sekresyonu olan hastaların tedavi şekli multidisipliner bir yaklaşımla belirlenmelidir (Şekil 2.2). Bu hastalar diyabet, obezite ve hipertansiyon açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca asemptomatik vertebral fraktür riskinin arttığını gösteren çalışmalar nedeniyle, bu hasta grubunda anamnez iyi sorgulanmalı ve gerekirse tarama yapılmalıdır. Kemik mineral yoğunluğunun, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile değerlendirilmesinin glukokortikoid kaynaklı osteoporozu teşhis etmek için yetersiz olması ve ayrıca yapılan çalışmalarda otonom kortizol sekresyonu olan hastalarda bu yöntem ile çelişkili sonuçlar saptanması nedeniyle rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Özellikle osteoporoz klinik şüphesi veya osteoporoz için risk faktörlerinin varlığında kemik mineral yoğunluğu dikkate alınmalıdır. Tedavi planı yapılırken eşlik eden komorbiditelerin durumu, yaş, cinsiyet, ACTH baskılanma düzeyi, 1 mg DST sonrası kortizol düzeyi, tümörün tek taraflı ya da iki taraflı olması ve hastanın tercihi göz önüne alınmalıdır. Birden çok, tedavisi zor, hızlı

ilerleyen, son organ hasarı gelişmiş komorbid hastalıkları bulunan hastalar cerrahi tedaviden fayda görebilirler. Bu hastalara cerrahi planlanacaksa pre/peri/postop yönetim, Cushing sendromu olan hastaların cerrahi yönetimine benzer şekilde düzenlenmelidir.

Bilateral adrenal kitlesi ve hafif otonom kortizol sekresyonu bulunan hastaların izlem ve komorbidite yönetiminde; büyük adenom tarafının cerrahi olarak çıkarılması, adrenal venöz örnekleme yapılarak dominant salgıyı yapan adrenal bezin çıkarılması, steroidogenez inhibitörleri kullanımı ya da aberran reseptör testi yapılarak medikal tedavi şansının değerlendirmesi gibi henüz kanıt düzeyi düşük yaklaşımlarda bulunulabilir. Ancak genel olarak aşikar Cushing sendromu bulguları yoksa bilateral adrenalektomi, işlemin getireceği önemli sonuçlar (yaşam boyu replasman tedavisi gerekliliği, adrenal kriz riski, mortalite oranlarında artış) nedeni ile önerilmemektedir (Şekil 2.2).

Fonksiyon göstermeyen adrenal kitlelerde radyolojik olarak malignite düşünülmüyorsa cerrahi önerilmez.

2.7 İzlem

2.7.1 Fonksiyon Göstermeyen Adrenal İnsidentalomaların İzlemi

Hormonal İzlem

Fonksiyon göstermeyen adrenal insidentalomalarda yıllık klinik izlem yeterlidir. Klinik değerlendirmede hastanın kan basıncı, BKİ, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk durumu değerlendirilmelidir. Yeni başlayan komorbid durumlar ya da komorbiditelerde öngörülenden hızlı bir ilerlemesi olması halinde ilgili fonksiyonel testler tekrarlanabilir. Başlangıçta hormon aktif olmayan bir adrenal adenomun izleminde aşikar hormon hipersekresyonu sendromlarının (Cushing sendromu, primer hiperaldosteronizm veya feokromositoma) ortaya çıkma olasılığı son derece düşüktür. Ülkemizde yapılan izlem çalışmalarında hastaların %4,6-6,6'sında hafif otonom kortizol sekresyonu gelişmişken aşikar Cushing sendromu gelişme oranı <%1 olarak bulunmuştur. Bu nedenle, klinik değerlendirmede yeni başlayan komorbidite ya da komorbiditelerde öngörülenden hızlı bir ilerlemesi olması halinde öncelikle 1 mg DST yapılması önerilir. Klinik kuşku halinde diğer fonksiyonalite testleri de yapılabilir.

Radyolojik İzlem

Fonksiyon göstermeyen adrenal insidentalomalar için radyolojik izlem planı kitlenin başlangıç radyolojik özelliklerine göre kararlaştırılır (Şekil 2.1). BT'de homojen ve ≤10 HU olan adrenal lezyonlarda izlemde görüntüleme yapılması gerekli değildir. Ancak HU değerlendirmesinin doğru yapıldığından emin olunmayan durumlarda 1 yıl sonra tekrar görüntüleme yapılabilir.

Adrenal lezyonların radyolojik yöntemler ile yapılan izlem çalışmalarının ortak sonucu; benign adrenal lezyonların malign transformasyon gösterme olasılığının son derece düşük olması ve izlemde az sayıda olguda anlamlı boyut değişikliği gözlenmesidir. Ülkemizde yapılan bir izlem çalışmasında adrenal adenomların %11-24'ünde (büyüme için alınan kritere göre

farklı oranlarda) boyut artışı saptanmıştır. Literatürde de %5 ila 20 arasında büyüme bildirilmektedir. Başlangıçta radyolojik olarak benign olduğu düşünülen adrenal kitlenin izlemde malign transformasyon göstermesine ise %0,1'den düşük oranda rastlanmaktadır.

Radyolojik izlem planlanan (Şekil 2.1) ve izlemde büyüme saptanan [adenomun en büyük çapında %20 ve üzerinde büyüme (en az 5 mm)] insidentalomalar için cerrahi planlanabilir (Multidisipliner karar verilmesi önerilir).

2.7.2 Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu Olan Hastanın İzlemi

Hafif otonom kortizol sekresyonu olan ve cerrahi planlanmayan hastaların yıllık olarak kortizol ilişkili komorbid durumlar açısından değerlendirilmesi önerilir. Kortizol fazlalığı ile ilişkili komorbid durumların şiddetlenmesi, kontrolünün güçleşmesi ya da sayılarının artması durumunda cerrahi tedavi açısından multidisipliner olarak tekrar değerlendirilmesi önerilir. (Şekil 2.2).

Kontrastsız BT				
Yapı	**HU**	**Boyut**	**Görüntüleme**	**İzlem**
Homojen	<10	<4 cm	Ek görüntüleme gerekmez	Klinik izlem*
		>4 cm	Ek görüntüleme gerekmez	Klinik izlem*
	11-20	<4 cm	Ek görüntüleme yapılmalıdır**	Ek görüntüleme sonrası cerrahi planlanmadı ise; 6-12 ay sonra görüntüleme*** Klinik izlem*
		>4 cm	Ek görüntüleme** ya da cerrahi açısından multidisipliner olarak değerlendirilmelidir****	Ek görüntüleme sonrası cerrahi planlanmadı ise; 6 ay sonra görüntüleme*** Klinik izlem*
	>20	<4 cm	Ek görüntüleme** ya da cerrahi açısından multidisipliner olarak değerlendirilmelidir****	Ek görüntüleme sonrası cerrahi planlanmadı ise; 6 ay sonra görüntüleme*** Klinik izlem*
		>4 cm	Multidisipliner olarak değerlendirilmeli,**** öncelikle cerrahi düşünülmeli veya ek görüntüleme yapılmalıdır (özellikle FDG-PET)**	Ek görüntüleme sonrası cerrahi planlanmadı ise; 6 ay sonra görüntüleme*** Klinik izlem*
Heterojen		<4cm	Ek görüntüleme** ya da cerrahi açısından multidisipliner olarak değerlendirilmelidir****	Ek görüntüleme sonrası cerrahi planlanmadı ise; 6 ay sonra görüntüleme*** Klinik izlema
		>4 cm	Multidisipliner olarak değerlendirilmeli,**** öncelikle cerrahi düşünülmeli veya ek görüntüleme yapılmalıdır (özellikle FDG-PET)**	Ek görüntüleme sonrası cerrahi planlanmadı ise; 6 ay sonra görüntüleme*** Klinik izlem*

Şekil 2.1. Adrenal insidentalomada radyolojik değerlendirme ve izlem

*Hafif otonom kortizol salınımı gelişme riski nedeni ile bu durum ile ilişkili olabilecek yeni gelişen ya da klinik olarak hızlı ilerleyen diyabet, hipertansiyon, osteoporoz gibi komorbideteler açısından yılda bir değerlendirilir. Klinik değerlendirmede yeni başlayan komorbidite ya da komorbiditelerde öngörülenden hızlı bir ilerlemesi olması halinde öncelikle 1 mg DST yapılması önerilir. Klinik şüphe halinde diğer fonksiyonalite testleri de yapılabilir.

**Ek görüntüleme, kontrastlı washout-BT, kimyasal shift MRG veya FDG-PET dahil olmak üzere merkezin uzmanlığına ve kullanılabilirliğine göre değişebilir.

***Görüntüleme yöntemi olarak BT ya da MRG tercih edilebilir. İzlemde büyüme kriteri, adenomun en büyük çapında %20 ve üzerinde büyüme (en az 5 mm) olarak kabul edilebilir.

Cerrahi şekli ve genişliğine endokrinolog, cerrah ve radyoloğun bulunduğu multidisipliner toplantı ile karar verilmelidir.

<table>
<tr><th>1 mg DST</th><th>Cushingoid Bulgu</th><th>Tanı</th><th>Lokalizasyon</th><th>Komorbidite*</th><th>Plan</th></tr>
<tr><td rowspan="4">> 1.8</td><td rowspan="3">Yok</td><td rowspan="3">Hafif Otonom Kortizol Sekresyonu</td><td rowspan="2">Tek Taraflı</td><td>Var</td><td>Cerrahi**</td></tr>
<tr><td>Yok</td><td rowspan="3">Klinik izlem</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Çift Taraflı</td><td>Yok</td></tr>
<tr><td>Var</td><td>Medikal/Cerrahi/İzlem***</td></tr>
<tr><td>Var</td><td>Cushing Sendromu</td><td colspan="3">İlgili bölüme bakınız (Bölüm 3)</td></tr>
</table>

Şekil 2.2. Hafif otonom kortizol sekresyonu bulunan hastaların tanı ve izlemi

* Kortizol fazlalığı ile ilişkili komorbid durumlar: diyabet, obezite, hipertansiyon ve osteoporoz.

** Birden çok, hızlı ilerleyen, kontrol altına alınmakta güçlük çekilen kortizol fazlalığı ile ilişkili komorbid hastalıkları bulunan hastalar cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir.

*** Bilateral adrenal kitlesi ve kontrol altına alınmakta güçlük çekilen kortizol fazlalığı ile ilişkili komorbid hastalıkları bulunan hastalar multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Büyük adenom tarafının cerrahi olarak çıkarılması, adrenal venöz örnekleme yapılarak dominant salgıyı yapan adrenalin çıkarılması, steroidogenez inhibitörleri kullanımı ya da aberran reseptör testi yapılarak medikal tedavinin şansının değerlendirmesi gibi seçenekler değerlendirilmelidir.

TEMD Önerileri

- Adrenal insidentalomların önemli kısmı non-fonksiyone benign adrenal adenomlardır.
- Adrenal insidentaloma saptandığında lezyonun malign/benign ayrımı yapılmalı ve fonksiyone olup olmadığı değerlendirilmelidir. Adrenal insidentaloma yapılacak değerlendirme, hormon fazlalığı, adrenal malignite ve/veya ekstra adrenal malignite belirtilerini/semptomlarını tanımlamayı amaçlayan ayrıntılı bir öykü ve fizik muayeneyi içermelidir.
- Adrenal insidentaloma saptandığında, benign lezyonları daha ileri radyolojik inceleme gerektiren lezyonlardan ayırt etmek için birinci basamak görüntüleme olarak kontrastsız BT uygulanmalıdır.
- Kontrastsız BT'de lezyonun homojen ve ≤10HU ile uyumlu olması durumunda ek görüntülemeye gerek yoktur.
- Kontrastsız BT'de belirsiz adrenal kitle (heterojen ve/veya kontrastsız BT'de lezyonun >10HU olması) saptanması durumunda, kontrastlı BT ile kontrast kaybının değerlendirmesi veya kimyasal shift MRG ile ikinci basamak görüntüleme yapılmalıdır.
- Ekstra-adrenal malignite öyküsü olan ve adrenal lezyonun malign olduğunun gösterilmesiyle klinik yönetimin değişeceği belirsiz adrenal lezyonu olan hastalarda FDG-PET/BT, biyopsi veya cerrahi rezeksiyon planlanabilir. Biyopsi veya cerrahi rezeksiyon öncesi mutlaka feokromasitoma dışlanmalıdır.
- Adrenal insidentaloma tanısı ile başvuran her hastaya, adrenal hormon fazlalığına ait semptom ve bulgular açısından ayrıntılı öykü ve fizik muayene dahil olmak üzere dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.
- Adrenal insidentalomalı hastalarda hafif otonom kortizol sekresyonunu dışlamak için 1 mg DST yapılmalıdır. Aşikar Cushing sendromunun belirti ve semptomları olmayan hastalarda, 1 mg DST sonrası >1,8 µg/dL üzerinde olan serum kortizol düzeyi, hafif otonom kortizol sekresyonu olarak değerlendirilmelidir.
- Kontrastsız BT'de HU ≤10 olan bir adrenal tümörün feokromositoma olması beklenmemektedir. Bu nedenle, adrenal adenomunun belirgin BT özelliklerine sahip hastalarda feokromositoma açısından tetkik etmeye gerek bulunmamaktadır.
- Feokromositoma açısından taramada plazma serbest metanefrinleri veya idrar fraksiyone metanefrinleri ölçülmelidir.
- Eşlik eden hipertansiyonu ve/veya hipokalemisi olan hastalarda, primer hiperaldosteronizm açısından plazma aldosteron konsantrasyonu ve PRA veya direkt renin konsantrasyonu bakılmalıdır.
- Bilateral adrenal insidentalomalarda, tek taraflı adrenal insidentalomadakine benzer şekilde hormonal değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca bazal 17-OH progesteron ölçümü yapılmalıdır.
- İnfiltratif kitlelerde (lenfomalar, metastazlar) veya bilateral kanamalarda adrenal yetersizliği değerlendirmek için sabah serum kortizol ve plazma ACTH düzeyi ölçülmelidir.
- Görüntülemelerde belirsiz adrenal kitle varsa, adrenokortikal Ca şüphesi varsa veya androjen veya östrojen fazlalığına dair klinik bulgular varsa steroid öncülleri/çoklu steroid profillemesi ve seks hormonları değerlendirilmelidir.
- Klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonrasında adrenokortikal kanser şüphesi bulunan her hastaya zaman kaybedilmeden cerrahi planlanmalıdır.
- Cushing Sendromu, primer hiperaldosteronizm veya feokromositoma tanısı koyulan hastaların ilk sıra tedavisi cerrahidir.
- Hafif otonom kortizol sekresyonu olan hastaların tedavi/izlemi multidisipliner bir yaklaşımla belirlenmelidir.
- Fonksiyon göstermeyen adrenal insidentalomalarda yıllık klinik izlem yeterlidir, radyolojik izlem planı ise kitlenin başlangıç radyolojik özelliklerine göre kararlaştırılır.

Kaynaklar

1. Schloetelburg W, Ebert I, Petritsch B, et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. Eur J Endocrinol. 2021 Dec 10;186(2):183-193.
2. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2023 Jul 20;189(1):G1-G42.
3. Comlekci A, Yener S, Ertilav S, et al. Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience. Endocrine. 2010 Feb;37(1):40-6.
4. Yener S, Ertilav S, Secil M, et al. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. J Endocrinol Invest. 2010 Jan;33(1):32-6.
5. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):G1-G34.
6. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3775-84.
7. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;98(12):4551-64.
8. Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2025;23;11(1):4
9. Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, et al. Association between mortality and levels of autonomous cortisol secretion by adrenal incidentalomas : a cohort study. Ann Intern Med. 2021;174(8):1041-1049
10. Liu MS, Lou Y, Chen H, et al. Performance of DHEAS as a screening test for autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5): e1789-e1796
11. Boyd J, Leung AA, Sadrzadeh HS, et al. A high rate of modestly elevated plasma normetanephrine in a population referred for suspected PPGL when measured in a seated position. Eur J Endocrinol. 2019 Sep;181(3):301-309
12. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocr Rev. 2022 Mar 9;43(2):199-239.
13. Boyd J, Leung AA, Sadrzadeh H, et al. A high rate of modestly elevated plasma normetanephrine in a population referred for suspected PPGL when measured in a seated position. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):301-309
14. Weismann D, Peitzsch M, Raida A, et al. Measurements of plasma metanephrines by immunoassay vs liquid chromatography with tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. Eur J Endocrinol. 2015;172(3):251-260
15. Yang J, McCarthy J, Shah SS, Ng E, Shen J, Libianto R, Fuller PJ. Challenges in Diagnosing and Managing the Spectrum of Primary Aldosteronism. J Endocr Soc. 2024 Jun 4;8(7):bvae109
16. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. 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.
17. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):3771-83.
18. Auchus RJ, Flück CE. The Adrenal Cortex. Willims Textbook of Endocrinology. Eds: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine Ab, et al. 471-533, 15 th Edition, 2024.
19. Yu K, Athimulam S, Saini J, et al. Serum Steroid Profiling in the Diagnosis of Adrenocortical Carcinoma: A Prospective Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Mar 17;110(4):1177-1186.
20. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Oct 21;106(11):3331-3353.
21. Falcetta P, Orsolini F, Benelli E, Agretti P, Vitti P, Di Cosmo C, Tonacchera M. Clinical features, risk of mass enlargement, and development of endocrine hyperfunction in patients with adrenal incidentalomas: a long-term follow-up study. Endocrine. 2021 Jan;71(1):178-188. doi: 10.1007/s12020-020-02476-1.
22. Podbregar A, Kocjan T, Rakuša M, Popović P, Garbajs M, Goricar K, Janez A, Jensterle M. Natural history of nonfunctioning adrenal incidentalomas: a 10-year longitudinal follow-up study. Endocr Connect. 2021 Jun 16;10(6):637-645. doi: 10.1530/EC-21-0196. PMID: 34010150; PMCID: PMC8240720.

Bölüm
3

Cushing Sendromu

3.1 Tanım

Cushing sendromu (CS), aşırı düzeyde ekzojen veya endojen glukokortikoid hormonlarına kronik maruziyet sonucu gelişen semptom ve bulguların oluşturduğu klinik tablodur.

3.2 Görülme Sıklığı

Ekzojen glukokortikoidlere bağlı gelişen iyatrojenik CS nispeten yaygın görülmekte olup CS'nin en sık sebebidir. Endojen CS ise çok daha nadir görülmektedir. Bu bölümde endojen ve özellikle adrenal kökenli CS ele alınacaktır. Endojen CS'nin yıllık insidansı tahmini olarak 1,8 ila 3,2/milyondur. Genellikle tanı sırasındaki ortalama yaş 4-5. dekatlara denk gelmektedir. CS, ektopik etyolojiler hariç kadınlarda daha sık görülmekte olup erkeklerden en az 4 kat daha sık bildirilmektedir. Kortizol salgılayan adrenal adenomlar, adrenal kökenli CS'nin en sık (%55) görülen sebebidir. CS'ye sebep olan adrenal adenomlar için bildirilen yıllık insidans 0.6/milyon iken adrenal CS'nin daha az sıklıkta (%35) görülen sebebi adrenal karsinomlar için bildirilen insidans 0.2/milyondur. Özellikle adrenal CS insidansının değerlendirildiği Güney Kore çalışmasında yıllık insidans 1.27/milyon, prevalans ise 23.4/milyon olarak bildirilmiştir. Adrenal CS genellikle hiperkortizoleminin aşikar semptom ve bulguları üzerine şüphelenilerek saptansa da, görüntüleme yoluyla tesadüfen saptanan adrenal insidentalomaların değerlendirilmesi sırasında da otonom kortizol sekresyonuna bağlı hiperkortizolemi saptanabilir. Benign adrenokortikal insidentalomaların sıklığı 70 yaş üzerinde %10 civarında olup yaklaşık %30 kadarının belirgin CS ile ilişkili özellikler olmadan aşırı düzeyde kortizol salgıladığı bildirilmektedir.

3.3 Sınıflama

Endojen CS, bir veya her iki adrenal bezin kortizol üretiminin adrenokortikotropik hormon (ACTH)'dan bağımsız olarak otonom ve kontrolsüz şekilde artması (adrenal CS) veya ACTH'nin hipofiz tümöründen (Cushing hastalığı) veya hipofiz dışı bir tümörden (ektopik ACTH sendromu) otonom ve kontrolsüz şekilde aşırı salgılanması sonucu gelişen hiperkortizolemi ile karakterizedir. CS %65-85 oranında ACTH bağımlı olup geri kalan %15-35'ini ACTH'den bağımsız yani adrenal kökenli CS olguları oluşturur. Adrenal CS'lerin %90 kadarı

unilateral iken %10 kadarı da bilateral kaynaklıdır. Bilateral adrenal kökenli CS'de her iki adrenal bezde genellikle hiperplazi zemininde boyutu 1 cm'den daha büyük olan makronodüller veya boyutu 1 cm'den küçük olan mikronodüller bulunmaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Adrenal kökenli Cushing sendromu nedenleri

Unilateral (%90)		**Bilateral - Primer Adrenokortikal Hiperplazi (%10)**			
Adenom (%55)	Karsinom (%35)	Makronodüler Hiperplazi (Nodül boyutu > 1cm)		Mikronodüler Hiperplazi (Nodül boyutu <1 cm)	
		BMAH	c-BMAH	PPNAD	MAH

BMAH; Bilateral makronodüler adrenal hiperplazi, c-BMAH; "childhood" BMAH, GNAS geninde postzigotik aktive edici mutasyon ile ilişkili çocukluk çağında görülen BMAH, PPNAD; primer pigmente nodüler adrenal hastalık, MAH; mikronodüler adrenokortikal hastalık

Adrenal kökenli CS, adrenal korteksteki zona fasikülata katmanında intraselüler fonksiyonların bozulması sonucu aşırı kortizol üretimi ve sekresyonu ile ortaya çıkar. Normal fizyolojide, adrenal zona fasikülata hücrelerindeki kortizol sekresyonu siklik AMP (cAMP)/protein kinaz A (PKA) sinyal yolu aracılığıyla gerçekleşir. Dinlenme durumunda, PKA, katalitik alt birimlerin (PKA-C) düzenleyici alt birimlere (PKA-R) bağlı olduğu inaktif bir tetramer olarak bulunur. Hipofiz bezinden salgılanan ACTH, zona fasikülata hücrelerindeki melanokortin-2 reseptörüne (MC2R) bağlanır ve uyarıcı G-protein α alt birimi (Gsα) aracılığıyla adenilat siklazın (AC) aktivasyonuna neden olur. AC aktivasyonu da ATP'den cAMP üreterek PKA-R'ye bağlanmasına ve PKA-C'nin de serbest kalmasına neden olur. Bütün bu reaksiyonlar kortizol biyosentezini ve zona fasikülata hücrelerinin çoğalmasını indükleyen cAMP reaksiyon elemanı bağlayıcı proteinin (CREB) de dahil olduğu hedef moleküllerin fosforilasyonuyla sonuçlanır. Uyarı bittikten sonra cAMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimleri tarafından hidrolize edilir ve PKA alt birimleri tekrar bir araya gelerek PKA inaktif durumuna geri döner. Adrenal CS'de, somatik ve germline mutasyonlar bu kortizol sentezini uyarıcı cAMP/PKA yolağının çeşitli adımlarını etkileyerek yolağın aktivasyonuna ve böylece kortizolün aşırı üretimine ve salgılanmasına neden olabilir. Bunlara PKA-C (PRKACA), Gsα (GNAS), MC2R'deki (MCR2) aktive edici mutasyonlar, PKA-R (PRKAR1A) ve PDE'lerdeki (PDE11A ve PDE8B) inaktive edici mutasyonlar dahildir.

Unilateral kortizol salgılayan adrenal adenomlar da steroidogenez ve kortizol üretim yolaklarını etkileyen somatik mutasyonlar içermektedir. Bu mutasyonların çoğu (PRKACA, PRKAR1A, GNAS, PDE11A, PDE8B) daha önce bahsedildiği üzere cAMP sinyal yolunun anormal aktivasyonuna neden olarak hormon aşırı üretimine ve hücre çoğalmasına yol açar. Diğer mutasyonlar, hormon aşırı üretimi yerine daha çok tümör büyümesini destekleyen 'neoplastik dönüşüm' ile ilişkili yolakları içerir. Bu yolaklar arasında, bir tümör supresör gen olan "Armadillo repeat containing 5" (ARMC5), Wnt/β-katenin yolağı (CTNNB1, ZNRF3), büyüme faktörü aşırı ekspresyon yolağı (IGF2), p53/retinoblastoma protein yolağı (TP53, CDKN2A, RB1) ve kromatin yapılanma yolağı (MEN1, DAXX) yer alır. Aşikar CS ile ilişkili adrenal adenomların yaklaşık %45'inde PRKACA mutasyonu varken %10 kadarında da GNAS mutasyonu, %57 kadarında da somatik CTNNB1 mutasyonu mevcuttur. Nadiren de diğer PKA düzenleyici veya katalitik alt ünitelerinde somatik hasarlar bulunmaktadır. Bazı adenomlar, aberan olarak eksprese edilen reseptörler aracılığı ile primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH)'de olduğu gibi arginin vazopressin (AVP), glukoz bağımlı

insülinotropik polipeptid (GİP), beta-adrenerjik ve serotonin (5-HT4R) gibi reseptörlerin ligandları ile hiperkortizolemiye yol açabilir. CS'ye yol açan adrenal adenomu olan hastaların tümör dışındaki adrenal korteks dokusunda atrofi görülür. Kortizol üreten adenomlar kadınlar da daha sık görülmekle beraber klinik prezentasyon subklinik CS'den aşikar CS'ye kadar değişebilir.

Adrenal karsinom, adenomlara göre çok daha nadirdir ve yaklaşık %30'u kortizol salgılarken %25'i hem kortizol hem de androjen salgılayabilir. Genellikle sporadik formlar 4.-5. dekatta ve kadınlarda daha sık görülür. Genellikle ağır Cushing sendromu bulguları ile beraberdir. Ayrıca, adrenokortikal karsinom olgularının kanser sendromları (Li-Fraumeni sendromu (TP53 geni), Beckwith-Wiedemann sendromu (11p15.5 değişikliği; IGF2), multipl endokrin neoplazi tip1 (MEN1), familyal adenomatöz polipozis (FAP), Lynch sendromu, nörofibromatozis tip 1 sendromu) ve Carney kompleksi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

PBMAH durumunda hiperkortizolemiye yol açabilen 2 mekanizmadan biri luteinizan hormon (LH), insan koryonik gonadotropin (hCG), adrenalin, AVP, GİP veya diğer hormonların ACTH'den bağımsız şekilde aberan olarak eksprese edilen G protein ilişkili reseptörleri uyarması ve cAMP-PKA yolağını aktive etmesidir. PBMAH'de adrenal dokusu ektopik olarak ACTH, serotonin, AVP vb ligandları üreterek G protein ilişkili aberan reseptörleri parakrin şekilde de uyarabilir ve böylece kortizol sekresyonu ve hücre proliferasyonunu sağlayabilir. Bu nedenle önceki yıllarda ACTH'den bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi olarak bilinen bu tablo intra-adrenal ACTH üretiminin anlaşılması üzerine artık PBMAH olarak adlandırılmaktadır. PBMAH'de diğer mekanizma ise bazı genetik mutasyonlar sonucu adrenal hiperkortizolemi gelişimidir. Bilateral olması ve ailevi PBMAH olgularının saptanmış olması genetik etyolojiyi desteklemektedir. ARMC5 ve "Lizin (K)-spesifik demetilaz 1A (KDM1A)" genlerinin varyantlarının belirlenmesi ile otozomal dominan kalıtım gösterilmiştir. Sporadik gibi görünen PBMAH olgularının yaklaşık %25 kadarında, ailevi PBMAH olgularının da %50 kadarında ARMC5 germline patojenik varyantı bulunmaktadır. PBMAH'de her adrenal makronodülde bulunan farklı somatik ARMC5 varyantları aracılığı ile adrenal hücre proliferasyonu artmaktadır. Bazı PBMAH olgularında aynı somatik ARMC5 varyantı eşlik eden menenjiyomlarda da saptanmış olup bu germline patojenik varyantlar sayesinde başka tümörlerin de gelişebileceğini göstermektedir. Bazı PBMAH olgularında KDM1A geninde germline değişiklikler ve ikinci somatik mutasyonların varlığı saptanırken non-GİP ilişkili PMAH olgularında veya unilateral kortizol salgılayan adenomlarda bu varyantlar görülmemiştir. Histon metilasyonunu modüle eden KDM1A proteininin inaktivasyonu GİPR ve LH/hCG reseptörlerinin ekspresyonunu uyarırken AVP, serotonin (5-HT4R) ve ACTH reseptörlerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. KDM1A patojenik varyantını taşıyanlarda adrenal hastalık penetransı düşük olup ikinci bir somatik olay gerekir. GİP ilişkili CS de KDM1A varyantları gösterilmiş iken patojenik ARMC5 varyantı taşıyan hiçbir hastada GİP bağımlı CS görülmemiştir. PBMAH, nadiren sendromlarla (ör; MEN1, FAP, herediter leomyomatozis ve renal hücreli karsinom) ilişkili olabilir ve fosfodiesterazların (PDE11A, PDE8B) veya PRKACA'nın germline değişiklikleri veya somatik adrenal GNAS varyantları gibi genetik değişikliklerle birliktelik gösterebilir. PBMAH olguları nispeten daha ileri yaşlarda (5.-6. dekatlar) ve erkelerde daha sık görülmektedir. Adrenal bezlerin boyutlarında belirgin artış olup 1-5 cm arasında değişen boyutlarda nodüller söz konusudur. Nodüller arasında kalan adrenal kortekste genellikle hiperplazi bulunur. Ancak daha çok erken çocukluk çağında görülen, ve GNAS geninde postzigotik aktive edici mutasyon ile ilişkili olup sıklıkla McCune-Albright

sendromu ile beraber daha az oranda da izole olabilen cPBMAH formunda nodüller arası korteks dokusunda atrofi görülebilir.

Bilateral mikronodüler adrenal hiperplazi de CS'ye yol açabilir. Nodüllerin koyu renkli pigmente sahip olduğu PPNAD ile nodüllerde pigmentasyonun olmadığı mikronodüler adrenokortikal hiperplazi veya hastalık (MAH) bu başlık altında yer alır. PBMAH'ye göre mikronodüler adrenal hiperplaziler daha genç yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülüp daha belirgin CS bulgularına yol açarlar. PPNAD izole olabileceği gibi Carney kompleksi ile ilişkili olarak ailevi olabilir. Carney kompleksinde PPNAD ile beraber endokrin (hipofiz, tiroid, testis) veya non-endokrin tümörlerin (kardiyak miksoma, lentiginöz cilt lezyonları, mavi nevüs) birlikteliği söz konusudur. Genellikle PKA tip1a düzenleyici subüniteyi kodlayan PRKAR1A geninde inaktive edici mutasyon sonucu oluşur. PDE11A ve PDE8B gibi fosfodiesteraz genlerindeki patojenik germline mutasyonlar veya PKA katalitik subünite genlerinde (PRKACA) amplifikasyona neden olan germline mutasyonlar da PPNAD veya MAH'ye yol açabilir. PPNAD'de glukokortikoid reseptör ekspresyonunda artış olması nedeniyle deksametazon ile cAMP-PKA yolakları üzerinden paradoksal şekilde kortizol sekresyonunda artış görülebilir. PPNAD dokuları ayrıca serotonin sentezleyen enzimleri aşırı eksprese ederek aberan uyarıcı serotoninerjik bir yolak oluşmasına yol açar ve farmakolojik inhibisyonu ile in vitro ortamda kortizol üretim ve sekresyonu azaltılabilir.

3.4 Klinik Bulgular

CS tipik klinik bulguları olduğunda tanının konması ya da akla gelmesi kolaydır. Ancak CS'de hiperkortizolemi derecesi ve klinik bulgular genellikle değişkendir. Her ne kadar özellikle alt batın bölgesinde yerleşmiş olan mor strialar, kolay ekimoz gelişimi ile karakterize ince cilt ve üst-alt ekstremitelerde görülen proksimal kas atrofisi hiperkortizolemi için oldukça spesifik olsa da her CS olgusunda bu bulgular bulunmayabilir. Diğer taraftan CS'de sık görülen kilo alımı, aşırı abdominal yağlanma, artmış iritabilite, halsizlik, çabuk yorulma, akne ve hirsutizm gibi bulgular genel popülasyonda da oldukça sık görülmektedir. Bu nedenle birçok özellik bir araya gelinceye kadar CS tanısı gecikebilmektedir. Bazı bulgular, beklenmeyen bir yaşta (örneğin genç bir kişide osteoporoz-kırık ve/veya hipertansiyon olması) veya beklenmeyen şekilde (örneğin immünsuprese kişilerde daha sık görülen infeksiyonların olması) ortaya çıkarsa CS açısından şüphe uyandırmalıdır. Hipertansiyon veya diyabet gibi kronik hastalıkları olanlarda hastalık kontrolünün bozulması da yine CS açısından uyarıcı olabilir. Çocuklarda büyümede duraklama olması ve puberte gecikmesi de CS açısından şüphe uyandıran durumlardır. CS ile ilişkili klinik bulgular görülme sıklığına göre Tablo 3.2'de sıralanmıştır.

CS'de obezite progresif olup sentripedal şekildedir ve özellikle yüz-boyun-gövde ve batın bölgesinde olur. Yüzde özellikle yanak ve temporal bölgelerdeki yağ birikimi aydede yüzü gelişimine, dorsoservikal bölgedeki yağ birikimi "bufalo hörgücü" gelişimine, supraklaviküler bölgede yağ birikimi supraklaviküler çukurların kaybolması hatta dışarıya doğru bombeleşmesine, retroorbital yağ birikimi de ekzoftalmi gelişimine yol açabilir.

Kortizolün androjenik etkisi yoktur ve CS'de görülen hiperandrojenemi bulgularından adrenal kökenli androjenler sorumludur. Kadınlarda temel androjen kaynağı adrenaller iken

Tablo 3.2. Cushing sendromu ile ilişkili semptom ve bulgular (sıklık sırasına göre)

Huzursuzluk ve/veya hafıza bozuklukları	%98
Obezite ve kilo alımı	%97
Pletore	%94
Aydede yüzü	%88
Menstrüel düzensizlik	%84
Hirsutizm	%81
Hipertansiyon	%71
Ekimoz	%62
Letarji ve/veya depresyon	%62
Geniş pembe-mor stria	%56
Proksimal kas güçsüzlüğü	%56
Bufalo hörgücü	%54
Ödem	%50
Anormal glukoz toleransı	%50
Osteopeni veya fraktür	%50
Baş ağrısı	%47
Sırt ağrısı	%43
Tekrarlayan infeksiyonlar	%25
Karın ağrısı	%21
Akne	%21
Kadında saç dökülmesi	%13

erkeklerde testislerdir. Bu nedenle erişkin erkekte adrenal hiperandrojenemiye ait beklenen belirgin bir klinik bulgu yoktur. Kadınlarda hiperandrojeneminin eşlik ettiği CS olgularında saçlarda incelme ve dökülme, yüzde daha belirgin hirsutizm, ciltte yağlanma ve akneler görülebilir. ACTH bağımlı CS'de ACTH uyarısı ile sekrete edilen adrenal androjenlere bağlı hafif hiperandrojenemi ve buna bağlı bulgular görülürken adrenal kökenli CS olgularında ACTH seviyelerinin baskılı olması nedeni ile ACTH'nin kontrolü altında olan DHEAS gibi adrenal androjen seviyelerinin de düşük olması beklenir. Bu nedenle adrenal kökenli CS'de, Cushing hastalığına göre hirsutizm daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak adrenal kökenli CS'nin sebebi adrenal karsinom olduğunda kortizol fazlalığına bağlı klinik bulgular 3–6 ay gibi oldukça kısa bir sürede ortaya çıkarken bu hastalarda otonom aşırı düzeyde androjen üretimi de olabilir. Bu nedenle adrenal karsinomda hirsutizm şiddetli olup diğer virilizasyon bulguları (seste kalınlaşma, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı, klitoral hipertrofi) ile beraber görülebilir. Prepubertal erkek çocuklarda testis büyümesi olmaksızın erken puberte gelişebilir. Östrojen salgılayan tümörler ise kadınlarda memelerde gerginlik ve disfonksiyonel uterus kanamalarına, erkeklerde ise jinekomasti, memelerde gerginlik, testiküler atrofi ve libido azalmasına neden olabilir. Prepubertal kız çocuklarında da erken menarş görülebilir. Adrenal karsinom hastalarında androjenlerin artışı hiperkortizoleminin katabolik etkilerini

maskeleyebileceğinden cilt ve kaslarda atrofi daha hafif olabilir. Metastatik hastalığı olanlarda ise kilo alımından ziyade anoreksi ve kilo kaybı gözlenebilir.

CS'ye ait patognomonik cilt bulguları CS'nin diğer bulgularının aksine genel popülasyonda sık görülmesi beklenen bulgular değildir. Artmış katabolik etkiye bağlı subkütan bağ dokunun kaybı sonucu belirgin travma olmaksızın çok kolay ekimozlar oluşur. Kırılgan cildin gövde veya batındaki büyüme ile gerilmesi sonucu kırmızı-mor renkli strialar oluşur. Bu cilt lezyonları en çok batın alt bölgelerinde olurken üst bacak, üst kol, aksilla, kalça gibi bölgelerde de görülebilir. Ciltte incelme sonucu subkütan dokudaki vasküler yapılar kolaylıkla görünür hale gelebilir. Cilt çok kolay yaralanır ve iyileşmesi de zordur. CS'de cilt ve tırnaklarda mantar infeksiyonları da nispeten daha sık görülür. Hiperpigmentasyon ACTH'nin yüksek olduğu ACTH bağımlı CS olgularında ACTH yüksekliği ile paralel şekilde görülebilirken adrenal kökenli CS olgularında ise ACTH baskılı olduğu için hiperpigmentasyon görülmesi beklenmez.

CS'de beden kütle indeksi ve özellikle bel çevresinde artış görülmesi beklenir. Santral obezite ile beraber diğer metabolik bozukluklar da görülebilir. Glukokortikoidlerin sebep olduğu insülin direnci, glukoneogenezde uyarılma ve insülin sekresyonunda baskılanma sonucu CS'de glukoz metabolizma bozuklukları sıklıkla görülür. Bu nedenle glisemik kontrolün sağlanamadığı diyabetik hastalarda da CS akla gelmelidir. CS hastalarının yaklaşık %80'inde hipertansiyon görülmektedir. CS'de kortizolün sirkadiyen ritminin kaybolması nedeni ile bu hastalarda normalde görülmesi beklenen gece tansiyon düşüşü de kaybolmuştur. Glukokortikoid ilişkili hipertansiyonun diğer patogenetik mekanizmaları arasında plazma volümü, vasküler direnç ve kardiyak atım üzerine olan etkiler sayılabilir. Ayrıca ağır düzeyde hiperkortizolemisi olan olgularda kortizolün inaktivasyonunu sağlayan 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (11β-HSD tip 2) enziminin satüre olması sonucunda inaktive olamayan kortizol, mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak hiperaldosteronizm benzeri hipertansiyon ve/veya hipopotasemi ile karakterize bir tablo oluşturabilir. Bu nedenle hipopotaseminin varlığı hiperkortizolemi düzeyinin ağır olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ayrıca CS'de anjiotensin sentezinin, anjiotensin-II duyarlılığının ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 düzeylerinin de arttığı bilinmekte olup glukokortikoid ilişkili hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadırlar. Kortizolün üretimini uyardığı eritropoetin de bir vazokonstriktör olarak hipertansiyon gelişiminde rol almaktadır. Glukokortikoidler katekolaminlerin aktivasyonunu ve beta adrenerjik reseptör duyarlılığını da artırarak sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açmaktadır. Başka bir mekanizma da glukokortikoidlerin nitrik oksit sentaz ekspresyonunu ve vazodilatatör özelliği olan prostasiklin, prostaglandin ve kallikrein gibi moleküllerin sentezini azaltmalarıdır. CS hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği riski de normal popülasyona göre daha yüksektir. Hipertansiyon dışında anjiotensin duyarlılığının da artmış olması nedeni ile bu hastalarda myokardiyal fibrozis ve kardiyomiyopati gelişebilmektedir. Vasküler ateroskleroz oldukça sık görülen bir komplikasyon olup vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insülin gibi anjiyogenik büyüme faktörleri intima medya kalınlığını artırarak ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Ayrıca CS'ye sıklıkla eşlik eden santral obezite, insülin direnci, glukoz metabolizma bozukluğu ve dislipidemi gibi faktörler de ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. CS'de protrombotik faktörlerin (faktör 8, vWF, …) ve homosisteinin sentezi artarken fibrinolitik faktörlerin sentezi de azalmakta, aPTT'de kısalma ve sonuçta venöz tromboembolizme artmış eğilim ortaya çıkmaktadır.

Glukokortikoidlerin kemik üzerine olumsuz etkileri osteoblast fonksiyonlarının azalması ve osteoklast aktivite süresinin uzaması, barsaklardan kalsiyum emiliminin azalması, böbreklerden kalsiyum atılımının artması gibi faktörleri kapsayarak osteoporoz ve özellikle vertebralarda frajilite kırıklarının oluşmasına yol açmaktadır. Ayrıca CS'de eşlik eden hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği de kemik kalitesinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. CS'de görülebilen başka bir bulgu da femur başı aseptik nekrozudur. Hiperkalsiüri ve bu zeminde böbrek taşı da görülebilir. Adrenal CS'de androjen düzeylerinin daha düşük olması nedeni ile osteoporozun ACTH bağımlı CS olgularına göre daha sık ve daha ağır düzeyde görülebileceği de bildirilmektedir. Glukokortikoidler hem kas yapımını inhibe ederken hem de protein katabolizmasını artırarak kas yıkımına da neden olmaktadır. Bu hastalar çömeldikleri yerden tutunmadan kalkmakta zorluk çekerler. Daha ağır hastalar merdiven çıkmakta veya oturdukları yerden kalkmada da zorlanırlar.

Adrenal CS'de görülebilen menstrüel bozuklukların temel sebebi hiperkortizoleminin gonadotropinleri baskılamasıdır. Ayrıca emosyonel ve kognitif fonksiyonların düzenlenmesi ile ilişkili beyin bölümleri hiperkortizolemiden en çok etkilenen bölümler olup majör depresyon, anksiyete ve bipolar hastalık CS'de en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklardır. Hiperkortizolemik hastalar sistemik bakteriyel infeksiyonlar ve fırsatçı infeksiyonlara da yatkın hale gelmektedir.

CS, yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan ciddi multisistemik morbidite ile ilişkilidir. Pulmoner emboli, infeksiyonlar, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar nedeniyle CS'de mortalite artmaktadır. CS olan kişilerde genel popülasyona göre mortalite 2.1-17.9 kat arasında artmış olup özellikle daha ağır hastalığı olup tedavi edilmeyenlerde daha yüksektir. Özellikle adrenal kökenli CS için bildirilen standart mortalite oranları 1.14 ile 14 arasında olup en sık mortalite sebepleri yine kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıklar, infeksiyon ve malignitelerdir.

3.5 Tanı

3.5.1 Laboratuvar

Cushing Sendromu (CS), siklik CS gibi çok nadir formlar dışında, süreklilik arz eden belirti ve bulgular ile seyretse de, gerek tanının desteklenmesi gerekse de CS'nin ayırıcı tanısı için laboratuvar yöntemlerin kalitesi ve doğru kullanılması yaşamsal öneme haizdir.

Serum veya plazma kortizol düzeyi: Sabah 08-09 saatleri arasında ölçülen kortizol düzeyi genellikle hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks değerlendirmesinde ilk tercih edilen laboratuvar test olsa da, o veya günün herhangi bir saatinde ölçülen serum veya plazma kortizolünün endojen hiperkortizolemi tanısındaki gücü oldukça sınırlıdır. Diürnal ritim ve kortizol sekresyonunu etkileyebilecek birçok fizyolojik ve patolojik etken tarihsel ifadesi ile 'bazal kortizol' düzeyinin endojen CS tanısında kullanılmasını kısıtlamaktadır. Sadece klinik olarak CS belirti ve bulguları olan birinde kan kortizol düzeyinin çok düşük (ya da ölçülmeyecek kadar düşük) olması eksojen glukokortikoid maruziyeti ilişkili CS tanısını akla getirmelidir.

1 mg Deksametazon Baskılama Testi

Sağlıklı insanlara uygulanan farmakolojik (veya daha fazla) deksametazonun (DKM) kortikotropin (ACTH) ve vazopresin sekresyonunu baskılaması esasına dayanır. Gece saat 23.00 dolayında alınan 1 mg DKM ardından ertesi sabah 08-09 arasında ölçülen serum kortizol düzeyinin 1.8 µg/dl altında olması endojen hiperkortizolemiyi %99 üstü bir güçle ekarte ettirir. Bu değerin altına baskılanmayan değerler mutlaka sürekli bir değişken olarak yorumlanmalı (kategorik değişken olarak yorumlanmamalı) ve gerçek endojen hiperkortizoleminin özellikle 1 mg DKM sonrası 5 µg/dl üzerindeki serum kortizolü değerleri ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır .

Morbid obezite, kronik psikiyatrik sorunlar, uyku/uyanıklık siklusu bozukluklarına sahip bireylerde HPA aksta, aşikar CS gibi olmasa da, hafif uyarılmalar beklenebilir. İşte bu özelliklere sahip bireylerde 1mg DKM sonrası kortizol düzeyi 1.8-5 µg/dl saptanabilir. Bu nedenle bu hastalarda daha yüksek DKM uygulaması ile test yapılması akılcı görünmektedir. Bunun için en sık kullanılan yöntem 2 gün boyunca her 6 saatte bir 0.5 mg DKM uygulamasıdır (düşük doz DKM supresyonu) ve test için eşik değer yine 1.8 µg/dl dir.

Bu test için yanlış pozitiflik nedenleri; DKM metabolizmasını hızlandırabilecek tüm durumlar (emilim sorunları, fenorbarbital, karbamazepin gibi ilaçların neden olduğu artmış karaciğer metabolizması ya da gebelik oral kontraseptif viral hepatit gibi faktörlere bağlı artmış kortikosteroid bağlayıcı globulin [KBG] düzeyidir). Yanlış negatiflik ise, deksametazon metabolizmasını yavaşlatan flukosetin, simetidin, diltiazem kullanımı veya KBG düzeyini azaltan başlıca renal sorunlardır. Güncel kılavuzlarda duyarlılık %98, özgüllük %81 olarak bildirilmektedir.

Üriner Serbest Kortizol (USK)

Bir gün boyunca toplanan idrardaki kortizol atılımı ölçüldüğü için genel toplam üretimi yansıtması, BG metabolizmasından bağımsız olması ve herhangi bir ilaç kullanılmaması ile DKM testlerinden ayrılır. BG Tanısal gücünden yararlanabilmek için aynı hastada farklı günlerdeki değişkenlikleri ekarte edilmelidir. Bu nedenle en az iki veya üç farklı günde örnekleme yapılmalıdır. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi test sonuçlarını etkileyebilir. Glomerüler filtrasyon oranı düşük veya aşikar poliürisi olan hastalarda tercih edilmemelidir. İdrardaki kortizolün kromatografik yöntemler (LC-MS/MS) ile ölçülmesi tanısal gücünü arttırır. Güncel kılavuzlarda duyarlılık %90, özgüllük %80 olarak bildirilmektedir.

Gece Tükürük Kortizolü

Sağlıklı bireylerdeki sirkadiyen ritmin CS'de bozulmuş olduğu esasına dayanır. Uykudan hemen önce örnekleme yapılması tanısal gücü arttırır. Kullanılacak yönteme göre, immunassay veya kromatografik, laboratuvarların kendi normal referanslarını belirlemesi önerilmektedir. Uyku uyanıklık döngüsünün bozulduğu vardiyalı çalışanlarda veya ağır diş, dişeti hastalıklarında kullanımı uygun değildir. Güncel kılavuzlarda duyarlılık ve özgüllük %97 olarak bildirilmektedir.

Pseudo-Cushing Sendromu

Morbid obezite, kronik psikiyatrik sorunlar, uyku/uyanıklık siklusu bozuklukları, polikistik over sendromu, kronik alkolizm HPA aksta ciddi uyarılmalara neden olabilirler ve CS'nin tipik belirti ve bulgularından bir veya birkaçını gösterebilirler. Bu hastalarda, belirti ve bulguların gerçek CS olmadığını göstermek için kombine düşük doz deksametazon supresyonu - kortikotropin uyarıcı hormon (KRH) testi uygulanabilir. Ancak farklı protokollerin varlığı ve maliyet ayrıca KRH'nin insan/sığır kökenli olmasına bağlı değişen eşik değerler uygulamayı zorlaştırmaktadır.

Kortikotropin (ACTH)

Klinik ve laboratuvar olarak CS tespit edilmiş bir hastada plazma ACTH düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması veya 10 pg/ml altında saptanması ACTH-bağımsız CS tanısı koydurur ve bu durum endojen CS nedenleri içinde adrenal kökeni işaret eder. Kortikotropin düzeyi 20 pg/ml üzerindeki değerler ACTH bağımlı CS ile uyumludur. Adrenal ilişkili CS'de her zaman 10 pg/ml altında değerler görülmeyebilir ve özellikle daha hafif adrenal CS formlarında ACTH düzeyleri 10-20 pg/ml arasında seyredebilir. Eğer ACTH düzeyi 10-20 pg/ml arasında ise, tanı yine büyük olasılıkla adrenal CS da olsa, ayırıcı tanıda ACTH-bağımlı CS da akılda tutulmalıdır. Kortikotropin ölçümleri için kan örneklemesinde mutlaka EDTA içeren tüpler kullanılmalı ve soğuk zincirde laboratuvara taşınmalıdır. Klinik ile uyumsuzluk söz konusu ise, laboratuvar hatalar veya immunassay interferansı akılda tutulmalıdır.

Yüksek Doz Deksametazon Baskılama Testi

ACTH bağımlı CS'nin ayırıcı tanısı için (Pitüiter veya Ektopik) kullanılan bir testtir. Ektopik kortizol sekresyonunun hiçbir şekilde eksojen glukokortikoid maruziyetinden etkilenmeyeceği esasına dayanır. Ardışık iki gün boyunca altı saat aralıkla verilen 2mg DKM sonrasında ölçülen kortizol değerinin test öncesi kortizol değerine göre anlamlı olarak azalması (genelde kabul gören >%50 azalma) tanının pitüiter CS olduğunu destekleyebilir. Ancak bazı iyi diferansiye ektopik CS odaklarının da benzer bir baskılanma gösterebilmesi tanısal gücü düşürebilir.

Kortikotropin Uyarıcı Hormon (KRH) Testi ve Desmoporessin Testi

ACTH bağımlı CS'nin ayırıcı tanısı için (Pitüiter veya Ektopik) kullanılan testlerdir. Ektopik kortizol sekresyonunun KRH veya desmopresin ile uyarılamayacağı esasına dayanır. Intravenöz yolla uygulanan KRH sonrasında çeşitli dakikalarda yapılan kortizol ve ACTH ölçümleri ile yapılır. Farklı tanısal eşik değerler kullanılması, KRH temin sorunları, insan/sığır KRH için farklı eşik değerler belirlenme zorunluluğu tanısal gücünü azaltmaktadır. Desmopresin testinde yine aynı fizyolojik prensiplere göre pitüiter CS olan hastalarda desmopresin uygulaması sonrası artmış kortizol ve ACTH yanıtı görülür.

Gerek yüksek doz deksametazon supresyon testi, gerekse de KRH veya desmopressin ile yapılan uyarı testlerinde temel dayanak, pitüiter CS'de otonom ACTH salgısı olsa da, bu kortikotrop hücrelerin doğası gereği (HPA aks bileşeni) uyarı veya supresyon için kullanılan aracılara yanıt verecekleri ancak ektopik ACTH üreten odağın bu aracılara yanıt vermesini sağlayacak reseptör ekspresyonundan veya hücre içi yolaklardan yoksun olduğudur. Ancak

KRH veya desmopresin ile yapılan uyarı testlerinde %10-20 oranında klinik tanı ile örtüşmeyen yanıtlar bildirilmiştir. Yüksek doz DKM testi için büyük ölçekli çalışmalardan elde edilen sonuçlar duyarlılığın %84 özgüllüğün %81 olduğunu göstermektedir.

Bilateral Petrosal Sinüs Örneklemesi

KRH veya desmporesin ile uyarılma öncesi ve sonrası olmak üzere farklı dakikalarda eş zamanlı periferal (antekubital ven) ve santral (kateterizasyon sonrası bilateral petrosal sinüsler) ACTH örneklemelerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Santral periferal gradyanının uyarılma öncesi 2 sonrası 3'den fazla olması pitüiter CS için tanısaldır. Kortikotropin bağımlı CS ayırıcı tanısı için altın standart olup duyarlılığı %97 özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir.

3.5.2 Görüntüleme

Cushing Sendromu tanısı netleştikten ve ayırıcı tanı tamamlandıktan sonra odağın tespiti için görüntüleme yöntemlerinin dikkatli kullanımı tanısal başarı için çok önemlidir.

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Kesitsel görüntülemeler (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) adrenal değerlendirme için kullanılmalıdır. Primer pigmente nodüler hastalık (PPNAD-Carney Kompleksi) gibi çok nadir durumlarda adrenal glandların normal veya lobule konturlu olabileceği unutulmamalıdır.

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

Cushing Hastalığı varlığında hipofiz manyetik rezonans görüntüleme ve ektopik CS tanısı konduğunda ve özellikle konvaniyonel kesitsel görüntülemeler odak saptanmasında yetersiz kaldığında fonksiyonel görüntüleme (18-FGD veya Ga68 deriveleri ile) ACTH bağımlı CS tanısı için önemli görüntüleme yöntemleridir.

Genel popülasyonda hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde yaklaşık %10 oranında asemptomatik ve hormonal bakımdan non-fonksiyone mikroadenom görülme olasılığı mevcuttur. Bu nedenle CS tanısı alan hastalarda ektopik/pitüiter ayrımı yapılmadan sadece görüntüleme ile hipofiz cerrahisi kararı alınması ciddi problemlere neden olabilir. Hipofizer CS tanısı netleştiğinde, ileri bir görüntülemeye ihtiyaç yoktur. Eğer tanı ektopik CS ise, herhangi bir kontrendikasyon mevcut değilse 1-2 mm'lik kesit kalınlıklarının kullanıldığı bilgisayarlı tomografi ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır. Ektopik CS odaklarının en sık yerleştiği alanlar akciğer ve timusdur. Ayrıca, pankreas, tiroid, adrenal, apendiks ve karaciğer de diğer alanlardır. Konvansiyonel radyolojik görüntülemeler yetersiz kaldığında fonksiyonel görüntüleme kullanılmalıdır .

3.5.3 Diğer Tanısal Araçlar

Genetik Değerlendirme

Primer Bilateral Makronodüler Adrenokortikal Hiperplazi (PBMAH)

PBMAH, benign, bilateral, multipl adrenokortikal nodüllerin varlığı ve endojen kortizol fazlalığı ile karakterize, kortizol fazlalığının hafiften ağır CS'ye kadar farklı derecelerde görüldüğü heterojen bir hastalıktır. Farklı tümör süpresör genlerde (MEN1, APC, FH) inaktive edici mutasyonlar PBMAH nedeni olabilir. Hastaların %20-55 inde patojenik ARMC5 mutasyonları bildirilmektedir. Bilateral makronodüler hiperplazi ile seyreden endojen hiperkortizolemi hastalarında ARMC5 mutasyonları taranabilir. Özellikle, ARMC5 mutasyonu saptanan indeks hastaların 1.derece yakınları taranmalıdır. Ayrıca, özellikle kadın PBMAH'lı hastalarda gastrik inhibitör polipeptid (GIP) ilişkili CS taranmalıdır. Bu durumun KDM1A mutasyonları ile ilişkili olabildiği gösterilmiştir. Bilateral adrenal hiperplazi ve CS olan hastalarda ARMC5 mutasyonlarının taranması, gıda ilişkili CS (GIP ilişkili CS) tanısı alan hastalarda KDM1A mutasyonlarının taranması ve aynı genetik değerlendirmelerin index hastaların 1.derece yakınlarında da uygulanması önemlidir.

Primer Pigmente Nodüler Adrenal Hastalık (PPNAD)

PPNAD, izole veya Carney Kompleks'in bir bileşeni olarak görülen, PRKAR1A mutasyonları sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. Bilateral adrenal glandların mikronodülaritesi, aşikar ACTH bağımsız CS ve kesitsel görüntülemelerde adrenallerin normal/atrofik/nodüler görünümü ile karakterizedir. İndeks hastalar ve aile bireyleri PRKAR1A mutasyonları ve Carney Kompleksin diğer klinik bulguları açısından taranmalıdır.

Yeni Yöntemler

Metabolomics

İdrar veya serumda multipl steroidlerin kromatografik yöntemlerle (kütle spektrometresi) ölçülmesi ile CS tanısal gücü ve hatalı alt tiplendirme olasılığının azaldığı gösterilmiştir.

Saç kortizolü

Günümüz koşullarında sadece araştırma amacı ile kullanılmaktadır. Çalışmalarda saç kortizol düzeyi %91, kortizon düzeyi ise %99 duyarlılık ve özgüllükle CS tanısına katkıda bulunmuştur.

Özel Durumlar

Gebelik: İdrar serbest kortizol ölçümü ile CS taraması yapılmalıdır

Vardiyalı Çalışma: Deksametazon supresyon testleri öncelikle tercih edilmelidir.

Siklik CS kuşkusu: Farklı günlerde ve semptomlar belirgin iken gece yarısı (uyku öncesi) tükürük kortizolü ile tarama yapılması önerilmektedir.

3.5.4 Aberan Reseptör Ekspresyon Değerlendirmesi

Primer Bilateral Makronodüler Adrenal Hiperplazi Aberan Hormon Reseptörü Tespiti

Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH) nedenli Cushing Sendromunda kortizol hipersekresyonu, ektopik olarak eksprese edilen aberan hormonal reseptör varlığına veya bu peptit 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 3.4. 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-salgılatıcı hormon; TRH, tirotropin salgılatıcı hormone; IV, intravenöz; IM, intramusküler Lacroix ve ark. (1999, TheEndocrinologist 9: 9–15) uyarlanmıştır.

Önemli Hatırlatmalar

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

Testlerin Yorumlanması

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

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

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

Doğrulama ve Spesifik Reseptör Tipini Belirleme Testleri

Postür Yanıtı Pozitif Saptandığında

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

GnRH Yanıtı Pozitif Saptandığında

LH reseptörü?	FSH reseptörü?	GnRH reseptörü?
• LH veya hCG ile stimülasyon • FSH ile stimülasyon • GnRH agonisti ile uzun sürede inhibisyon	• LH/hCG yanıtı olmaması • FSH ile stimülasyon • GnRH agonisti ile uzun sürede inhibisyon	• LH/hCG yanıtı olmaması • FSH yanıtı olmaması • GnRH agonisti ile başlangıçta stimülasyon ve uzun sürede muhtemel inhibisyon

Karışım öğün testi yanıtı pozitif saptandığında

GIP reseptörü?
• Oral glukoz, lipid ve protein ile stimülasyon • IV glukoz yanıtının olmaması • Octreotid ile inhibisyon • GIP infüzyonu ile stimülasyon

TRH Yanıtı Pozitif Saptandığında

TSH reseptörü?	TRH reseptörü?	Prolaktin reseptörü?
• TSH ile stimülasyon • T3 yada T4 ile inhibisyon	• TSH yanıtı olmaması • T3 yada T4 ile inhibisyon	• Klorpromazid ile stimülasyon • Bromokriptin ile inhibisyon

Aile Taraması

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

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 bilinene hastaların birinci derece yakınları mutasyon için taranmalıdır.

3.6 Tedavi

Tedavide amaç, kortizol salgısını artıran nedeni ortadan kaldırarak ,artmış kortizol salgısına bağlı gelişen klinik belirtileri geriletmek ve mümkün olabildiğince kalıcı hormon eksikliğine neden olmamaktır.

Adrenal bez kaynaklı, kortizol salgılayan adrenal adenom için, tek taraflı adrenalektomi uygun olan tedavi seçimidir. Son zamanlarda ,operasyon sonrası morbiditesi daha az,hastane yatış süresi daha kısa olduğu için,uygun olgularda (6 cm den küçük) laparoskopik cerrahi uygulanmaya başlamıştır. Operasyon sırasında ve sonrasında, ACTH ve diğer taraf adrenal bez baskı altında olduğundan dolayı, akut steroid yoksunluğu olmaması için glukortikoid replasmanı yapılması çok önemlidir. Operasyon günü eğer bilateral adrenalektomi yapılmamışsa 150-200 mg hidrokortizon (veya eş değer doz deksametazon) devamli infüzyon ile veya bölünmüş dozlarda verilir, daha sonraki izleyen günlerde hasta izlenerek doz % 50 azaltılarak idame doza inilir.Genellikle önerilen idame doz , hidrokortizon olarak 10-12mg/m2/gün,2-3 bölünmüş dozdur. Hidrokortizon tercih edilmelidir eğer yoksa diğer glukortikoid preparatları mümkün olan en düşük dozda verilmelidir.Opere edilen bazı olgularda, glukokortikoid replasmanına aylar veya yıllarca devam etmek gerekebilir, ortalama 18 ay sürmektedir karşı taraf tam anlamı ile hormon salgılamaya başladığında tedavi kesilir. İzlemde 3 ayda bir sabah kortizolü istenir, ya da elde varsa ACTH uyarı testi kullanılabilir. Sabah kortizolü 10,5 mg / dL(300nmol/L) ise tedavi kesilir . Sabah kortizol düzeyi 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, tedavi güvenle kesilebilir.Eğer sabah kortizolü 5 g/dL (138 nmol/L) altında ise tedavi sürdürülmelidir.

Adrenal karsinom şüphesi olduğunda laparoskopik adrenalektomi 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 adrenalektomidir, olanaklı ise laporospik yöntem tercih edilir,nüks olacağından

tek taraflı adrenalektomi önerilmez.Carney kompleksi tanısı alan olguların ,aile üyeleri taranmalıdır.

Bilateral makronodüler adrenal hiperplazide, açık Cushing Sendromu olan (idrar serbest kortizolü normalin >3 katı olan) ve her iki adrenal bez büyüklüğü birbirine yakın olan olgularda, bilateral adrenalektomi düşünülebilir. Ilımlı kortizol yüksekliği (idrar serbest kortizolü normalin <3 katı) ve obezite, hipertansiyon, diyabet ve osteoporoz gibi kortizol yüksekliği bulguları olan olgularda tek taraflı adrenalektomi 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 adrenalektomi uygulanmış, olgularda 3 ay içinde hiperkortizolizm düzelmiş, 7-9 yıl takipte ancak ikisinde nüks görülmüştür. Bu olguların 6'sında tek taraflı adrenalektomiyi takiben hipofiz-adrenal eksen yetersizliği geliştiği için, cerrahi sonrası olguların bu açıdan değerlendirilmesi önemlidir. Hangi adrenal bezin opere edileceği konusunda da uzlaşı 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 düzelme saptanmıştır. Avrupa kılavuzunda, seçilmiş hastalarda, baskın adenom tarafına adrenalektomi önerilmektedir. Bazı merkezler tek taraflı adrenalektomi ve diğer tarafa subtotal adrenalektoninin iyi sonuç verdiğini bildirmiştir.

Gecelik 1 mg deksametazon testinde plazma kortizol yanıtı <5 mcg/dL olan hafif hiperkortizolizmi olan olgular cerrahi uygulamaksızın izlenebilir. İzlemde 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 düzelme sağlasa da, etkileri uzun süreli olmadığından cerrahi önerilir

McCune-Albright sendromu olan BMAH lı çocuklarda prognoz çok değişken olduğu için bazende saldırgan gittiğinden dolayı bilateral adrenalektomi daha uygundur

Bilateral adrenalektomi yapılan bütün olgularda ömür boyu glukortikoid ve mineralokortikoid tedavi uygulanması ve bu kişilerin hastalığı belirtir bir bilezik taşıması çok önemlidir.

TEMD Önerileri

- Cushing sendromlu bir olguda ACTH düzeyi <5 pg/ml(1,1pmol/L) altında ise, adrenal kökenli Cushing sendromu düşünülür.
- ACTH düzeyi <5pg/ml(1,1pmol/L) ise adrenal görüntülemeye geçilebilir.
- 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.
- Adrenal görüntülemede 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.
- Çift taraflı cerrahilerde ve tek taraflı cerrahilerde karşı taraf adrenal bez baskılanacağı için, cerrahi sonrası glukokortikoid replasmanı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2025;23;11(1):4.
2. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35,101521.
3. Giuffrida G, Crisafulli S, F Ferraù F, et al. Global Cushing's disease epidemiology: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Endocrinol Invest. 2022;45,1235–1246.
4. Ahn CH, Kim JH, Park MY, Kim SW. Epidemiology and comorbidity of adrenal Cushing syndrome: a nationwide cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106, e1362–e1372.
5. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98, 2277–2284.
6. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, et al. The effect of endogenous Cushing syndrome on all-cause and cause-specific mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107, 2377–2388.
7. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev. 1998;19, 647–672.
8. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(2):101380.
9. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:117-123.
10. Braun LT, Vogel F, Zopp S, et al. Whom Should We Screen for Cushing Syndrome? The Endocrine Society Practice Guideline Recommendations 2008 Revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2022(18);107(9):e3723-e3730.
11. Nieman LK, Biller MKB, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guidline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1526-1540.
12. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrinol, 2015;173,M33–M38.
13. 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;26(11):1366-1383.
14. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. J Clin Pathol. 2015;68(3):175-86.
15. Nieman, L. K. et al. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. Endocrinol. Metab.Clin. North. Am. 2018;47, 259–273.
16. Alwani, R. A. et al. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of

four tests. Eur. J. Endocrinol.2014; 170, 477–486,
17. Valizadeh M Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: A reappraisal J Intern Med 2024 Jul;296(1):2-23
18. Lucas Bouys, Florian Violon, Estelle Louiset, et al. Bilateral Adrenocortical Nodular Disease and Cushing's Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 109, Issue 10, October 2024 ; 2422–2432, https://doi.org/10.1210/clinem/dgae419
19. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100: 2807–2831
20. Yoshiaki Tanno F, Srougi V, Almeida MQ et al. A New Insight into the Surgical Treatment of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia. J Endocr Soc. 2020;4(8):bvaa083. Epub 2020 Jul 22.
21. Lynnette K. Nieman 1, Frederic Castinetti 2,3, John Newell-Price et al. Cushing syndrome Nature Reviews Disease Primers 2015;11-4:1-25.

Bölüm
4

Feokromositoma ve Paraganglioma

4.1 Tanım

Feokromositoma, adrenal medüllanın 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. 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 (feokromasitoma), %5–10'u çokludur. Ayrıca %10–15'i adrenal dışı yerleşimlidir (paraganglioma). Paragangliomalar sempatik veya parasempatik ganglia kaynaklı olabilir. Sempatik paragangliomalar, %80-85'i abdomende, %12'si toraksta, <%5'i pelviste yerleşmektedir. Malignite riskleri feokromositomalara göre daha yüksektir. Parasempatik paragangliomalar başlıca baş ve boyunda (karotid cismi, glomus vagal gibi) yerleşim göstermekte olup, paragangliomaların %3'ü civarındadır. Malignite sıklıkları %10'dan azdır.

4.2 Görülme Sıklığı

Feokromositomalar ve paragangliomalar (FPGL'ler) kromaffin hücrelerinden kaynaklanan nadir nöroendokrin tümörlerdir. FPGL insidansı, feokromositomalar için 100.000 kişi-yılında 0,46 ila 0,95 ve sempatik paragangliomalar için 100.000 kişi-yılında 0,11 ila 0,20 arasında küresel olarak değişmektedir. Bu tümörler her yaşta ortaya çıkabilir, ancak en sık 30 ila 50 yaş arasındaki yetişkinlerde teşhis edilirler.

FPGL 'lerin yaklaşık %30-40'ının kalıtsal bir bileşeni vardır ve bu da tüm hastalar için genetik test yapılmasını gerektirir. Çocuklarda kalıtsal FPGL oranı daha da yüksek olup %70-80'e ulaşmaktadır. Geçmişte FPGL 'ler için kabul edilen, %10'unun ekstra adrenal, %10'unun bilateral, %10'unun malign, %10'unun ailesel ve %10'unun çocuklarda görüldüğünü öne süren "%10 kuralı" güncel çalışmaların ışığında artık geçerli kabul edilmemektedir.

FPGL 'lerin çoğu sporadik olmakla birlikte, yaklaşık %30'u çoklu endokrin neoplazi tip 2 (MEN2), von Hippel-Lindau hastalığı (VHL), nörofibromatozis tip 1 (NF1) ve ailesel paraganglioma sendromları gibi kalıtsal sendromlarla ilişkilidir.

FPGL 'lerin yaklaşık %10-20'si tanı anında metastaz göstermektedir. SDHB mutasyonları, özellikle paragangliomalarda daha yüksek malignite riski ile ilişkilidir. Metastatik FPGL için prognoz oldukça değişkendir; 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %78 ve %31 olarak bildirilmiştir.

Nadir görülmesine rağmen FPGL'ler sekonder hipertansiyon vakalarının %0,1-0,6'sını oluşturur. Bu nedenle dirençli veya epizodik hipertansiyonu olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Heterojen yapıları ve değişken malign potansiyelleri göz önüne alındığında, tüm hastalarda uzun süreli takip şarttır.

4.3 Klinik Bulgular

Feokromositomalar ve paragangliomalar, katekolamin üreten ve salgılayan nadir nöroendokrin tümörler olup çok çeşitli klinik belirtilere yol açarlar. FPGL'nin ayırt edici özelliği, sürekli veya paroksismal olarak ortaya çıkabilen hipertansiyondur. Bununla birlikte, FPGL'li hastaların %15-40 kadarında, özellikle de katekolamin salgılamayan paragangliomalar söz konusu olduğunda, kan basıncı normal bulunabilir. FPGL'nin klinik prezentasyonu oldukça değişken olup semptomlar hafiften hayatı tehdit eden hipertansif krizlere kadar değişebilir. FPGL'ler geleneksel olarak hipertansiyon eşliğinde çarpıntı, baş ağrısı ve terleme epizotları olarak tanımlanan klasik semptom üçlüsü ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu klasik semptom üçlüsü vakaların yalnızca %40-50'sinde mevcuttur. Adrenal insidentalomalı hastalarda, fonksiyonel olmayan tümörlerde veya genetik tarama yoluyla tespit edilenlerde klasik semptomlar olmayabilir. FPGL'nin diğer belirti ve bulguları katekolamin fazlalığı, tümörün kitle etkisi veya ilişkili genetik sendrom kaynaklı ek hastalıklardan kaynaklanır (Tablo 4.1). Feokromasitoma'da görülen hiperadrenerjik atakları artıran çeşitli nedenler mevcut olup bu nedenler Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Kimler feokromositoma için araştırılmalıdır?

- Feokromositoma belirti ve bulgusu olanlarda (hiperadrenerjik ataklar)
- Dirençli hipertansiyon
- Ailede feokromositoma veya MEN-2, VHL sendromu, NF1 öyküsü
- Adrenal insidentaloma varlığı
- Anestezi, entübasyon, cerrahi, gebelik, anjiografi sırasında hipertansif atak ve açıklanamayan şok
- Genç yaşta hipertansiyon
- İdiopatik dilate kardiyomiyopati
- Gastrik stromal tümör veya pulmoner kondroma öyküsü (Carney triadı)

4.4 Genetik

Feokromositoma ve paragangliomaların (FPGL) yaklaşık %30-40'ı herediterdir. Bu nedenle de bütün hastaların uygun genetik testlerle değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalarda germline (kalıtsal) veya somatik mutasyonun saptanması, tanı, tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olmaktadır.

Tablo 4.1. Feokromositomada klinik bulgular

Etkilenen Organ veya Sistem	Mekanizma ve Bulgular
Katekolaminle İlişkili Semptomlar	• Adrenerjik fenotip (epinefrin fazlalığı) epizodik hipertansiyon, taşikardi, anksiyete ve hiperglisemi ile ilişkilidir. • Noradrenerjik fenotip (norepinefrin fazlalığı) genellikle sürekli hipertansiyon, baş ağrısı ve ortostatik hipotansiyona neden olur. • Dopaminerjik fenotip (dopamin fazlalığı) genellikle asemptomatiktir ancak büyük, metastatik tümörlerle ilişkili olabilir.
Kardiyovasküler Belirtiler	• Sürekli veya paroksismal hipertansiyon (en yaygın özellik, vakaların %80-90'ında mevcut) • Baroreseptör duyarsızlaşmasına yol açan kronik katekolamin maruziyetine bağlı ortostatik hipotansiyon • Aritmiler (atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi) • Miyokardit • Dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati • Kardiyak aritmi (atrial veya ventriküler) • Pulmoner ödem (kardiyak veya non-kardiyak) • Akut miyokard infarktüsü • Stres, anestezi, ilaçlar (örn. beta blokerler, metoklopramid, glukokortikoidler) veya fiziksel aktivite ile tetiklenen hipertansif kriz
Metabolik ve Endokrin Belirtiler	• Katekolamin kaynaklı insülin direncine bağlı hiperglisemi • Metabolizma hızı ve lipoliz artışına bağlı kilo kaybı • Yüksek katekolamin salgısı olan hastalarda görülen hipermetabolizma • Aşırı renin stimülasyonu eşlik eden hastalarda hipokalemi dahil elektrolit anormallikleri
Nörolojik ve Psikiyatrik Belirtiler	• Anksiyete, huzursuzluk gibi panik atak benzeri semptomlar • Titreme, hiperrefleksi ve duygusal değişkenlik • Tipik olarak epizodik ve katekolamin dalgalanmaları ile ilişkili şiddetli baş ağrıları
Gastrointestinal Sistem Belirtileri	• Karın ağrısı, bulantı ve kusma (tümör basısına bağlı) • Katekolamin kaynaklı azalmış gastrointestinal motiliteye bağlı kabızlık
Diğer Belirtiler	• Özellikle epinefrin salgılayan veya MEN2 sendromu ile ilişkili tümörlerde flushing • Terleme (diyaforez), solukluk, ateş, • Livedo retikularis, Raynaud fenomeni • Hipertansif retinopati, bulanık görme

FPGL ilişkili yaklaşık on iki tanesi daha iyi bilinen birçok gen mutasyonu saptanmıştır (Tablo 4.3). Kalıtsal FPGL'ların neredeyse yarısında SDHx (süksinat dehidrogenaz) gen mutasyonu tanımlanmış olup çoğunluğu SDHB gen mutasyonudur. Metastatik FPGL'ların yaklaşık %40-45'inden SDHB gen mutasyonu sorumludur.

FPGL'sı olan olgular sahip oldukları germline veya somatik mutasyonlara göre 3 spesifik kümede sınıflandırılmışlardır:

Küme 1 (%10-15): Psödohipoksi ilişkili küme: Metabolik veya oksijen duyarlı yolakları etkilerler (SDHx, fumarat hidrataz (FH), VHL/Endotelyal PAS alan proteini-1 (EPAS1)). Germline ve somatik mutasyonlar izlenir. Küme 1 tümörler çoğunlukla ekstra-adrenal yerleşimlidir ve noradrenerjik biyokimyasal fenotipe sahiptir. Olgularda görülen hipertansiyon süreklidir. Bu grup hastalar metastaz veya rekurrens riskinden dolayı yakın takip gerektirirler.

Tablo 4.2. Feokromositomada Atakları Başlatan Faktörler

Kategori	Tetikleyici Faktörler
Spontan	• Mesane kateterizasyonu veya miksiyon (mesane paragangliomalarında) • Anestezi indüksiyonu • Operasyon • Emosyonel stres, anksiyete • Doğum
Pozisyona Bağlı	• Eğilmek • Egzersiz • Yük kaldırma • Defekasyon • Batın palpasyonu
Diyet (Tiramin zengini 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

Tablo 4.3. Feokromositoma/Paraganglioma İlişkili Gen Mutasyonları

	Gen mutasyonu	Biyokimyasal Profil	Genetik Sendrom/Klinik/Eşlik eden diğer tümörler
Küme 1 Psödohipoksi ilişkili küme	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2	Noradrenerjik	Ailesel feokromositoma paraganglioma sendromu
	VHL	Noradrenerjik	Von Hippel-Lindau Hastalığı
	EPAS1	Noradrenerjik	Paraganglioma daha sık, polisitemi, somatostatinoma görülebilir
	FH	Noradrenerjik	Herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromu
Küme 2 Kinaz sinyali ilişkili küme	RET	Adrenerjik	Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2
	NF1	Adrenerjik	Nörofibromatozis Tip 1
	MAX	Noradrenerjik/ Adrenerjik	Feokromasitoma daha sık, multifokal ve metastatik hastalık riski yüksek
	TMEM127	Adrenerjik	Feokromasitoma daha sık, multifokal hastalık riski yüksek, renal hücreli kanser görülebilir
Küme 3 Wnt sinyali ilişkili küme	CSDE1	Noradrenerjik	Metastatik, Reküren PPGL görülme riski
	MAML3	Noradrenerjik	Daha agresif PPGL' lar Metastaz riski

Küme 2 (%50-60): Kinaz sinyali ilişkili küme: [RET, NF1, transmembran protein 127 (TMEM127), Myc-ilişkili faktör (MAX)]. Germline ve somatik mutasyonlar izlenir. Küme 2 tümörler çoğunlukla adrenalde lokalizedir ve adrenerjik biyokimyasal fenotipe sahiptirler. İntermittan katekolamin sekresyonuna bağlı olarak epizodik semptomlar izlenir. Genel olarak daha az agresif seyirleri vardır.

Küme 3 (%5-10): Wnt sinyali ilişkili küme: Bu gruptaki hastaların çoğunda cold shock domain containing E1 (CSDE1), mastermind like protein 3 (MAML3) somatik mutasyonları saptanmıştır. MAML3 füzyon geni ilişkili FPGL'lar daha agresifdir ve metastaz riski fazladır.

Son dönemdeki çalışmalar, FPGL hastalarının sahip oldukları genetik mutasyonun dahil olduğu kümeye göre takip ve tedavilerinin yapılmasının daha uygun olduğunu göstermektedir. Olguların sahip olduğu genetik mutasyon tümör davranışı, prognoz, agresif gidiş ve eşlik eden diğer hastalıklar açısından daha fazla bilgi sahip olunmasına ve bu verilere göre bireyselleştirilmiş tedavilerin planlanmasına imkan tanımaktadır.

Eşlik Eeden g Sendromlar

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2

Bu sendromda RET proto-onkogen aktivasyonu mevcuttur.

MEN 2A; Sendromun komponentleri, feokromositoma (sıklıkla bilateral metastaz riski düşük), meduller tiroid kanseri ve primer hiperparatiroidizmdir.

MEN 2B; Sendromun komponentleri, feokromositoma (sıklıkla bilateral metastaz riski düşük), meduller tiroid kanseri, ganglionöroma, mukokutanöz nöroma ve marfanoid yapıdır.

Von Hippel-Lindau Hastalığı

Yaklaşık %10-20 olguda feokromositoma gelişir. Feokromositoma unilateral veya bilateral olabilir. Metastaz riski düşüktür. Hastalarda sendromun komponenti olarak retinal ve santral sinir sistemi hemanjioblastomları, renal hücreli karsinom, pankreatik nöroendokrin tümör, epididimal kistadenoma görülebilir. Olgularda FPGL için yıllık biyokimyasal tarama yapılmalıdır.

Nörofibromatozis tip 1 (Von Recklinghausen hastalığı)

Nörofibromatozis tip 1 gen mutasyonu mevcuttur. Feokromositoma sıklıkla bilateraldir ve metastatik hastalık riski yüksektir. Sendromda kutanöz nörofibroma/pleksiform nörofibroma, cafe-au-lait lekeleri, inguinal/aksiller çillenme, iris hamartomu (Lish nodülü), optik sinir glioması ve kemik lezyonları görülür.

Ailesel Feokromositoma/Paraganglioma Sendromu

Mitokondri kompleksi II'ye ait süksinat dehidrogenaz enzimi subünitini kodlayan genlerdeki (SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, SDHAF1, SDHAF2) mutasyonlar sonucu oluşan tümörlerdir. Otozomal dominant geçiş gösterirler. SDHB alt tipi malignite gelişimi ve kötü prognoz açısından yüksek risklidir. Bu nedenle yakın takibi gerekir.

Paragangliomalar sıklıkla kafa tabanı ve boyunda rastlanmakla beraber mediasten, karın, pelvis ve mesanede de yer alabilirler. Paraganglioma saptanan tüm hastalara mutasyon analizi yapılmalıdır. Analize; baş ve boyun yerleşimli paraganglioma varlığında SDHD ve SDHC, boyun altında yerleşimli paragangliomalarda ise SDHB mutasyonları ile başlanır.

Aile öyküsü dışında genç yaşta başlangıç, ekstra-adrenal yerleşim, çoklu primer tümörlerin varlığı ve nonparaganglial tümörlerin bulunması herediter feokromositoma/paraganglioma sendromunu düşündürmelidir. SDHx germline mutasyonu olan hastalar renal hücreli kanser (RCC) ve gastrointestinal stromal tümör (GIST) gelişimi açısından risk altındadırlar.

Kimlere Genetik Tarama Yapılmalıdır?

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

Genetik analiz; malign ve benign feokromositoma ayırımına ek olarak olası herediter sendroma eşlik eden yüksek malignite potansiyeline sahip diğer tümörlerin (MEN 2'de görülen meduller tiroid kanseri gibi) erken tanı ve tedavisinde yardımcı olabilir. 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 patogenezine göre moleküler sınıflaması baz alınarak tanı ve tedavi algoritmaları yapılmaktadır.

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

4.5 Tanı

4.5.1 Laboratuvar

Kontrolsüz veya erken başlangıçlı hipertansiyonu olan, ataklar halinde olası katekolamin fazlalığı semptomları bulunan ve FPGL'ların bulunabileceği yerlerde kitlesi saptanan olgularda tarama yapılmalıdır.

Taramada önerilen testler plazma serbest metanefrinleri ve 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinleridir. Epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi katekolaminlerin ölçümü yanlış pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Ancak dopamin salgılayan bir tümörden şüpheleniliyorsa kullanılır. Metastatik hastalıktan şüpheleniliyorsa plazma metoksitiramin ölçümünü öneren çalışmalar da mevcuttur.

Plazma ölçümünün idrar toplamaya kıyasla daha kullanışlı olduğu söylenebilir. Düşük olasılıkla hastalıktan şüpheleniliyor ise plazma serbest metanefrinleri ile 24 saatlik idrar fraksiyone metanefrinlerinin hastalık tanısındaki duyarlılığı benzerdir. Ancak yüksek riskli hastalarda plazma serbest metanefrinlerinin ölçümünün daha duyarlı dolayısıyla daha üstün olduğu belirtilmektedir. Kriz sırasında veya hemen sonrasında yapılan ölçümler daha değerlidir.

Testlerin negatif prediktif değeri yüksek olmasına rağmen özellikle kullanılan ilaçlar ve diğer maddelerin yanlış pozitif sonuçlara neden olması nadir değildir. Normotansif ve asemptomatik bir hastada plazma katekolamin düzeylerinin normal olması, feokromositoma tanısını ekarte ettirmez. Fakat hipertansif ve semptomatik bir hastada tanıdan büyük ölçüde uzaklaştırır.

Hastalar özellikle test günü alkol, nikotin ve kafein kullanımından kaçınmalıdır. Akut hastalık durumları yanlış pozitif test sonuçlarına yol açabilir. Trisiklik antidepresanlar, dopamin içeren ilaçlar (kabergolin), kokain, selektif serotonin gerialım inhibitörleri, selektif norepinefrin gerialım inhibitörleri (SSRI/SNRI), alfa adrenerjik blokerler, fenoksibenzamin, monoamin oksidaz inhibitörleri ve sempatomimetik ajanlar (amfetamin, albuterol) gibi ilaçların kullanımı metanefrinlerin ve katekolaminlerin ölçümünde yanlış yüksekliğe neden olabilir. Test sonuçlarını etkileyebilecek ilaçlar kullanılan ilacın yarı ömrüne göre ortalama 5-14 gün öncesinde uygun bir şekilde kesilmelidir. Plazma metanefrin ölçümü için kan alırken, ideali en az 30 dakika sırtüstü yatar pozisyonda iken önceden yerleştirilen kateterden örnek alınmasıdır.

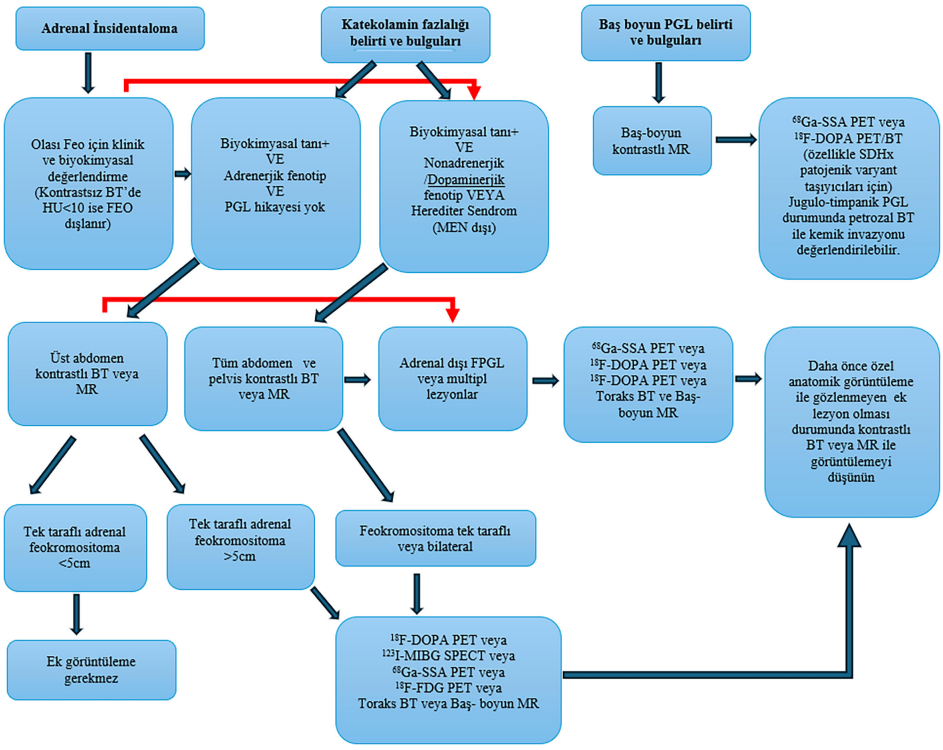
Metanefrin ve normetanefrin için, normal referans aralığının üst sınırının 2 kat ve üzerinde olan değerler FPGL tanısı için anlamlıdır. Takiben tümör lokalizasyonu için radyolojik tetkiklere geçilir. İki katından daha az yüksek değerler indetermine değerlerdir. Bu durumda testin tekrar edilmesi önerilir. Selektif dopamin salgılayan tümörlerde ise 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/idrar dopamin ölçümüne kıyasla artmış plazma 3- metoksitiramin düzeyi daha duyarlı bir belirteçtir.

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. 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.

4.5.2 Görüntüleme

Feokromositoma varlığı biyokimyasal olarak kanıtlandıktan sonra tümörün yerleşim yeri belirlenmelidir. Genel olarak görüntüleme FPGL'de;

- Biyokimyasal sonuçları pozitif veya sınırda olan vakalarda tanıyı doğrulamak için,
- Cerrahiye yönelik yeri, kapsamı ve en uygun yaklaşımı belirlemek için,
- Multifokal veya metastatik hastalığı değerlendirmek (evreleme) için,
- Tedaviye yanıtı değerlendirmek (yeniden evreleme) için,
- Rezidü hastalık ve nüks taraması amacıyla,
- Teranostik uygulamalar [^{90}Y/^{177}Lu-DOTA-somatostatin analogu (SSA) veya ^{131}I-metaiodobenzilguanidin (MIBG) tedavisi] için uygun hastaları seçmek için yapılır. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Feokromositoma ve paragangliomada tanı anındaki görüntüleme algoritması

Bunun için anatomik görüntüleme, bilgisayar tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve fonksiyonel görüntüleme modaliteleri (nükleer tıp metodları gibi) kullanılabilir. Tümörün yerleşim yerinin belirlenmesinde hastaya ait klinik bilgi çok önemlidir. Altmış yaş üstü olanlarda tümör nadiren adrenal bez dışındadır. Ailesel sendromlarda tümör bilateral veya çok sayıda olabilir. 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. Paragangliomalar yuvarlak veya oval görünümde olup çevre dokudan ayrılmalarını sağlayan belirgin sınırları vardır.

Bilgisayarlı Tomografi, başlangıç görüntüleme olarak önerilmektedir. Radyokontrast ajan kullanımı adrenerjik 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. Feokromositomalar çoğunlukla vasküler tümörler olup bu nedenle kontraslı BT'de kontrast verildikten 10 dakika sonra yıkanma, adrenal adenomların aksine, %50'nin altında kalır (Absolut washout <%60 ve relatif washout <%40). Feokromositomalar hemorajik, kistik veya nekrotik alanların

yaygın olarak bulunduğu heterojen bir görüntüye de sahip olabilirler. Kalsifikasyon ise %10 kadarında gözlenebilmektedir. Baş boyun paragangliomaları görüntülemesinde kontrastlı BT anjiyografi vaskülarize kitle olması nedeni ile diğer kitle lezyonlardan ayırt etmede ve temporal kemik ekstansiyonu göstermek amacıyla kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans görüntülemede, feokromositomalar için klasik bulgu, T2 ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens "light bulb" parlaklığında bir görünümdür. Tümörün lipidden fakir olması nedeniyle T1 ağırlıklı görüntülerde in faz ve out of faz sekanslarda sinyal baskılanması olmaz ve tümör hipointens görünür. Yalnızca hemoraji varsa, tümör methemoglobin varlığı nedeniyle T1'de hiperintens gözlenebilir. Metastatik FPGL hastaları ile baş-boyun paragangliomaları olanlarda MRG BT'den üstündür. MRG büyük tümörlerde cerrahi öncesinde, vasküler invazyon varlığını değerlendirmek amacıyla da önerilmektedir. Herediter genetik defektleri olan bireylerin takibinde, iyot içeren kontrast alerjisi olanlarda, daha az radyasyon maruziyeti gerektiren çocuklar ve gebelerde MRG tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Fonksiyonel Görüntüleme

FPGL tanısında kullanılan başlıca fonksiyonel görüntüleme yöntemleri metaiodobenzilguanidin (^{131}I-MIBG ve ^{123}I-MIBG) sintigrafileri ve pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemleridir. Bu yöntemlerde çeşitli radyofarmasötikler kullanılarak tümörlerin metabolik ve reseptör ekspresyon profilleri değerlendirilir.

FPGL tanılı hastalarda fonksiyonel görüntüleme endikasyonları şu şekildedir;

- Paragangliomalar (hepsinde!)
- Feokromasitoma >5 cm (metastaz riski yüksek)
- Nüks ve metastatik hastalıkta
- Genetik mutasyonu (SDHX..) bilinen hastaların tarama ve takibinde
- Metastatik hastalıkta radyonüklid tedavi (MIBG ^{131}/ Lu ^{177} DOTATATE) uygunluğu açısından taramada kullanılmaktadır.

^{123}I MIBG sintigrafisi, norepinefrine benzeyen guanidinin iyotlanmış bir analoğudur. İlk tercih fonksiyonel görüntüleme çalışması olarak önerilmemektedir. Genellikle yalnızca inoperabl veya metastatik FPGL'lerin bulunduğu ve ^{131}I-MIBG ile teranostik tedavinin şiddetle düşünüldüğü hastalarda önerilir. Özellikle feokromasitoma ve sempatik paragangliomalarda ^{123}I-MIBG sintigrafisinin duyarlılığı %83-100 ve özgüllüğü %98-100'lere ulaşmaktadır. Sensitivitesi metastatik ve kalıtsal FPGL'larda düşer (%53-60). Bu hastalarda PET görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir.

^{18}F-FDOPA, katekolaminlerin biyosentezinde doğrudan bir öncü olan amino asit L-DOPA'nın radyoaktif olarak etiketlenmiş bir analoğudur. Özellikle Küme 2 (RET/NF1 ilişkili), baş-boyun PGL'ında tutulum yüksektir (sensivite %100, spesifite %95, metastaz varlığında bu oranlar düşer).

^{18}F-FDG PET/BT, yüksek metabolik aktiviteye sahip metastatik FPGL'ların (Küme 1; VHL, SDH B mutasyonu gibi…) görüntülenmesinde özellikle tercih edilir. Metastatik lezyonlarda norepinefrin taşıyıcı ekspresyonunun azalması nedeniyle MIBG ile iyi görüntülenemeyen metastatik veya multifokal hastalığın tespit edilmesinde özellikle duyarlıdır. Bu görüntüleme yönteminin dezavantajlarından bir tanesi de metabolik aktivitenin yüksek olduğu bazı

hastalıklarda (granülomatöz hastalıklar, enfeksiyonlar ve inflamatuar süreçler gibi) yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmesidir. Bunun yanında düşük metabolik aktiviteye sahip kitlelerde (SDHD mutasyonu gibi), nekroz ve kist varlığında 18F-FDG tutulumunun azalması nedeniyle yanlış negatif sonuçlar verebilir. Ön planda SDHx mutasyonu taşıyan veya agresif metastatik FPGL hastalarında önerilir.

^{68}Ga-DOTA-SSA PET/BT, FPGL'larda somatostatin reseptör ekspresyonu artmıştır. Bu yöntem somatostatin reseptör hedefleme yöntemiyle lokalizasyon yapmaktadır. Özellikle SDHx ilişkili FPGL'de, baş-boyun PGL'de ve metastatik FPGL'de diğer görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı lokalizasyon yapmaktadır. Dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistemde fizyolojik tutulum görülebilir. Metastatik FPGL'de ^{68}Ga-DOTA-SSA'nın duyarlılığı %93, ^{18}F-FDOPA'nın %80, ^{18}F-FDG'nin %74 ve ^{123}I/^{131}I-MIBG'nin %38 olarak bildirilmektedir. Metastatik tümörü olup ^{177}Lu DOTA-TATE tedavisi planlanan hastalarda da ^{68}Ga-DOTA-TATE ile görüntüleme yapılması önerilmektedir.

^{18}F-Fluorodopamin (FDP), Cu^{64} DOTATATE ve In-III pentetreotid tarama ülkemizde yaygın olarak kullanılmayan diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemleridir

Hastaya biyokimyasal tanı konulduğunda tümör sekresyon paterni adrenerjik ise ilk olarak kontrastsız BT istenebilir. Görüntüleme karakteri ve HU ölçümüne göre takiben kontrastlı BT veya MR çekilebilir. Noradrenerjik veya dopaminerjik sekresyon paterni gösteren tümörlerde veya ailesel sendrom öyküsü olanlarda ön planda kontrastlı boyun, abdomen ve pelvis BT veya MR çekilir. Eğer tümör>5 cm ise, ekstra adrenal tutulum veya odak varsa, aile hikayesi varsa veya nüks düşünülüyorsa fonksiyonel taramaya geçilir. Baş boyun paragangliomalarında vasküler yapılardan ayırt etmek için ön planda kontrastlı baş boyun MRG istenir. Buna ek olarak kemik invazyonunu değerlendirmek için kontrastlı baş boyun BT önerilir. Baş boyun paragangliomalarında özellikle SDHx ilişkili mutasyonu olanlarda ^{68}Ga-DOTA-PET BT en duyarlı fonksiyonel görüntüleme yöntemidir (Şekil 4.1). Genetiği bilinen vakalarda SDHx mutasyonları için ^{68}Ga-DOTA-PET BT, küme 2 [kinaz sinyal ilişkili yolak (NF1, RET, MAX)], EPAS1 (hipoksi yolağı) ve VHL mutasyonları varlığında ise 18F-DOPA PET/BT en duyarlı ve ilk seçilmesi gereken fonksiyonel görüntüleme yöntemidir**.** Sadece ^{131}I-MIBG ile teranostik tedavinin şiddetle düşünüldüğü inoperabl veya metastatik FPGL'lerde ^{123}I-MIBG sintigrafi yöntemi kullanılır. ^{177}Lu-DOTA-TATE tedavisi planlanan hastalarda da ^{68}Ga-DOTA-PET/BT görüntüleme önerilir.

Cerrahi sonrası ilk 5 yılda %1-5 oranında nüks olabilir. Özellikle SDHx mutasyonu olanlarda, ekstra adrenal tutulumu bulunanlarda ve tümör boyutu>5 cm olanlarda nüks ihtimali yüksektir. Cerrahi sonrası erken dönemde (6-8 hafta) biyokimya normale dönerse görüntülemeye gerek yoktur. Biyokimyasal negatif FPGL'lerde 3-6 ayda bir BT veya MR ile görüntüleme yapılmalıdır. Uzun takipte sporadik vakalara yıllık biyokimyasal tarama yapılır. Eğer tarama pozitifse ilk olarak anatomik görüntüleme (BT veya MRG) gerekirse fonksiyonel görüntüleme yapılır. Ailesel sendromlar varlığında saptanan mutasyona göre bireyselleştirilmiş takip önerilir. SDHx mutasyonları multifokal, metastatik ve sessiz olabildikleri için yıllık biyokimyasal tarama normal olsa bile 2-3 yılda bir görüntüleme şarttır. Ön planda MRG (baş, boyun, toraks ve abdomen) gereğinde de ^{68}Ga-DOTA-PET BT ile tarama yapılır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Feokromasitoma ve paragangliomada fonksiyonel görüntüleme yöntemleri

Endikasyon	Sporadik veya Genetiği Bilinmeyen FEO/PGL	Küme 1 Hipoksi Sinyal Yolu (SDHX, FH, VHL, HIF2A OR EPAS1)	Küme 2 Tirozin Kinaz Yolu (Ret, NF1, TMEM127, MAX, HRAS)
Ameliyat öncesi veya metastatik hastalıkta evreleme veya yeniden evreleme	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDOPA PET-BT veya ^{123}I-MIBG sintigrafi	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDG PET–CT	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDOPA PET-BT veya ^{123}I-MIBG sintigrafi
Toraks, abdomen veya pelviste şüpheli bir FPGL tanısını doğrulamak	**^{18}F-FDOPA PET–BT** Alternatif: ^{68}Ga-DOTATATE PET–BT veya ^{123}I-MIBG sintigrafi	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDOPA PET-BT veya ^{123}I-MIBG sintigrafi	**^{18}F-FDOPA PET–BT** Alternatif: ^{68}Ga-DOTATATE PET–BT veya ^{123}I-MIBG sintigrafi
Baş ve boyun paragangliomasından şüphelenilen bir tanıyı doğrulamak	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDOPA PET-BT	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDOPA PET-BT	**^{68}Ga DOTATATE PET–BT** Alternatif: ^{18}F-FDOPA PET-BT
Hedeflenen bir radyonüklid tedavisinin seçilmesi	**^{123}I-MIBG sintigrafi** Alternatif: ^{68}Ga DOTATATE PET–BT	**^{123}I-MIBG sintigrafi** Alternatif: ^{68}Ga DOTATATE PET–BT	**^{123}I-MIBG sintigrafi** Alternatif: ^{68}Ga DOTATATE PET–BT

4.6 Tedavi

Cerrahi Tedavi

Primer FPGL tedavisinin temeli cerrahidir. Feokromositoma cerrahisi yüksek riskli bir cerrahi işlemdir. Operasyon, anestezi ve cerrahi ekiplerin birlikte çalışacağı tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır. Hasta konforu, operasyon süresinin kısalığı, intraoperatif ve postoperatif komplikasyon riskinin az olması ve hastanede kalış süresinin kısalığı nedeniyle çoğu vakada laparoskopik adrenalektomi önerilmektedir. Özellikle 6 cm'in üzerindeki invaziv tümörlerde tam rezeksiyondan emin olmak, tümör rüptürü ve lokal rekürrensi engelleyebilmek için tercih edilen yöntem açık cerrahi ile rezeksiyondur. Bilateral adrenal feokromositoma olgularında adrenal yetmezlik riskini azaltmak amacıyla adrenal korteksin korunduğu cerrahi yaklaşımlar tercih edilmektedir.

Baş boyun paragangliomalarında ise uygun tedavi hastaya göre değişmektedir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, stereotaktik radyocerrahi, eksternal radyoterapi yer almaktadır. Uygun vakalar ise takip edilebilmektedir.

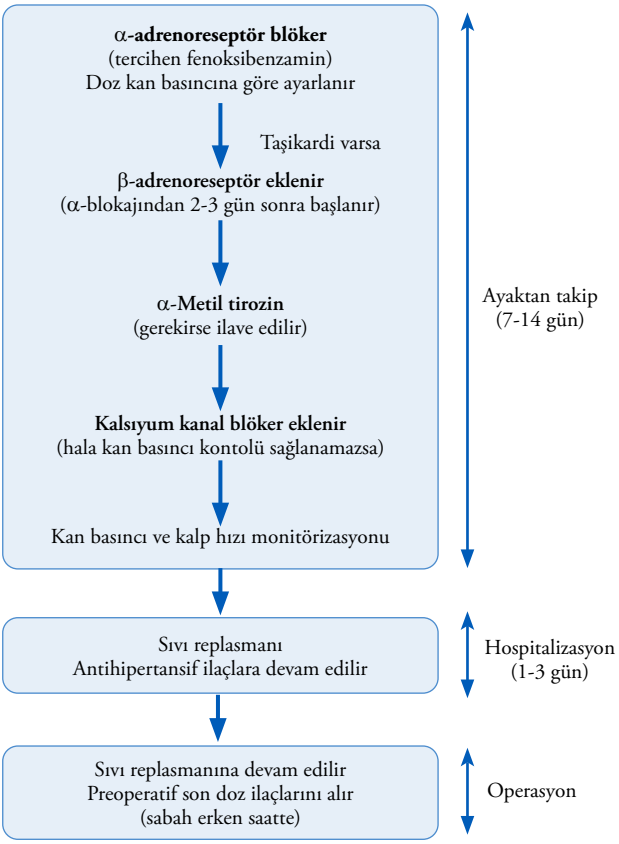
Metastatik FPGL'larda tümör eğer sekretuar bir tümörse, lokal kompresyona bağlı komplikasyonlar önlenebilecekse ya da sistemik tedavi uygulanacak hastalarda tedavi öncesi tümör yükünü azaltmak amacı ile primer tümörün cerrahi rezeksiyonu yapılabilir.

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 (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Feokromositomada preoperatif hazırlık algoritması

Perioperatif Medikal Tedavi

Perioperatif medikal tedavinin iki temel amacı vardır. İlki intraopertif hipertansif kriz ve taşikardiyi, ikincisi de postoperatif bradikardi ve hipotansiyonu engelleyebilmektir.

Perioperatif Medikal Tedavide Kullanılan Oral Preparatlar

Nonselektif Nonkompetitif α-Adrenerjik Blokerler

Fenoksibenzamin: Her 12 saate bir 10 mg dozunda başlanıp, 8 saate bir 10-40 mg dozuna çıkılabilir. Doz ayarlanırken ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardi açısından dikkat edilmelidir.

Selektif Kompetitif α-Adrenerjik Blokerler

Prazosin, Doksazosin: Etki sürelerinin daha kısa olması sebebi ile hızlı doz ayarı yapılabilir. Daha az refleks taşikardi ve cerrahi sonrası daha az hipotansiyona neden olurlar. Günde iki doz kullanılırlar. Prazosin 1-2 mg/gün, doksazosin 1-2 mg/gün dozlarında yatmadan önce alınarak başlanır. Fenoksibenzaminin yüksek maliyeti, ulaşılabilmedeki zorluklar ve selektif kompetitif α-adrenerjik blokerlerin karşılaştırılabilir etkinlikleri nedeni ile prazosin ve doksazosin, perioperatif tedavide ön plandadır. Genel önerilen α-adrenerjik blokerlerin düşük dozda başlanıp, hedef kan basıncına (<110-120/80 mmHg) ulaşılana dek dozun 2-3 günde bir 1-2 mg artırılarak titre edilmesidir. Ortalama 10-14 günlük tedavi ile hedeflenen α- blokajın sağlandığı bildirilmektedir.

Nonselektif ve Selektif β-Adrenerjik Blokerler

Taşikardi ve aritmilerin eşlik ettiği durumlarda, yeterli α-blokajı takip eden 2-3. günlerde β bloker tedavisi başlanır. Yeterli α blokaj yapılmadan β bloker tedavi başlanması hipertansif krizi tetikleyebilir, yapılmamalıdır. Propranolol (20 mg/12 saatte bir), metoprolol (25 mg/12 saatte bir) ve atenolol (25 mg/gün) dozlarında başlanabilir.

Kombine α- ve β-Adrenerjik Blokerler

Labetolol, karvedilol: Yeterli α blokaj yapılmadan verilmemelidir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Vasküler düz kaslara noradrenalin aracılı kalsiyum akımını inhibe ederler ve ikinci basamak tedavide kullanılabilirler. Amlodipin 5 mg/gün başlanıp 10 mg güne kadar çıkılabilir. Yan etki olarak periferal ödem görülebilir. Nifedipin, 30 mg/12 saatte bir başlanıp, 60 mg/12 saatte bire çıkılabilir. Periferal ödem ve baş ağrısı görülebilen yan etkilerindendir.

Tirozin Hidroksilaz İnhibitörleri

α-Metil tirozin: Tirozin hidroksilaz enzimini bloke ederek katekolamin sentezini önlerler. Her 12 saate bir 250 mg dozunda başlanır. Yeterli α ve β blokaj sağlanamayan durumlarda bu ilaçtan yararlanılabilir. Ek olarak bu tedavi rezeksiyon güç olacaksa (malign feokromositoma) veya destrüktif tedavi planlanıyorsa (hepatik metastazların radyofrekans ablasyonu gibi) α ve β-bloker tedavi ile kombine edilebilir. α-Metil tirozin kan-beyin bariyerini kolay geçtiği için sedasyon, somnolans, ekstrapiramidal belirtiler, kabus görme, anksiyete ve depresyona neden olabilir.

Hipertansiyon kontrol edilemediğinde tedaviye anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri ilave edilebilir. Hastanın tedavi planındaki bütün antihipertansiflerin son dozu operasyon sabahı alınmalıdır.

Perioperatif ve İntraoperatif İntravenöz Medikal Tedavi

İntravenöz Salin İnfüzyonu

Preoperatif dönemde başlamak üzere, intraoperatif ve postoperatif dönemde postoperatif hipotansiyonu önleyecek şekilde volüm ekspansiyonunu sağlamak amacı ile %0.9 NaCL ile

hidrasyon yapılmalıdır. İntravenöz sıvı verilme hızı, hastanın intravasküler volüm durumuna ve eşlik eden konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi ek hastalıklarına bağlı olarak değişmektedir. Katekolamin fazlalığının neden olduğu vazokonstrüktör etki operasyon sonrası ortadan kalkacağı için cerrahi öncesinde olduğu gibi cerrahi sonrasın da sıvı ihtiyacı artmıştır. Postoperatif dönemde hipovolemi ve hipotansiyon açısından yakın izlem yapılmalıdır.

Alfa Adrenerjik Blokerler

Operasyon öncesi ve intraoperatif dönemde (entübasyon sırasında veya tümörün manipulasyonu ile) hipertansif kriz olabilir.

Fentolamin (Regitine ampul 10 mg/ml): 2.5-5 mg iv bolus yapılır. Yarı ömrü kısa olduğu için hipertansiyon kontrol altına alınana kadar, anılan doz 3-5 dakikada bir tekrarlanır. Bolus enjeksiyonundan sonra ilaca maksimal yanıt 1-2 dk. içinde olur. Sürekli infüzyon şeklinde de uygulanabilir (100 mg fentolamin+500 ml %5 dekstroz, 20-100 mg/saat hızında verilerek) ve kan basıncına göre doz ayarlanır.

Paranteral medikal tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar arasında; α-adrenerjik blokerler ve 5-HT1A blokerleri, β-adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (Nikardipin, klevidipin), arteriyel ve venöz vazodilatörler (Sodyum-nitroprussid: 0,5-1,5 mcg/kg/dk.), venöz vazodilatörler ve magnezyum sülfat yer alır.

Postoperatif dönemde nadir de olsa geçici hipoglisemi gelişim riski olduğundan hastaların kan şekerleri takip edilmelidir.

Başarılı bir operasyon sonunda kan basıncı genellikle normale döner. Fakat bazı hastalarda 4-8 hafta kadar hipertansiyon devam edebilir. Bazı vakalarda, vasküler yatakta oluşmuş yapısal değişiklikler nedeni ile hipertansiyon kalıcı da olabilir.

Metastatik Feokromositoma

Malignite riski paragangliomalarda (özellikle SDHB gen mutasyonu bulunanlarda) daha yüksektir. Benign feokromositomadan 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) ve *"Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma*" (GAPP)] sadece metastaz varlığı ile malign feokromositoma veya paraganglioma tanısı konulabilir. Patolojik skorlama sistemleri, prognozu veya metastatik hastalık gelişimini öngörmede tam olarak yeterli değildir. Preoperatif tümör boyutu ve metoksitiramin düzeylerinin, metastaz riskini öngörmede önemli paratmetreler olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.

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.

Bütün FPGL'lar potansiyel olarak metastaz riski taşırlar. Yaklaşık %10-20 hastada tanıdan yıllar sonra bile metastaz gelişebilir. Bu nedenle bütün hastalar için ömür boyu takip

önerilmektedir. Büyük tümörler (feokromositoma için >5 cm, paraganglioma için >4 cm), yüksek Ki-67 veya mitotik indeks, damar invazyonu varlığı, ekstra-adrenal lokalizasyon, SDHB gen mutasyonu, genç yaş, postoperatif dönemde sürekli yüksek seyreden katekolamin düzeyleri metastaz gelişimi için risk faktörleridir.

Metastatik feokromositoma olgularında tümöral dokunun mümkün olduğunca cerrahi olarak çıkarılması tedavide ilk seçenektir. Sistemik veya lokal ablatif tedavi planlanacaksa tümör lizisi sonucu oluşabilecek katekolamin deşarjı ilişkili krizi önlemek için cerrahi öncesine benzer şekilde hastalara alfa adrenejik bloker tedavi planlanmalıdır.

İnoperabl ve/veya metastatik hastalıkta; kemopterapi, radyonüklid tedavi (^{131}I-MIBG ve ^{177}Lu-DOTATATE), tirozin kinaz inhibitörleri gibi sistemik tedavi seçenekleri ile eksternal RT (metastatik kemik ağrıları için) gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.

^{131}I-MIBG tedavisi metatstatik FPGL'da özellikle de yumuşak doku metastazlarında etkindir. Geçici lökopeni ve trombositopeni major yan etkilerindendir.

^{177}Lu-DOTATATE gibi radyoaktif somatostatin analogları metastatik FPGL olgularında somatostatin reseptörlerinin eksprese edilmesi nedeniyle tedavide kullanılmaktadır. Radyoaktif somatostatin analoglarıyla tedavi sonrası %20-25 olguda hormonal sekresyon ile tümör büyümesinde stabilizasyon veya azalma rapor edilmiştir. Major yan etkisi lökopeni ve trombositopenidir.

İnoperabl veya yaygın reziduel hastalıkta kemoterapi de bir diğer tedavi seçeneğidir. Örneğin siklofosfamid, vinkristine ve dakarbazin kombinasyonu (CVD) ile hastalarda % 50 ye varan oranlarda parsiyel remisyon ve semptomlarda geçici bir rahatlama sağlanabilmiştir.

Progresif metastatik FPGL olgularında yeni antineoplastik tedavi ajanları, hedefe yönelik tedaviler ile ilgili klinik çalışmalar sürmektedir. Bunlar arasında temozolamid/talidomid, temozolomide/olaparib, temozolomide/talazoparib veya cabozantinib/atezolizumab kombinasyonu, tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, cabozantinib), hipoksi-indüklenebilir faktör 2 alfa (HIF2α) inhibitorleri (belzutifan), immun checkpoint inhibitörleri, antianjiogenik tedaviler yer almaktadır.

4.7 İzlem

Bu hasta grubu rekürrens gelişimi, metastatik hastalık veya başka bir primer tümör gelişimi açısından ömür boyu takip edilmelidir. FPGL öyküsü olan hastalar ve bilinen genetik yatkınlığı olan hastalarda biyokimyasal testler yıllık tekrar edilmelidir.

Postoperatif dönemde 3-8. 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 takipte serum CgA ölçümü önerilmektedir.

Takip görüntülemeler özellikle yüksek riskli hastalıkta ve nonsekretuar tümörleri olan hastalarda planlanmalıdır. Komplet rezeksiyon yapıldığı düşünülen hastalarda, katekolamin/

metanefrin ölçümleri yüksek seyrediyor ve preoperatif dönemde katekolamin/metanefrin ölçümleri yapılmamış ise postoperatif 3. ayda görüntüleme yapılması önerilmektedir.

Metastatik FPGL olgularında ise ilk yıl, 3-6 ayda bir biyokimyasal değerlendirme ve görüntüleme yapılmalıdır. Sonrasında ise eğer hastalık stabil ise takip aralığı 6-12 aya çıkarılabilir.

TEMD Önerileri

- Feokromositoma ve paragangliomaların yaklaşık %30-40'ı herediterdir. Bu nedenle FPGL tanısı alan bütün hastalar genetik analiz açısından değerlendirilmelidir.
- Genetik analiz, sadece tarama amaçlı değil, tanı ve prognozun belirlenmesinde de kullanılmaktadır.
- Tanı için öncelikle plazma veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrinlerin ölçümü önerilmektedir.
- Görüntülemede öncelikle anatomik görüntüleme yöntemleri, sonra gereğinde fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır.
- Temel tedavi tümörün cerrahi rezeksiyonudur. Cerrahi öncesi hazırlık için, akut hipertansif krizde ve metastatik hastalıkta primer tedavi olarak medikal tedaviden yararlanılır.
- Postoperatif dönemde 3-8 haftalar arasında plazma veya idrar metanefrinleri ölçülür. Sonrasında 6. ay ve 1. yılda tekrar edilir. Takip sıklığı ve süresi bireysel farklılık göstermekle birlikte genel kabul gören görüş uzun dönemde rekürrens ve metastatik hastalık riski nedeni ile bütün hastalarda takibin ömür boyu olması gerektiğidir.

Kaynaklar

1. Emma Boehm, Anthony J. Gill, Roderick Clifton-Bligh, Richard W. Tothill, Recent progress in molecular classification of phaeochromocytoma and paraganglioma, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101939.
2. Pacak K, Nölting S. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism issue on phaeochromocytomas and paragangliomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2025 Jan;39(1):101976. doi: 10.1016/j.beem.2025.101976. Epub 2025 Jan 22. PMID: 3988069
3. Casey, R.T., Hendriks, E., Deal, C. et al. International consensus statement on the diagnosis and management of phaeochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. Nat Rev Endocrinol 20, 729–748 (2024). https://doi.org/10.1038/s41574-024-01024-5
4. Bracigliano A, Marretta AL, Guerrera LP, Simioli R, Clemente O, Granata V, et al. . The management of phaeochromocytomas and paragangliomas in the era of precision medicine: where are we now? Evidence-based systemic treatment options and future cluster oriented perspectives. Pharmaceuticals. (2024) 17:354. doi: 10.3390/ph17030354
5. Saavedra T JS, Nati-Castillo HA, Valderrama Cometa LA, Rivera-Martínez WA, Asprilla J, Castaño-Giraldo CM, Sánchez S L, Heredia-Espín M, Arias-Intriago M, Izquierdo-Condoy JS. Pheochromocytoma: an updated scoping review from clinical presentation to management and treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Dec 13;15:1433582. doi: 10.3389/fendo.2024.1433582
6. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. (2019) 381:552–65. doi: 10.1056/NEJMra1806651
7. Sharma S, Fishbein L. Diagnosis and Management of Pheochromocytomas and Paragangliomas: AACE, A Guide for the Clinician. Endocr Pract. 2023;29(12):999-1006.
8. Wachtel H and Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021; 28 (3):283–290.
9. Junior J, Kater C. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. Int Braz J Urol. 2023; 49 (3): 307-19.

10. Fang F, Ding L, He Q, et al. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Front. Endocrinol. 2020; 1:586795.
11. Park S, Ahn C, Lee S, et al. Preoperative prediction of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma using clinical, genetic, and biochemical markers: A cohort study. J Intern Med. 2024; 1-12.
12. Carbonero R, Teresa F, Cidoncha E, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Transl Oncol. 2021; 23:1995–2019.
13. Henri J L M Timmers, David Taïeb, Karel Pacak, Jacques W M Lenders, Imaging of Pheochromocytomas and Paragangliomas, Endocrine Reviews, Volume 45, Issue 3, June 2024, Pages 414–434, https://doi.org/10.1210/endrev/bnae001.
14. Timmers HJLM, Taïeb D, Pacak K, Lenders JWM. Imaging of Pheochromocytomas and Paragangliomas. Endocr Rev. 2024 May 7;45(3):414-434. doi: 10.1210/endrev/bnae001.
15. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, Pacak K. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Nucl Med. 2021 Aug 1;62(8):1033-1042. doi: 10.2967/jnumed.120.259689.
16. Wang K, Crona J, Beuschelin F, et al. Targeted Therapies in Pheochromocytoma and Paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107 (11): 2963–2972.
17. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocr Rev. 2022; 43 (2): 199-239.
18. Eid M, Foukal J, Sochorova D, et al. Management of pheochromocytomas and paragangliomas: Review of current diagnosis and treatment options. Cancer Med. 2023; 12:13942–13957.
19. Wachtel H and Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021; 28:283 – 290.
20. E. Sbardella, A.B. Grossman. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020, 101346.

Bölüm
5

Primer Hiperaldosteronizm

5.1 Tanım

Primer hiperaldosteronizm (PHA), adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu ile karakterize edilen bir durumdur. Klasik tanımında hipertansiyon ve hipokalemi bulunsa da yeni yapılan çalışmalarda normokalemik vakalar sıklıkla görülmektedir. Tanı konulmadığında, dirençli hipertansiyon ve hipokalemi gibi klinik sonuçlarla birlikte organ hasarı oluşabilir. PHA ve organ hasarı varsa şiddetli PHA olarak tanımlanır.

5.2 Görülme Sıklığı

Hipertansiyon tanısı alan hastaların %5-29'unda primer hiperaldosteronizm tespit edilmektedir. Özellikle dirençli hipertansiyon vakalarında görülme sıklığı daha fazladır. Bu oranlar, artan farkındalık ve tarama yöntemleri sayesinde giderek daha fazla saptanmakta olup, hastaların prognozu açısından büyük öneme sahiptir. Primer hiperaldosteronizm, inme, miyokard enfarktüsü ve atriyal fibrilasyon gibi ciddi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir.

5.3 Klinik Bulgular

Primer hiperaldosteronizmin temel mekanizması, adrenal bezlerden renin-bağımsız aldosteron üretiminin artmasıdır. Bu durumun sonucu olarak:

- Sodyum retansiyonu ve potasyum kaybı meydana gelir.
- Plazma renin düzeyi baskılanır.
- Metabolik alkaloz ve hafif hipernatremi görülebilir.
- Hipertansiyon gelişir, ancak bazı hastalarda normotansif seyir de mümkündür.
- Uzun vadede sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler komplikasyonlar ve böbrek hasarı gelişebilir.
- Hipokalemi genellikle klasik bir bulgu olarak değerlendirilse de hastaların yaklaşık %60'ında serum potasyum düzeyi normaldir.

PHA'lı hastalarda, serebrovasküler hastalık, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komplikasyonlar esansiyel hipertansiyonlu bireylere kıyasla daha sık görülmektedir. Ayrıca, bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve proteinüri gibi renal komplikasyonların prevalansı da daha yüksektir.

5.4 Nedenler

Primer hiperaldosteronizme yol açan en sık nedenler şunlardır:

1. **Aldosteron üreten adenom (APA; Conn Sendromu)**: PHA vakalarının %30-40'ını oluşturur. Tek taraflı bir adenomun aldosteron sekrete etmesiyle meydana gelir.
2. **Bilateral idiopatik adrenal hiperplazi (BİAH)**: PHA'nın en sık görülen nedenlerinden biridir (%60-70).
3. **Familial hiperaldosteronizm (FH)**: Genetik mutasyonlara bağlı gelişen formlar içermektedir.
   - **Tip I (Glukokortikoid ile düzeltilebilir hiperaldosteronizm)**: 11 beta-hidroksilaz geninin aldosteron sentetaz geni ile füzyonu sonrası ACTH ile uyarılabilen bir formdur.
   - **Tip II ve Tip III**: KCNJ5, CACNA1D gibi genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir.
4. **Adrenal karsinom**: Daha nadir görülmekle birlikte büyük kitleler halinde adrenal bezde maligniteler oluşabilir.
5. **Ektopik aldosteron üretimi**: Over ve böbrek kaynaklı aldosteron üreten tümörlerdir.

5.5 Tanı

5.5.1 Primer Hiperaldosteronizm Açısından Taranacak Olguların Belirlenmesi

Dirençli hipertansiyonu olan, spontan veya diüretik ilaç tedavisi altında hipokalemi gelişen, hipertansif olup adrenal insidentaloma saptanan, erken yaşta hipertansiyon tanısı alan, ailede erken yaş serebrovasküler olay öyküsü olan ve aile öyküsünde PHA yer alan hastalar PHA açısından taranmalıdır (Tablo 5.1, Şekil 5.1). Obstrüktif uyku apnesi ve atriyal fibrilasyon (AF) durumlarında kişiye özgü değerlendirme yapılarak eğer uyku apnesi ve AF için ilave risk faktörü yok ise PHA için tarama düşünülebilir. Ayrıca hipertansiyon süresi ve/veya derecesi ile bağdaşmayacak şekilde erken ve/veya ciddi hipertansif uç organ hasarı gelişen hastalar da PHA yönünden taranabilir. Hatta son yıllarda, bazı kaynak ve kılavuzlar evre II hipertansiyon saptanan her olgunun PHA yönünden taranmasını önermektedir. PHA'nın erken teşhis edilmesi, uygun tedavi ile hastaların kardiyovasküler riskini belirgin şekilde azaltabilir.

Tablo 5.1. Primer hiperaldosteronizm açısından taranması önerilen hastalar

	Özellik
Erken yaş HT	<40 yaş
Dirençli HT	Biri diüretik olmak üzere ≥3 sınıf antihipertansif ilaçla KB >140/90 mmHg üzerinde seyreden olgular
HT ve adrenal insidentaloma	
Ailede erken yaşta SVO öyküsü	<40 yaş
Spontan veya diüretik tedavi ile gelişen hipokalemi	HT var veya yok
Birinci derece yakınlarında PHA öyküsü	

HT: Hipertansiyon, KB: Kan basıncı, SVO: Serebrovasküler olay, PHA: Primer hiperaldosteronizm

5.5.2 Tarama Testleri

PHA taramasında plazma aldosteron konsantrasyonu ve plazma renin aktivitesi (PRA) veya direkt renin konsantrasyonu kullanılır (Şekil 5.1). Tarama testleri için kan tetkikleri sabah 08:00-09:30 saatleri arasında, hasta 15 dk oturduktan sonra, oturur pozisyondayken alınmalıdır. Hasta en az 2 saat önce yatağından kalkmış olmalıdır. İdeal olan, hastanın diyette aldığı sodyumun kısıtlanmaması ve test öncesi serum potasyum düzeyinin normale getirilmesidir. Ayrıca testlerle etkileşebilecek ilaçlar gözden geçirilmelidir. Ancak tarama testleri öncesi ideal koşulları yerine getirmek her zaman mümkün olmayabilir (≥3 ayrı sınıf antihipertansif alan bir hastanın antihipertansif ilaçlarının değiştirilmesi gibi). Bu gibi durumlarda testlerin yorumlanması özel bir özen arz eder. Testlerle etkileşebilecek durumlar ve testleri nasıl etkileyebileceği Tablo 2'de verilmiştir. Doğru yorumlama için bu tablodan yararlanılabilir.

PHA olgularında plazma aldosteron konsantrasyonu >10 ng/dL (>277 pmol/L) iken renin düzeyi (PRA veya direkt renin konsantrasyonu) baskılanmış bulunur. Plazma aldosteron düzeyinin PRA'ya oranı >20 olan olgularda tarama testi pozitif kabul edilir; ancak yanıltıcı olabileceğinden sadece orana bakılarak karar verilmemeli, plazma aldosteron düzeyinin yüksekliği ve renin düzeyinin baskılı oluşu ön koşul olarak aranmalıdır (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Plazma aldosteron konsantrasyonu ve plazma renin aktivitesini etkileyebilecek ilaç ve durumlar

	PHA	Renin	Test üzerine olası etkisi	Teste kadar gereken kesilme süresi
Hipokalemi	↓	↓→	Yanlış negatif	
Sodyum kısıtlama	↑	↑↑	Yanlış negatif	
MRA	↓	↑↑	Yanlış negatif	4-6 hafta
ACEi/ARB	↓	↑↑	Yanlış negatif	4 hafta
Beta bloker	↓	↓↓	Yanlış pozitif	2 hafta
Dihidropiridin grubu KKB*	→↓	→↑	Yanlış negatif	2 hafta
NSAID	↓	↓↓	Yanlış pozitif	2 hafta
OKS	↑	↑/↓**	Yanlış pozitif	6 hafta
SGLT2i	→	↑	Yanlış negatif	4 hafta

*Kısa etkili olanlar için geçerlidir.
**Direkt renin konsantrasyonu ölçülürse düşük bulunabilir.
MRA: Mineralokortikoid reseptör antikoru, ACEi: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, NSAID: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç, OKS: Oral kontraseptif, SGLT2i: Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü

5.5.3 Tanı Doğrulama Testleri

Tarama testi PHA açısından pozitif gelen olgularda tanı doğrulama testlerine geçilir (Şekil 1). Tarama testleri sonucunda plazma aldosteron konsantrasyonu >20 ng/dL ve renin düzeyi belirgin baskılı ise, hipokalemi de eşlik ediyorsa doğrulama testine gerek duyulmadan PHA tanısı konularak ileri tetkiklere yönelmek düşünülebilir. Adrenal insidentalomanın eşlik ettiği olgularda, kortizol birlikte salınımı olabileceğinden, 1 mg deksametazon baskılama testi yapılmalıdır. Tanı doğrulama testleri, mümkün olan her hasta için, ideal test koşulları sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Test öncesi sodyum kısıtlanmamalı ve serum potasyum düzeyi

normale getirilmelidir. Plazma aldosteron ve renin düzeyleri üzerine etkisi olmayan ilaçlar doksazosin ve yavaş salınımlı verapamildir, mümkünse antihipertansif tedavi bu ilaçlarla düzenlenmelidir. Testlerle etkileşebilecek ilaçlara Tablo 5.2'de belirtilen sürelerce ara verilmelidir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde en sık kullanılan tanı doğrulama testi intravenöz salin infüzyon testidir. Tanı doğrulama testlerinin uygulanışları Tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3. Primer hiperaldosteronizm tanı doğrulama testleri

Salin infüzyon testi	**Test öncesi koşullar:** • Diyette sodyum kısıtlanmaması • Ökaleminin sağlanması • Etkileşebilecek ilaçların değiştirilmesi (Tablo 2) **Testin yapılışı:** • Sabah 08:00-09:30'da başlanır • Hasta oturur pozisyonda olmalıdır • Test öncesi bazal kan tetkikleri alınır: Aldosteron, renin (PRA veya direkt renin konsantrasyonu) ve potasyum • Hasta monitörize edilir, KB ölçülür • 500 cc/st IV %0,9 NaCl, 4 saat süreyle verilir • Test sonunda kan örnekleri tekrarlanır **Kontrendikasyonları:** • Kalp yetmezliği • Böbrek yetmezliği • Kontrolsüz HT • Hipokalemi **Yorum:** • Testin sonunda o Aldosteron >10 ng/dL (>277 pmol/L) ise PHA doğrulanır. o Aldosteron <5 ng/dL (<140 pmol/L) ise PHA ekarte edilir. o Aldosteron 5-10 ng/dL arasında kalan hastalar gri bölgededir.
Kaptopril baskılama testi	**Test öncesi koşullar:** • Diyette sodyum kısıtlanmaması • Ökaleminin sağlanması • Etkileşebilecek ilaçların değiştirilmesi (Tablo 2) **Testin yapılışı:** • Sabah 08:00-09:30'da başlanır • Hasta test öncesi 1 saat süreyle oturur pozisyonda olmalıdır • Test öncesi bazal kan tetkikleri alınır: Aldosteron, renin (PRA veya direkt renin konsantrasyonu) ve potasyum • KB ölçülür • Hasta oturur pozisyonunu korurken 25-50 mg kaptopril oral yoldan verilir • 60 veya 120 dk sonra kan örnekleri tekrarlanır **Kontrendikasyonları:** • Böbrek yetmezliği • Gebelik **Yorum:** • Aldosteronda <%30 baskılanır ve renin baskılı kalırsa test pozitif kabul edilir

*Alternatif olarak, salin infüzyon testinde, test oturur pozisyonda uygulandıysa aldosteron >6 ng/dL (>170 pmol/L), yatar pozisyonda uygulandıysa aldosteron>6.8 ng/dL (>190 pmol/L) olması pozitif olarak kabul edilmektedir; bu durumu destekleyen çeşitli çalışma ve kılavuzlar bulunmaktadır.
**Pratik olmaması nedeniyle sadece klinik araştırma amaçlı kullanılan bir testtir.

Tablo 5.3. Primer hiperaldosteronizm tanı doğrulama testleri

Oral sodyum yükleme testi	**Test öncesi koşullar:** • Ökaleminin sağlanması • Etkileşebilecek ilaçların değiştirilmesi (Tablo 2) **Testin yapılışı:** • Ardışık 3 gün boyunca >6 g/gün sodyum tüketilmeli • 3. gün 24 saat idrarda aldosteron, sodyum ve kreatinin düzeyi bakılır **Yorum:** • 24 st idrar sodyum atılımı >200 mEq iken aldosteron >12 mcg (>14 mcg) olması durumunda test pozitif kabul edilir **Kontrendikasyonları:** • Kalp yetmezliği • Böbrek yetmezliği • Kontrolsüz HT • Hipokalemi
Fludrokortizon supresyon testi**	**Test öncesi koşullar:** • Diyette sodyum kısıtlanmaması • Ökaleminin sağlanması • Etkileşebilecek ilaçların değiştirilmesi (Tablo 5.2) **Testin yapılışı:** • Hastalara 4 ardışık gün boyunca 4x0,1 mg fludrokortizon oral yoldan verilir • Günde 4 kez serum potasyum düzeyi ölçülerek potasyum replasmanı yapılır • Yeterli sodyum alındığı idrar sodyum atılım oranı ile tespit edilerek gerektiğinde sodyum replasmanı yapılır • 4. günde hasta oturur pozisyondayken saat 07:00'de plazma kortizolü için kan örneği alınır • Saat 10:00'da plazma aldosteron ve kortizolü ölçülür **Yorum:** • Aldosteron >6 ng/dL ve baskılı kalan renin düzeyi tanıyı doğrular • Ayrıca saat 10:00'da ölçülen kortizol düzeyi 07:00'de ölçülenden düşük olmalıdır (ACTH etkisini dışlamak için)

*Alternatif olarak, salin infüzyon testinde, test oturur pozisyonda uygulandıysa aldosteron >6 ng/dL (>170 pmol/L), yatar pozisyonda uygulandıysa aldosteron>6.8 ng/dL (>190 pmol/L) olması pozitif olarak kabul edilmektedir; bu durumu destekleyen çeşitli çalışma ve kılavuzlar bulunmaktadır.
**Pratik olmaması nedeniyle sadece klinik araştırma amaçlı kullanılan bir testtir.

5.5.4 Görüntüleme

PHA tanısı doğrulandıktan sonra adrenal bezler bilgisayarlı tomografi veya dinamik adrenal protokollü manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmelidir (Şekil 1). Tanı yaşı <35, şiddetli PHA belirti ve bulguları olan ve görüntüleme yöntemleri ile tek taraflı adrenal adenom saptanan olgular ileri inceleme yapılmaksızın cerrahi tedaviye yönlendirilebilir.

5.5.5 Adrenal Venöz Örnekleme

PHA olgularında tek taraflı ve bilateral aldosteron hipersekresyonu ayırımı için adrenal venöz örnekleme altın standarttır. Görüntüleme yöntemleri ile adrenal venöz örnekleme bulguları arasında uyumsuzluk olabilir. Görüntüleme ile adenom saptansa dahi, kesin tedavi kararı verilmeden önce adrenal venöz örnekleme yapılması önerilir (Şekil 1). Bu işlemin başarılı

olması için deneyimli referans merkezlerde yapılması gerekir. Adrenal venöz örnekleme sırasında sağ, sol adrenal venlerden ve periferden (inferior vena cava) aldosteron ve kortizol (adrenal vene girildiğinin doğrulanması için) çalışılması için kan örnekleri alınır. Kosintropin uyarısı ile yapılıp yapılmamasına göre referans eşik değerler değişiklik gösterir (Tablo 5.4). Ayrıca adrenal venöz örnekleme öncesi, mümkünse, PHA tanı testleri için gereken ideal koşullar sağlanmalıdır.

Görüntüleme yöntemleri ile adrenalde adenom saptanan olgular eşlik eden kortizol birlikte salınımı açısından 1 mg deksametazon baskılama testiyle değerlendirilmelidir. Aldosteron ile birlikte kortizol salınımından şüphelenilen olgularda adrenal venöz örnekleme yapılırken kortizol ile birlikte metanefrin örneklemesi gerekebilir.

Tablo 5.4. Adrenal venöz örnekleme sonuçlarının yorumlanması

	250 mcg kosintropin uyarısı ile	
Adrenal ven kortizol: Perifer kortizol	≥5 (uyarısız >2)	Doğru kateterizasyon
Dominant adrenal ven aldosteron: kortizol/Non-dominant adrenal ven aldosteron: kortizol	≥4 (uyarısız >2-4) <3	Lateralizasyon Bilateral

5.6 Tedavi

PHA'lı hastalarda tedavi hedefi; kan basıncı ve potasyum düzeylerinin normal sınırlarda olmasını sağlamak, böbreklerde, kardiyovasküler sistemdeki hasarı önlemek, morbidite ile mortalite riskini azaltmaktır. Aldosteron fazlalığı engellenmeden sadece kan basıncının kontrol edilmesi, hastalığın oluşturduğu diğer komorbiditeleri önlemeyeceği için yeterli olmaz. Primer hiperaldosteronizmin tedavisinde cerrahi ve medikal ilaç tedavisi kullanılmaktadır (Şekil 5.1).

5.6.1 Cerrahi Tedavi

PHA'nın tek taraflı olduğu yapılan tetkiklerle gösterilmiş olan ve opere olmayı isteyen hastalarda tek taraflı adrenalektomi tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak, bu hastaların opere edilmesine engel durumu varsa veya operasyon istemiyorsa mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) ile medikal tedavi önerilir. Ciddi hiperaldosteronizmi, hipokalemisi, adrenal BT'de tek taraflı 1 cm'den büyük kortikal adenom ile uyumlu adrenal lezyonu olan, 35 yaşından genç hastalarda adrenal venöz örneklemeye ihtiyaç duymadan tek taraflı adrenalektomi yapılabileceği de bildirilmektedir Laparoskopik adrenalektomi daha az komplikasyon ve hastanede kalış süresine yol açtığı gösterilmiş olduğundan tercih edilen operasyon yöntemidir. Tek taraflı PHA hastalarında adrenalektomi, hiperaldosteronizm ve hipokalemiyi tedavi eder. Bu hastalarda hipertansiyonun iyileşmesini, daha iyi seyretmesini veya ilaçların azaltılmasını sağlar.

Perioperatif yaklaşım: Hastalarda hipertansiyon, hipokalemi, kardiyovasküler-renal komplikasyon riski olduğundan operasyon öncesi değerlendirme yapılmalıdır. Operasyon öncesi hipertansiyon MRA ile kontrol edilmeli ve hipokalemi düzeltilmelidir. Operasyon sonrası ilk gün hiperkalemiyi önlemek için MRA'lar ve potasyum desteği kesilmelidir. Hastanın kan

basıncı ölçüm sonuçlarına göre MRA dışındaki diğer antihipertansif ilaçların dozları da azaltılabilir, kesilebilir. Serum potasyum düzeyi, böbrek fonksiyonları ölçülmelidir. Operasyon sonrası hiperkalemi sık görülür. Ancak, fludrokortizon tedavisi gerektirecek hipoaldosteronizm adrenalektomi geçiren hastaların %5 kadarında gelişir. Renin ve aldosteron düzeyleri operasyon sonrası erken dönemde ölçülebilir, ancak renin supresyonunun düzelmesi zaman alabilir. Kan basıncı genellikle 1-6 ay içinde iyileşir. Ancak bazı hastalarda kan basıncındaki düşme 1 yıla kadar devam edebilir. Operasyon sonrası kan basıncı, serum potasyum, böbrek fonksiyonları, renin, aldosteron düzeyleri izlenmelidir. Operasyon sonrası PASO kriterleri (Primary Aldosteronism Surgery Outcome - PHA cerrahi sonuçları) ile değerlendirme yapılabilir. PHA'ya kortizol sekresyonunun eşlik ettiği vakalarda operasyon sonrası gelişebilecek hipokortizolizm yönünden dikkatli olunmalı, tedavi edilmelidir.

5.6.2 Medikal Tedavi

Bilateral adrenal hastalığa bağlı PHA'sı olan hastalar, tek taraflı PHA tanısı konamayan hastalar, operasyon istemeyen veya cerrahi tedavi uygulanamayacak tıbbi durumu olan hastalara MRA tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon halinde önerilir. Medikal tedavinin hedefleri; serum potasyum düzeyinin, kan basıncının, renin supresyonunun normalleşmesi ve hiperaldosteronizmin kalp ve böbrekler üzerindeki etkilerinin önlenmesidir. MRA olarak öncelikle spironolakton, eğer yan etkiler nedeniyle spironolakton kullanılmaz ise eplerenon önerilir. Ülkemizde PHA tedavisi için endikasyonu olan tek ilaç spironolaktondur. Başlangıç dozu, günde 12.5 (yaşlı, böbrek fonksiyonları bozulmuş olanlarda) ile 25 mg'dır. Erkeklerde jinekomasti, impotans, libido azalması, kadınlarda menstrüel siklus düzensizlikleri, meme hassasiyeti vb yan etkileri mevcuttur. Yan etkiler doz bağımlı ve erkeklerde belirgindir. Gebelikte kontrendikedir.

Eplerenon, spironolaktonun kontrendike olduğu veya tolere edilemediği hastalarda kullanılabilir. Eplerenonun başlangıç dozu genellikle günde iki kez 25 mg'dır (toplam 50 mg/gün). Mineralokortikoid reseptörlerinin daha az güçlü antagonistidir ve spironolaktona göre daha kısa etkilidir. Eplerenon potansiyel olarak daha az yan etkiye neden olur.

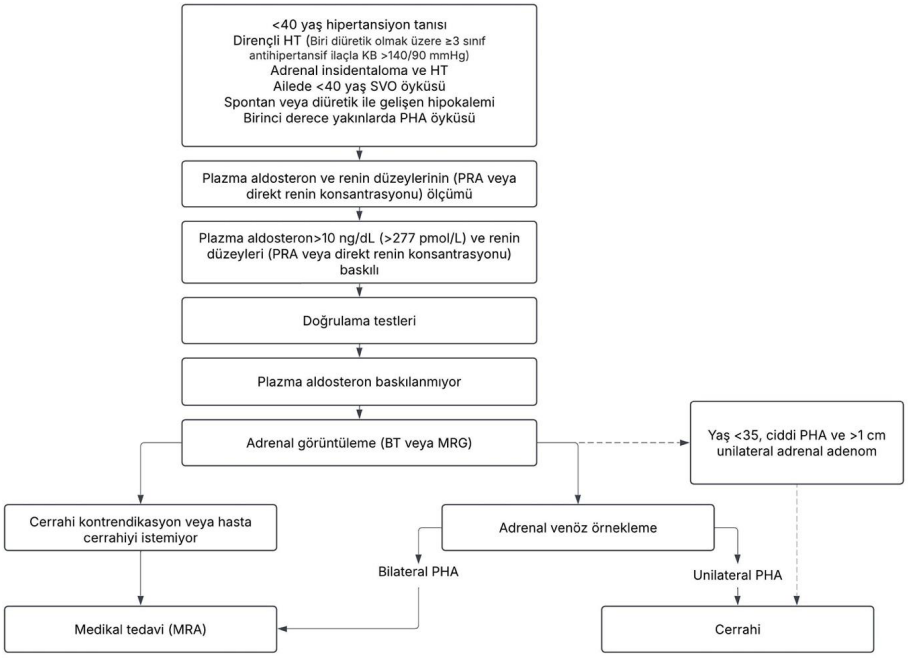
MRA ilaçları (spironolakton ve eplerenon) tolere edemeyen hastalarda potasyum tutucu diüretikler olan amilorid veya triamteren kullanılabilir. Toplayıcı tübüllerdeki aldosterona duyarlı sodyum kanalını bloke ederek kan basıncını düşürür ve serum potasyum konsantrasyonunu yükseltirler, ancak hiperaldosteronizmin etkisinin devam etmesi nedeniyle birinci basamak tedavi için önerilmez.

PHA hastalarının diyetlerinde sodyum alımı kısıtlanmalıdır.

MRA tedavisi başlandıktan birkaç gün içinde potasyum replasman tedavisi (ciddi hipokalemi olmadıkça) kesilir. Serum potasyum, böbrek fonksiyonları ve kan basıncı (özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya diabetes mellituslu hastalarda) sık izlenmelidir. MRA tedavisi başlandıktan 2-6 ay sonra kan basıncı, serum potasyum düzeyi, böbrek fonksiyonları, renin, aldosteron düzeyleri ile değerlendirilir. MRA (spironolakton veya eplerenon) dozu potasyum düzeyine, kan basıncına veya renin düzeyine göre düzenlenir. Renin düzeyi baskılı olanlarda MRA dozu (kontrendike veya tolere edilemeyen yan etki olmadıkça) arttırılabilir. Renin

düzeyinin baskılı olmaması ve kan basıncının yüksek olması durumunda tedaviye 'MRA olmayan antihipertansif ilaçlar' ilave edilebilir veya dozları arttırılabilir.

GRA tanısı konan hastalara, ACTH'ı düşürecek en az dozda glukokortikoid (GK) tedavisi uygulanır ve kan basıncı ile potasyum düzeyinin normalleştirilmesi önerilir. GK ile kan basıncı hala yüksek seyrederse MRA ilave edilmesi düşünülebilir.



Şekil 5.1. Primer hiperaldosteronizmde tanı ve tedavi algoritması

Endikasyonu olan hastalar PHA açısından plazma aldosteron ve renin düzeyleri (PRA veya direkt renin konsantrasyonu) ölçülerek taranmalıdır. Obstrüktif uyku apnesi ve atriyal fibrilasyon (AF) durumlarında, hipertansiyon süresi ve/veya derecesi ile bağdaşmayacak şekilde erken ve/veya ciddi hipertansif uç organ hasarı gelişen hastalarda da PHA için tarama yapılabilir. Ayrıca son yıllarda bazı kılavuzlar evre II hipertansiyon saptanan her olgunun PHA yönünden taranmasını önermektedir. Tarama testi pozitif sonuçlanan olgularda doğrulama testlerine geçilir. Ancak tarama testleri sonucunda plazma aldosteron konsantrasyonu >20 ng/dL ve renin düzeyi belirgin baskılı ise, hipokalemi de eşlik ediyorsa doğrulama testine gerek duyulmadan PHA tanısı konularak ileri tetkiklere yönelmek düşünülebilir. Doğrulama testleri sonucu plazma aldosteron düzeyinde baskılanma olmayan olgularda adrenal görüntülemeye geçilir. Cerrahi kontrendikasyonu olan veya cerrahiyi istemeyen olgularda, adrenal venöz örnekleme yapılmaksızın medikal tedaviye yönelmek uygundur. Adrenal venöz örnekleme, PHA olgularında tek taraflı ve bilateral aldosteron hipersekresyonu ayırımı için altın standarttır. Unilateral aldosteron hipersekresyonu saptanması durumunda hasta cerrahiye, bilateral saptanması durumunda medikal tedaviye yönlendirilir. Ancak yaşı <35 olan, ciddi

PHA belirti ve bulguları olan, görüntülemede >1 cm tek taraflı adrenal adenom saptanan olgularda adrenal venöz örnekleme yapılmaksızın cerrahi tedavi düşünülebilir.

HT: Hipertansiyon, SVO: Serebrovasküler olay, PRA: Plazma renin aktivitesi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PHA: Primer hiperaldosteronizm, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti

TEMD Önerileri

- Primer hiperaldosteronizm (PHA), adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin supresyonu ile karakterize edilen bir durumdur. Dirençli hipertansiyon ve hipokalemi gibi klinik sonuçlarla birlikte organ hasarı oluşabilir.
- Hipertansiyon ve hipokalemi sıklıkla bulunsa da normokalemik vakalar da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- PHA'lı hastalarda, serebrovasküler hastalık ve kardiyovasküler komplikasyonlar esansiyel hipertansiyonlu bireylere kıyasla daha sık görülmektedir.
- Dirençli hipertansiyonu olan, spontan veya diüretik ilaç tedavisi altında hipokalemi gelişen, hipertansif olup adrenal insidentaloma saptanan, erken yaşta hipertansiyon tanısı alan, ailede erken yaş serebrovasküler olay öyküsü olan ve aile öyküsünde PHA yer alan hastalar taranmalıdır.
- PHA taramasında plazma aldosteron konsantrasyonu ve renin düzeyleri (plazma renin aktivitesi (PRA) veya direkt renin konsantrasyonu) kullanılır. Plazma aldosteron konsantrasyonu >10 ng/dL (>277 pmol/L) ve renin düzeyleri baskılı bulunan olgularda tanı doğrulama testlerine geçilir.
- Tanı doğrulama testleri ile PHA tanısı konulan olgularda adrenal bezler BT veya MRG ile görüntülenir.
- Adrenal venöz örnekleme tek taraflı ve bilateral aldosteron hipersekresyonu ayırımı için altın standart yöntemdir. Deneyimli referans merkezlerde uygulanmalıdır.
- Tek taraflı PHA olan ve opere olmayı isteyen hastalarda tek taraflı adrenalektomi tercih edilen tedavi yöntemidir.
- Bilateral PHA'i olan hastalar, operasyon istemeyen veya cerrahi tedavi uygulanamayacak tıbbi durumu olan hastalara MRA önerilir. Gerekirse diğer antihipertansif ilaçlarla kombine edilir.
- MRA olarak spironolakton, eğer spironolakton kontrendike veya tolere edilemiyorsa eplerenon önerilir.

Kaynaklar

1. Araujo-Castro M, Parra Ramírez P, Hanzu FA; On behalf the following medical Spanish societies: SEEN, SEC, SEN, SEMI, SERAM, SERVEI, SEQC(ML), AEC. Executive summary of the Spanish consensus for the diagnosis, management, and follow-up of primary hyperaldosteronism. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2024 Oct;71(8):355-364.
2. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, MacDonald TM, Wilkinson IB. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. J Hum Hypertens. 2024 Jan;38(1):8-18.
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. Ha J, Park JH, Kim KJ, Kim JH, Jung KY, Lee J, Choi JH, Lee SH, Hong N, Lim JS, Park BK, Kim JH, Jung KC, Cho J, Kim MK, Chung CH; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Endocrine Society; Korean Adrenal Study Group of Korean Endocrine Society. 2023 Korean Endocrine Society Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Primary Aldosteronism. Endocrinol Metab (Seoul). 2023 Dec;38(6):597-618.
5. Jakobsson H, Farmaki K, Sakinis A, Ehn O, Johannsson G, Ragnarsson O. Adrenal venous sampling: the learning curve of a single interventionalist with 282 consecutive procedures. Diagn Interv Radiol. 2018 Mar-Apr;24(2):89-93.
6. Lim V, Guo Q, Grant CS et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2712–9.
7. Naruse, Mitsuhide, et al. "Japan Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Primary Aldosteronism 2021." J Endocr Soc, vol. 69, no. 4, 2021, pp. 327-359.
8. Pan LH, Chen YY, Pan CT, Hsu CY, Tseng CS, Yen IW, Chan CK, Lin LY. Follow-up care and assessment of comorbidities and complications in patients with primary aldosteronism: The clinical practice guideline of the Taiwan Society of aldosteronism. J Formos Med Assoc. 2024 Mar;123 Suppl 2:S141-S152.
9. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):3771-83.
10. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5(9):689-699.
11. Wu S, Yang J, Hu J, Song Y, He W, Yang S, et al. Confirmatory tests for the diagnosis of 589 primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2019; 90: 590 641-8.
12. Young WF. Treatment of primary aldosteronism. UpToDate. Feb 2025.

Bölüm
6

Fonksiyone Adrenal Adenomların Cerrahi Öncesi Hazırlığı

6.1 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 etkilenebilir.
- Osteoporoz; hastaya pozisyon verme sırasında dikkat edilmelidir.
- Psikolojik değişiklikler

1. Elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi (özellikle hipokalemi)
2. Kan şekeri regülasyonunun sağlanması
3. HT kontrolü
4. Ağır hiperkortizoleminin kontrolü; ketokonazol, metirapon, mitotan, aminoglutethimid
5. İnfluenza, herpes zoster ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılama
6. İdrar serbest kortizolu 10 kat yüksek olan hastalarda Pneumocystis jiroveci infeksiyonuna karşı profilaktik trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi (cerrahi sonrası en az 2 hafta devam edilmeli)
7. Hiperkoagulabilite durumunun kontrolü (obezite, sigara, yaş, cerrahi tipi, doğuştan ya da kazanılmış trombofili öyküsü, östrojen/testosteron kullanımı, immobilizasyon, kanser, geçirilmiş DVT öyküsü gibi risk faktörlerin değerlendirilmesi)
8. Perioperatif dönemde steroid replasmanı

Cushing sendromlu hastalarda artmış koagulasyon 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 ekstremite 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

Bbirçok farklı merkezde farklı steroid protokolleri önerilmektedir.

- Anestezi indüksiyonun hemen öncesinde 50 veya 100 mg hidrokortizon IV

ve takiben 8 sa ara ile 50 mg hidrokortizon (3x10 mg metilprednizolon)

- Postoperatif 1. gün 4x25 mg hidrokortizon IV (4x5 mg metilprednizolon)
- Postoperatif 2. gün 3x25 mg hidrokortizon IV (3x5 mg metilprednizolon)
- Postoperatif 3. gün 2x25 mg hidrokortizon IV (2x5 mg metilprednizolon)
- Postoperatif 4. gün günlük oral idame dozuna geçiş (hastanın klinik ve laboratuar takibine göre)

Unilateral adrenalektomi sonrası HPA aks toparlanma 18 ay sürebilmektedir.

- Hidrokortizon, 10 –12 mg/m^2/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 stimulasyon testi

Postoperatif dönemde hiperkortizolizmin düzelmesi ile diabetes mellitus ve hipertansiyon remisyona girebilir. Cerrahi sonrası hastaların kan şekerleri ve arteriyel kan basınçları yakın takip edilerek medikal tedavileri düzenlenmelidir. Cerrahi sonrası daha önce var olan otoimmün hastalıklarda alevlenme gözlenebilir.

6.2 Feokromositoma

İyi yönetilmeyen veya bilinmeyen feokromositoma hastalarında hastane ölümlerinin %25-50'sinin nedeni anestezi indüksiyonu sırasında veya diğer operatif prosedürler sırasında meydana gelir. Feokromositoma tedavisi neredeyse her zaman cerrahi rezeksiyonu içerdiğinden bu hastaların çoğu anesteziye ihtiyaç duyacaktır. Sempatik paragangliomalarda da anestezi ile ilgili endişeler feokoromositoma ile aynıdır.

En çok kardiyovasküler sistemdeki hasar anestezi ile ilgili sonuçları etkiler. Birçok hastada ameliyat sırasında ve sonrasında

- Labil kan basıncı
- Aritmi
- Taşikardi görülür

Ancak çoğu hasta kalıcı mortalite/morbidite olmadan yönetilebilir. Uygun yönetilemez ise aşırı katekolamin salınımı

- Hipertansif kriz
- İntravasküler hacim azalması (ciddi vazopressif etkiye sekonder gelişir)
- Postural hipotansiyon
- Organ/ekstremite iskemisi
- Akut-kronik kardiyomiyopati
- Angina
- MI
- Konjestif kalp yetmezliği
- Aritmilere neden olabilir.

Ameliyat Öncesi Değerlendirme

- Hastalar operasyondan en az 7 ila 14 gün önce değerlendirilmeli ve tedavi başlanmalıdır
- Katekolamin salınımının fizyolojik etkisini mümkün olduğunca azaltmak için tedavi planlanır
- Tıbbi tedavide amaç hipertansiyonu kontrol altına almak ve volüm eksikliğini düzeltmek
- Farmakolojik tedavi feokromositoma/paraganglioma olan tüm hastalar için endikedir
- Feokromositomaların yaklaşık %36'sında diyabet görülür. Katekolamin kaynaklı insülin direnci ve insülin salınımının baskılanmasından kaynaklanır. Bu değişiklikler postoperatif düzelir. Bu nedenle preoperatif kan şeker değerlendirilmesi yapılmalıdır
- Operasyon öncesi kardiyak değerlendirme yapılmalı EKG çekilmelidir. İskemik değişiklikler, aritmi varlığında operasyon öncesi öncelikle kardiyoloji tarafından değerlendirilmeli ve öncelikle bu patolojiler tedavi edilmelidir.

Tedavi Hedefleri

- Tansiyon oturur pozisyonda 120/80 mmHg ve günde en az iki defa ölçülmeli. Ayakta pozisyonda sistolik tansiyon 90 mmHg altına indirilmemelidir.
- Kalp atım hızı 70-80 /dk

Hedefler yaşa ve ek kardiyovasküler hastalıklara göre modifiye edilmeli

Hipertansiyonun kontrolü ve intravasküler hacmin normalizasyonu için kullanılan tedavide evrensel kabul görmüş tek bir rejim yoktur. Seçenekler arasında:

Alfa-Adrenerjik ve Beta-Adrenerjik Blokaj

Son zamanlarda bazı merkezler feokromasitomada operasyon öncesi adrenerjik blokajdan kaçınsa da birçok klavuz adrenerjik blokajı önermeye devam etmektedir.

Preoperatif Alfa-Adrenerjik Blokaj

Feokromasitoma ameliyatı sırasında hipertansif krizleri önleyebilir/azaltabilir.

Kan volüm kontraksiyonunu düzeltir

Katekolamin kaynaklı miyokardit ve kardiyomiyopatisi olan hastalarda kardiyak fonksiyonu iyileştirebilir.

Önce alfa-blokaj başlanır.

Alfa adrenerjik blokajda kullanılan preparatlar

Fenoksibenzamin: Nonkompetatif uzun etkili nonspesifik alfa blokerdir. İntraoperatif hipertansiyonu önlemede etkin ancak uzun etki süresi nedeni ile postop adrenerjik etkinin geri dönmesi gecikebilir. Bu nedenle fenoksibenzamin preoperatif kullanılacak ise postoperatif hipotansiyon için destek gerekebilir. 2x10 mg başlanıp maksimum 1 mg/ kg /gün dozuna çıkılabilir.

Seçici alfa1 adrenerjik blokerler: Doksazosin, prazosin, terazosin kompetatif inhibitör ve kısa etkilidirler. Doksazosin (Cardura) 4 mg başlanıp 48 mg' a kadar çıkılabilir (İlk doz senkobuna dikkat).

Beta blokaj taşikardiyi kontrol etmek (nonselektif alfa blokaja bağlı vazodilatasyona sekonder kalp hızı artışı, epinefrin sekrete eden tümörlerde) için, aritmi, miyokardial iskemi, kardiyomiyopati varlığında kullanılır. Beta 1 selektiflerin nonselektiflere göre üstünlüğünü gösteren kanıt yok. Labetelol sabit ve daha potent antagonistik aktiviteye sahip (alfa/beta: 1:5). Bu yüzden paradoksal hipertansiyon, hatta hipertansif kriz yapabileceği için başlangıç tedavi olmamalıdır. Karvedilol için de bu öneri geçerlidir.

Beta adrenerjik bloker alfa adrenarjik blokerden önce başlanmamalıdır. Alfa adrenarjik reseptörler vazokontrüksiyon, beta adrenarjik reseptörler vazodilatasyon yapar ve denge halindedir. Önce beta adrenarjik reseptörlerin blokajı ile vazodilatasyon engellenir ise dengelenmemiş alfa adrenarjik etki ile vazokonstrüksiyon artar ve hipertansiyon şiddetlenir.

Kısa etkili metoprolol düşük dozda başlanır. Toleransa göre doz arttırılır.

Kalsiyum kanal blokerleri: Bazen alfa ve beta adrenarjik blokaja destek amaçlı kombinasyonda veya yan etkiler nedeni ile kullanamayacak hastalarda alternatif monoterapi amaçlı

Metirozin: Katekolamin sentezinde hız kıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazon kompetatif inhibitörüdür. Alfa blokajı desteklemek amaçlı kullanılabileceği gibi acil durumlarda beş günlük kısa kullanım süresi ile preoperatif hazırlık için kullanan merkezler vardır.

İntravasküler hacim genişletmek amaçlı yüksek sodyumlu diyet: Katekolamin kaynaklı hacim daralması ve alfa-adrenarjik blokaj kaynaklı ortostaz nedeni ile; alfa-adrenarjik blokajdan üç gün sonra 5 gr/gün üzerinde sodyum içerikli diyet önerilir. Kronik böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır, kontrendike olabilir. Operasyon öncesi son 24 saat 2lt/ serum fizyolojik infüzyonu sık kullanılır.

Üropidil: Merkezi sempatolitik etkiye sahip selektif alfa 1 adrenarjik blokerdir. Üç günlük iv (1. Gün: 5 mg/sa 2. Gün: 10 mg/sa 3. Gün 15 mg/sa infüzyon hastenede sürekli infüzyon şeklinde) veya oral üropidil (4x30 mg/gün, operasyondan 3 saat önce 30 mg ek doz) ile ameliyat öncesi fenoksibenzamin ile karşılaştırmalı çalışmalar vardır. Üç günlük üropidil ile perioperatif komplikasyonlar açısından fenoksibenzamin ile benzer sonuçlara sahiptir. Üç günde premedikasyon için güvenle kullanılabileceğine dair karşılaştırmalı çalışma sonuçları üropidilin operasyona hızlı verilmesi gereken hastalarda düşünülebileceğini destekler.

6.3 Primer Hiperaldosteronizm

Preoperatif Dikkat Edilecekler:

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

Tedavide Hedefler

1. HT kontrolü
2. Kardiak fonksiyonların optimizasyonu
3. HipokaleminindüzeltilmesiPreoperatif hedef KB olan <140/90 mmHg'a ve normal potasyum düzeyine ulaşana kadar 4-6 hafta süre ile MRA (mineralokortikoid reseptör antagonistleri) başlanır. Tedavide hedef sadece KB'nın normale getirilmesi değil, hiperaldosteronizmin yol açabileceği endorgan komplikasyonlarının (serebrovasküler hastalık, renal disfonksiyon) önlenmesidir. Preoperatif dönemde bu komorbiditeler yönünden hastaların ayrıca dikkatlice değerlendirilmesi gereklidir.

MRA (Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri)

- ❖ Kan basıncı kontrolünde etkin
- ❖ KB'na bağlı olmayan hedef organ hasarından korur.

Spironolakton

- o Sistolik kan basıncı %25, diastolik kan basıncı %22 düşüş (50-400 mg/gün; 1–96 ay) sağlar.
- o Jinekomasti (6 ayda %6.9 (50 mg/gün) ve %52 (150 mg/gün)) kadında menstrual düzensizlikler, erkekte ED başlıca yan etkileridir.
- o Başlama dozu 12.5 - 25 mg/gün tek doz
- o En düşük etkin doz çok yavaş arttırarak bulunmalı
- o Max doz: 100 mg/gün.

Eplerenon

- o %50 MR antagonistik etki, antiandrojen etki yok
- o Tolerabilite daha iyi
- o Kısa yarı ömür; günde 2 kez
- o 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.

Esaxerenone

- Selektif, nonsteroid, MRA için yüksek afinite
- Japonya'da HT tedavisi için onay aldı
- Renoprotektif ve kardiyoprotektif etki
- Uzun yarı ömrü nedeni ile günde tek doz (1.25 mg/gün) başlanır, etkin doza ulaşana kadar artırılır.
- Hiperkalemi, sık rastlanmaz, <%10 az hastada.
- Jinekomasti gözlenmez

Aldosteron Sentaz İnhibitörleri

Selektif CYP11B2 antagonistleri (Baxdrostat) çalışmaları halen devam etmektedir, gelecekte hiperaldosteronizm tedavisinde daha çok rol oynayacak gibi gözükmektedir. Adrenal bezden aldosteron sekresyonunu direk inhibe ederler.

Diğer Ajanlar

- Na kanal antagonistleri; amilorid, triamteren
- Amilorid spiranolaktondan daha az etkin, ancak PA'de potasyum tutucu etkisi ile hem HT, hem de hipokalemi açısından olumlu etki
- Seks steroid ilişkili yan etkiler yok.
- Endotel üzerine olumlu etkiler yok.
- KKB, ACE inh, ARB kombinasyonda kullanılabilir.

Hipokalemi

Hipokalemi atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilmesi nedeni ile yakın potasyum takibi, gerektiğinde replasmanı ve renal fonksiyonların takibi gereklidir.

Postoperatif Dönem

Unilateral hiperaldosteronizm kontrlateral zona glomerulosada supresyona yol açabileceğinden dolayı, cerrahi sonrası potasyum replasmanı ve MRA kesilmeli, elektrolit takibi yapılmalıdır. Preoperatif azalmış GFR olan hastalarda postoperatif dönemde kreatinin artışı ve GFR'de azalma ile birlikte hiperkalemi gözlenebilir.

Postoperatif ilk 6 ay içerisinde HT düzelmesi beklenmekte olduğundan dolayı, antihipertansif tedavilerin azaltılması gereklidir.İlk 3 ay içerisinde KB ve serum potasyum düzeyi, 6-12 ay içerisinde KB, serum potasyum, aldosteron,ve renin düzeyi takibi önerilmektedir. Renal disfonksiyon ile birlikte, cerrahi sonrasında PA'li hastalarda ayrıca yeni başlangıçlı veya progresif dislipidemi gözlenebilir, kardiyovasküler risk faktörleri yönünden de bu hastaların takibi gereklidir.

Tablo 6.1. Fonksiyone adrenal kitlelerin perioperatif takibi

	Feokromositoma	**Primer hiperaldosteronzim**	**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 proflaksisi Thromboemboli profilaksisi
Tedavi hedefi	Kan basıncı < 120/80 mmHg Kalp hızı 70–80/dk 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 Adrenal yetersizlik (ender)	Postoperaif 1. yıla dek tromboembolik komplikasyonlar Glukokortikoid çekilme sendromu Adrenal yetmezlik

TEMD Önerileri

- Adrenal Cushing sendromu olgularında preoperatif dönemde elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi, kan şekeri regülasyonunun sağlanması ve hipertansiyonun kontrolü önemlidir.
- İnfluenza, herpes zoster ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılama; hiperkoagulabilite durumunun kontrolü ve antibiyotik proflaksisi sağlanmalıdır.
- Perioperatif dönemde steroid replasmanı yapılıp postoperatif dönemde HPA toparlanması takip edilmelidir.
- Feokromositomada preoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızını kontrol etmek; volüm azlığını düzeltmek önemlidir.
- Tedavi hedefi: Tansiyon oturur pozisyonda 120/80 mmHg olmalı ve ayakta pozisyonda sistolik tansiyon 90 mmHg altına indirilmemelidir. Kalp atım hızı 70-80 /dk olmalıdır.
- Operasyondan en az 7 ila 14 gün önce değerlendirilmeli ve tedavi başlanmalıdır.
- Önce alfa-blokaj başlanır. Beta blokaj tansiyon kontrolü yeterli değilse veya taşikardi kontrolünde eklenmelidir.
- Alfa-adrenarjik blokajdan üç gün sonra 5 gr/gün üzerinde sodyum içerikli diyet önerilir. Operasyon öncesi son 24 saat 2lt/ serum fizyolojik infüzyonu sık kullanılır.
- Hiperaldosteronizmi olan hastada preoperatif dönemde hipertansiyonun kontrolü, kardiak fonksiyonların optimizasyonu ve hipokaleminin düzeltilmesi önemlidir.
- Preoperatif hedef KB olan < 140/90 mmHg'a ve normal potasyum düzeyine ulaşana kadar 4-6 hafta süre ile MRA (mineralokortikoid reseptör antagonistleri) başlanır.
- Cerrahi sonrası potasyum replasmanı ve MRA kesilmeli, elektrolit takibi yapılmalıdır.
- Preoperatif azalmış GFR olan hastalarda postoperatif dönemde kreatinin artışı ve GFR'de azalma ile birlikte hiperkalemi gözlenebilir.

Kaynaklar

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice GuidelineJ Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):2807-31.
2. Schreiner F, Anand G, Beuschlein F. Perioperative Management of Endocrine Active Adrenal Tumors. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Feb;127(2-03):137-146.
3. Varlamov EV, Vila G, Fleseriu M. Perioperative Management of a Patient with Cushing Disease. Journal of Endocrine Society 2022, 6, 1-13.
4. Varlamov EV, Langiois F, Vila G, Fleseriu M. Cardiovascular risk assesment, thromboembolism, and infection prevention in Cushing's syndrome: a practical approach. European Journal of Endocrinology 2021; 184, 7-224.
5. Seo KH. Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. Anesth Pain Med 2021;16:8-15.
6. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42.
7. Miller RD, Cohen NL, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Anesthetic implications of concurrent diseases. : Philadelphia, Saunders/Elsevier (2015):1156-1225.
8. Chen Y, Hodin RA, Pandolfi C, Ruan DT, McKenzie TJ. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. Surgery (2014);156(6):1404-1409.
9. Wang J, Liu Q, Jiang S, et al. Preoperative α-blockade versus no blockade for pheochromocytoma–paraganglioma patients undergoing surgery: a systematic review and updated meta-analysis. International Journal of Surgery 2023;109(5):1470-1480.
10. Young WF, Jr. Endocrine Hypertension. In: William's Textbook of Endocrinology, 12th ed, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (Eds), Elsevier, Philadelphia 2011. p.547.

11. Feld A, Mintziras I, Wächter S, et al. Short-acting urapidil compared to long-acting phenoxybenzamine in the management of pheochromocytoma. Langenbecks Arch Surg. 2025 Feb 11;410(1):65.
12. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. 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
13. Utsumi T, Iijima S, Sugizaki Y, et al. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumors with endocrine activity: Perioperative management pathways for reduced complications and improved outcomes. Int J Urol 2023 Oct;30(10):818-826
14. Slobodan M. Janković. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Esaxerenone, a Novel Mineralocorticoid Receptor Antagonist: A Review. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (2022) 47:291–308.
15. Yoshida Y, Shibata H. Evolution of mineralocorticoid receptor antagonists, aldosterone synthase inhibitors, and alternative treatments for managing primary aldosteronism. Hypertens Res 2025 Feb;48(2):854-861.

Bölüm
7

Adrenokortikal Karsinom

7.1 Tanım

Adrenokortikal karsinom (AKK), adrenal bezin korteks tabakasından köken alan, agresif davranışa ve kötü prognoza sahip bir hastalıktır. Hastalar ilk kez korteks kaynaklı hormonların fazlalığı, abdominal kitle veya metastazlara bağlı özgün olmayan semptomlarla başvurabilirler. Ancak birçoğu tamamen asemptomatiktir ve tesadüfen teşhis edilir.

7.2 Görülme Sıklığı

Adrenokortikal kanser tüm kanser ölümlerinin %0,2'sinden sorumludur. Yıllık insidansı milyonda 1-2 vakadır. Kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sık görülür. Her yaşta görülebilse de, 5 yaştan küçük çocuklarda ve 4-5. dekatta olmak üzere bimodal yaş dağılımı göstermektedir. Erişkin dönemde görüldüğünde daha agresif seyirlidir. Çoğu vaka sporadik olmakla birlikte bazı vakalarda tümör baskılayıcı genlerde mutasyon olduğu saptanmıştır

Hastaların büyük çoğunluğunda (%50-79) hormonal hipersekresyon saptanır ve genelde başvuru kliniğini hormonal aktiviteye bağlı semptomlar oluşturur. Lezyonların %30-40'ı glukokortikoid, %20-30'u glukokortikoid ve androjenik steroid, %10'u izole androjenik steroid, <%10'u aldosteron salgılar. En sık Cushing sendromu (CS) belirti ve bulguları görülür fakat hastaların yarısında virilizasyon ya da feminizasyon bulguları da eşlik edebilir. Ayrıca hastalar tek başına virilizasyon bulguları ile de başvurabilir. AKK'de, diğer nedenlere bağlı CS vakalarına göre, özellikle çocuklarda, 17-ketosteroid ve dehidroepiandesteron ko-sekresyonuna bağlı virilizasyon çok daha belirgindir. Nadiren aşırı kortizol üretimine bağlı mineralokortikoid reseptör uyarısı ile hipertansiyon ve hipokalemi görülebilir. Adrenal kitle saptanan bir hastada CS kliniğinin hızlı gelişmesi ve virilizasyonun eşlik etmesi AKK açısından uyarıcıdır. Fonksiyonsuz kitleler çoğu zaman asemptomatiktir fakat karın ağrısı, bulantı, kusma gibi kitle etkisine ait semptomlar ya da kilo kaybı ve iştahsızlık gibi konstitüsyonel belirtiler görülebilir.

7.3 Tanı

Hormonal Değerlendirme

Adrenal kitle saptanan tüm hastalarda hem hormonal hem de radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın preoperatif CS yönünden değerlendirmesi perioperatif ve postoperatif dönemde glukokortikoid replasmanı gerekliliği açısından mutlaka gereklidir. Ayrıca AKK radyolojik olarak feokromositoma ile karışabilir, preoperatif idrar fraksiyone metanefrin düzeyinin de değerlendirmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir. Preoperatif kortizol sekresyonunun değerlendirilmesi prognoz açısından da önem taşımaktadır. Birçok çalışmada kortizol sekresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bunun sebebi olarak, hiperkortizolizme bağlı immünsüpresyon ve komorbid durumlar suçlanmakta, ayrıca hiperfonksiyone olan tümörlerin patofizyolojik olarak daha hızlı büyüdüğü öne sürülmektedir. Hormonal değerlendirmeye DHEA-S, erkeklerde östrojen ve kadınlarda testosteron düzeylerini de eklemek gereklidir (Tablo 7.1)

Tablo 7.1. Şüpheli veya kanıtlanmış adrenokortikal karsinomlarda hormonal değerlendirme

Hormonal Değerlendirme	
Glukokortikoid fazlalığı	Dekzametazon süpresyon testi (gecelik düşük doz) Serbest kortizol ekskresyonu (24 saatlik idrarda) Bazal kortizol (plazma) Bazal ACTH (plazma)
Seks steroidleri 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 aktivitesi oranı (hipokalemisi olan ve/veya hipertansif hastalarda)
Feokromositomanın dışlanması	Katekolamin ekskresyonu (24 saatlik idrarda) Metanefrin ve normetanefrin (plazma)

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

Radyolojik Değerlendirme

AKK tanısında görüntüleme; tümörün boyutunu, morfolojik özelliklerini, lokal invazyonunu, metastatik yayılımını ve biyolojik davranışını değerlendirmek için kritik rol oynar. Kontrastsız bilgisayarlı tomografik görüntüleme AKK tanısında ilk tercih edilecek radyolojik yöntemdir, ileri inceleme gereğinde kontrastlı tomografi veya MRG tercih edilebilir. Mümkünse önceki görüntülemelerle karşılaştırma kitlenin benign-malign ayırımında oldukça yararlıdır. Malignite tanısı için tümör boyutu önemli bir kriterdir; Kitle ≥4 cm ise duyarlılık %96, özgünlük %51 iken, ≥6 cm ise duyarlılık %90, özgünlük %78'dir. Adrenale yönelik kontrastsız BT görüntülemelerde homojen ve ≤10 Hounsfield Ünitesi (HU) dansitede bir adrenal kitle hemen her zaman adenomdur. AKK ise non-homojen, kanamalı, kistik ve nekrotik alanlar içeren kitlelerdir. Dansite değeri yüksektir, HU >20 olması AKK için %99-100 duyarlılığa ve %64-99 özgünlüğe sahiptir. MRG görüntülemede bu kitleler T1

ağırlıklı kesitlerde karaciğere göre hipointens, T-2 de orta ya da hiperintenstir. MRG görüntülemenin avantajı vasküler invazyon varlığını, özellikle inferior vena kava trombüsünü daha iyi gösterebilmesidir. AKK şüphesi olan olgularda akciğer ve abdominopelvik bölge mutlaka preoperatif görüntülenmelidir. Kemik ve beyin metastazı şüphesi varsa bu bölgelere yönelik de görüntüleme yapılabilir. Renal ven (%40), inferior vena kava ve hepatik ven tutulumu görülebilir. Bölgesel LN, akciğer ve karaciğer en çok metastaz olan bölgelerdir. Rutin [18F] fluorodeoxyglucose–positron emission tomografi (FDG-PET) kullanımı önerilmemektedir. AKK saptamada sensitivitesi yüksektir fakat maliyet, ulaşılabilirlik, ek radyasyon maruziyeti ve yanlış pozitiflik kullanımını kısıtlamaktadır. Ancak BT ve MRG ile belirsiz kitleleri değerlendirmek için ikinci basamak test olarak ve >10 cm tümörlerde önerilebilir. AKK' da radyolojik değerlendirme Tablo 7.2'de verilmiştir.

Tablo 7.2. Adrenokortikal karsinomlarda radyolojik değerlendirme

Radyolojik görüntüleme yöntemi	
BT	Düzensiz şekil, çap >4 cm Tümör nekrozu ve kistik gelişim nedeniyle heterojenite, kalsifikasyon BT'de yüksek atenüasyon (>10-20 HU) İntravenöz kontrastlı BT'de heterojen kontrastlanma, azalmış washout
MRG	T1 ağırlıklı MRG'de karaciğerle karşılaştırıldığında hipointensite ve T2 ağırlıklı MRG'de hiperintensite MRG'de outfaz sekanslarda sinyal kaybı yok

Patolojik Değerlendirme

Adrenal biyopsi benign/malign ayırımını yapmada yetersizdir ve kitlenin kanaması ve ekimine neden olabilir, dolayısıyla AKK tanısında biyopsinin yeri yoktur. AKK tanısı postoperatif patolojik değerlendirilme ile konur, patoloji raporunda; Mitoz sayısı, Weiss skoru, Ki-67 indeksi, rezeksiyon durumu, patolojik tümör evresi (kapsül bütünlüğü, kapsül invazyonu, çevre doku ya da organ invazyonu) ve lenf nodu tutulumu mutlaka belirtilmelidir. Dokuz histolojik kriterin değerlendirildiği Weiss skorlama sisteminde 3 ve üzeri skorlar malign olarak kabul edilir. Onkositik AKK alt tipinde Lin-Weiss-Bisceglia sisteminin kullanımı önerilir.

Ayırıcı Tanı

Adrenal metastazlar, atipik adrenal adenomlar, feokromositoma, miyelolipomlar, adrenal hemoraji, lenfoma ve adrenal kistler ayrıcı tanıda akla gelmelidir. Bu durumların çoğu iyi bir radyolojik değerlendirme ve hormonal değerlendirme ile AKK'den ayrılabilmektedir. 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.

7.4 Adrenokortikal Kanserlerde Evreleme ve Prognoz

AKK evresi en önemli prognostik faktördür ve metastaz varlığı kötü prognozun göstergesidir. Tümörün seyrinin öngörülmesi ve buna göre takip ve tedavinin yönlendirilebilmesi için AKK'de ENSAT evreleme sınıflandırması önerilmektedir (Tablo 7.3). Tümor evresi, rezeksiyon durumu, Ki-67 indeksi veya mitoz sayısı, kortizol sekresyonunun varlığı ve hastanın

genel durumu (özellikle ileri yaş) prognozu etkileyen faktörlerdir. Tedaviyi belirleyecek olan rezidü hastalık varlığı veya lokalize hastalıkta nüks riskidir.

Lokalize tümörlerde hastalar nüks riskine göre değerlendirildiğinde;

- **Düşük/orta risk grubu:** Evre I- II ve R0 rezeksiyon ve Ki-67 ≤%10 olarak
- **Yüksek risk grubu:** Evre III ve R1 rezeksiyon ve Ki-67 >%10 olarak tanımlanır.

İleri evre (evre 4) hastalarda ise; tümör yükünün fazla olması, patolojik evrenin yüksek olması, yüksek Ki-67 oranı ve kontrolsüz hormon üretimi kötü prognozu gösteren faktörlerdir.

Tablo 7.3. Adrenokortikal karsinomlarda ENSAT evrelemesi

Evre	ENSAT	Sağ kalım (5 yıllık)
Evre I	T1,N0,M0	%82
Evre II	T2,N0,M0	%61
Evre III	T1-2,N1,M0 T3-4,N0,M0	%50
Evre IV	T1-4,N0-1,M1	%13

T1: Tümör 5 cm - T2: Tümör > 5 cm - T3: Tümör çevre yağ dokuya infiltre - T4: Tümör çevre organlara invaze. N0: Lenf bezi tutulumu yok - N1: En az 1 lenf bezi tutulumu var. M0: Uzak organ metastazı yok - M1: Uzak organ metastazı var.

AKK'de genel sağkalımı etkileyen faktörler şunlardır:

- Artmış kortizol üretimi
- Tümör agresifliği (Tümör boyutu, büyüme hızı, lenf nodu metastazı ve/veya uzak metastaz varlığı)
- Tanı yaşı (Çocuklarda daha iyi prognozludur, 55 yaş üstü kötü prognoz)
- Ki-67 indeksi (Ki-67'de %1'lik artış, nüks riskini %4 arttırır. Ki-67'nin >%20 olması genel sağ kalımda azalma ile ilişkilidir)
- Cerrahi rezeksiyon başarısı

7.5 Tedavi

7.5.1 Cerrahi Tedavi

Uzun dönem sağ kalım ve kür için tek şans tümörün total olarak çıkartılmasıdır. AKK şüphesi olan tüm adrenal kitleler, peritümöral/periadrenal/retroperitoneal yağ doku ile birlikte çıkarılmalıdır. Çevre dokulara lokal yayılımın olduğu vakalarda yayılım olan organlar ile beraber rezeksiyon sağlanmalıdır. Direk yayılım yok ise ipsilateral böbreğin rutin alınması önerilmez. Tam rezeksiyon (R0) sağlanabilmesi için rutin loko-rejiyonel lenf nodu diseksiyonu yapılması tartışmalıdır fakat cerrahi bölgedeki tüm büyümüş ve şüpheli görünen lenf nodlarının alınması şarttır. Standart öneri açık cerrahi yapılmasıdır, çünkü intra-operatif tümör kapsül rüptürü, hücre dökülmesi ya da makroskobik rezidü (R2 rezeksiyon) yüksek rekürrens riski ile direk ilişkilidir. Ancak seçilmiş vakalarda, boyutu <6 cm olan ve invazyon olmadığı net bilinen tümörlerde, deneyimli ekip ile laporoskopik cerrahi önerilebilir. Büyük damar invazyonu ya da vena kava trombüsü olan vakalarda dahi multidisipliner deneyimli merkezlerde değerlendirme yapılmadan tümörün inoperabl olduğu kararını vermemek gerekir. Tümörün tamamen çıkartılması mümkün değilse bile olabildiğince tümör dokusunun çıkartılmasına çalışılmalıdır. İlk cerrahinin suboptimal ve makroskopik olarak eksik olması durumunda (R2

rezeksiyon), multidisipliner uzman bir ekiple cerrahinin tekrarı tartışılmalıdır. Başlangıçta sınırlı ekstra-abdominal lezyonlar olması durumunda, diğer lezyonlara yönelik uzun vadeli tümör kontrolünü amaçlayan tedavileri planlamak süretiyle, adrenal tümör rezeke edilmelidir. İlk tanı anında yaygın metastatik hastalık olması durumunda adrenal cerrahi önerilmez. AKK nedeniyle cerrahi geçiren tüm hiperkortizolizemili hastalarda perioperatif hidrokortizon replasmanı yapılmalıdır.

7.5.2 Cerrahi Sonrası Tedavi: Adjuvan tedavi

Düşük Nüks Riskli Hastalar

Bu hasta grubunda adjuvan mitotan tedavisi için kanıt düzeyi yüksek çalışma olmadığı için 2018 ESE-ENSAT kılavuzunda, düşük riskli hastalarda prognostik faktörlere göre adjuvan mitotan tedavisi verilmesi klinisyenin kararına bırakılmıştır. 2023'te yayınlanan ADIUVO çalışmasına, R0 rezeksiyon sağlanmış ve Ki-67 ≤%10 olan evre I-III arası hastalar alınmıştır. Düşük riskli bu hasta grubunda adjuvan mitotan tedavisinin rekürenssiz 5 yıllık sağ kalıma (adjuvan grupta %79, izlem grubunda %75) ve genel sürviye (adjuvan grupta %95, izlem grubunda %86) etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ardından yenilenen kılavuzlarda bu hastalarda mitotan tedavisi verilmeden izlem önerilmektedir. Fakat tümör çapı >20 cm olan vakalarda ve evre II olup Ki-67 ya da mitoz sayısı sınırda olan hastalarda mitotan kullanımı bireysel değerlendirilmelidir. Bu grupta, mitotan tedavisi tercih edilecekse süresi 2 yılı aşmamalı, tolere edemeyen hastalarda tedavi konusunda ısrarcı olunmamalı, kesilmesi düşünülmelidir.

Yüksek Nüks Riskli Hastalar

Klinik olarak hasta "yüksek nüks riskli "olarak değerlendirilirse adjuvan mitotan tedavisi (sitotoksik kemoterapi olmadan) verilmelidir. Bu hastalarda;

- Tümör çapından bağımsız, histolojik olarak yüksek gradeli tümörlerde; Ki-67 %10-20 arasında veya >20 mitoz/50 HPF,
- İnkomplet rezeksiyon varlığında,
- Operasyon sırasında tümör ekimi varsa ya da kapsül bütünlüğü bozulduysa,
- Düşük gradeli fakat büyük (>20 cm) tümörlerde, vasküler ya da kapsül invazyonu varlığında adjuvan mitotan tedavisi en az iki yıl kullanılmalıdır.

Çok yüksek nüks riskli hastalar; Ki-67 ≥%20, ileri vasküler invazyon ya da vena kava trombüsü, lokal ileri hastalık varlığı olarak tanımlanabilir. Bu hastalarda ve ileri evre (evre 4) hastalarda adjuvan mitotan tedavisine sitotoksik kemoterapi de eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca ileri evre hastalıkta tekrarlayan cerrahi, radyoterapi ya da diğer lokal tedavi seçenekleri de gözden geçirilmelidir.

Mitotan

Mitotan, adrenal kortekste birikerek adrenokortikal hücrelerde yavaş fakat kalıcı destrüksiyona neden olur. Adrenal steroidegenez basamaklarını da inhibe ederek kortizol sentezini azaltan adrenolitik bir ajandır. Mitotan AKK tedavisinde, operasyona uygun olmayan hastalarda primer tedavi ya da cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedavi çalışmaları da mevcuttur.

Tedavi Süresi, Doz Titrasyonu ve İzlem

Düşük riskli hastalarda adjuvan tedavinin etkinliğini gösteren retrospektif uzun dönem takip çalışmaları mevcuttur fakat prospektif ADUIVO çalışmasında bu etkinlik gösterilememiştir. Yine de nüks riskinin daha yüksek olduğu öngörülen, kötü prognostik belirteçleri olan, evre I-II hastalarda ve evre III olgularda hastalıksız sağ kalıma etkisinin daha belirgin olduğu aşikârdır. Yüksek riskli ve ileri evre hastalıkta etkinliğini belirlemek zordur. Hem mitotan plazma düzeylerindeki heterojenite, hem de eklenen sitotoksik kemoterapiler, mitotan etkinliğini değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Yapılan çalışmalara göre hastaların %33'ünde kısmi veya tam cevap alındığı söylenebilir

Adjuvan tedavi süresi ile ilgili kesin konsensus yoktur fakat iki yıldan az olmaması gerektiği net öneridir. Düşük riskli hastalarda 2-3 yıllık tedavi sonrası mitotan tedavisi kesilebilir. Yüksek riskli hastalarda 3 yıldan önce kesmeden hastanın tolerasyonuna göre 5 yıla kadar devam edilebilir. İleri evre hastalıkta mitotan tedavisi altında, ilk 12 ay içinde rekürrens olması kötü prognoz göstergesidir. Bu durum, mitotanın etkisizliğinden ya da hastalık aktivitesinin mitotan etki süresinden daha hızlı olmasından dolayı gelişebilir. Bu durumda tedaviye sitotoksik kemoterapi eklenmelidir.

Mitotan tedavisi kararı alındıktan sonra hızlıca tedaviye başlanmalıdır. Uygulanacak tedavi rejimine; hastanın genel durumuna, hastalık evresi ve tolerabiliteye göre karar verilmelidir. Maksimum doz günlük 6 gramdır. Hedef plazma mitotan düzeyi 14-20 mg/L'dir. Uygulanabilecek tedavi rejimleri;

- **Hızlı titrasyon:**
  1. gün 1.5 gr; 2. gün 3 gr; 3. gün 4.5 gr ve 4. gün 6 gr'a çıkılıp 2-3 hafta sonra mitotan düzeyine göre doz ayarlanır.
- **Yavaş titrasyon:**
  1 gr/gün başlanıp 3 günde bir 500 mg arttırarak 3-4 gr dozunda mitotan düzeyine bakılarak doz ayarlanır.

Mitotanın yağ dokuda depolanması nedeniyle, düzeyinin hedef değerlere ulaşması genelde 3-6 ay içerisinde sağlanır. 6 ay içerisinde bir kez bile >14 mg/L'ye ulaşılmasının tedavide etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Mitotan plazma düzeyi sabah aç karnına son dozdan 12 saat sonra ölçülmelidir. Etkin doz sağlanana kadar 4 haftada bir, platoya eriştikten sonra 6-12 haftada bir ölçüm yeterlidir.

Hormonal hipersekresyonu olmayan hastalarda, tedavi yanıtını ve rekürrensi takip edebilmek için elimizdeki tek yöntem görüntülemedir. Cerrahiden sonraki ilk 2 yılda 3 ayda bir, sonraki 3 yılda ise 6 ayda bir, 5 yıldan sonrasında ise yıllık toraks, batın ve pelvik BT yapılmalıdır. Alternatif olarak ilk 2 yılda 6 aylık PET-CT de yapılabilir. Hormonal hipersekresyonu olan hastalarda, görüntülemeye ek olarak, hastanın başlangıçtaki hormon profiline göre 3 ayda bir hipersekresyon varlığı biyokimyasal olarak test edilmelidir.

Toksisite

Mitotan oral alındığında yağ dokusu, karaciğer, beyin ve adrenal bezde depolanır. Dar bir terapotik indekse sahiptir. 20 mg/L'nin üzerine çıkıldığında başta gastrointestinal ve nörolojik yan etkiler olmak üzere toksisite riski artar. Endokrinolojik açıdan da başta adrenal korteks

olmak üzere birçok sistemde yan etkilere neden olur. Tüm bu sistemler için yakın monitörizasyon gereklidir (Tablo 7.4).

Tablo 7.4. Mitotan Tedavisinin Yan Etkileri

Gastrointestinal: bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık	Karaciğer yetersizliği
Adrenal yetersizlik	Deri döküntüsü
SSS: uyuşukluk, vertigo, ataksi	Erkeklerde primer hipogonadizm, Jinekomasti
Konfüzyon, depresyon, baş dönmesi	Uzun kanama süresi
Karaciğer enzim artışı (özellikle gama-GT)	Lökopeni
Hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu	Trombositopeni, anemi
Hormon bağlayıcı globulinlerde artış	Otoimmün hepatit
Tiroid testlerinin bozulması	Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi

Bunun dışında laboratuvar testlerinde hipoürisemi ve değişen düzeylerde hepatotoksisite görülebilir. Tedavinin ilk 6 ayında ayda bir, sonrasında 2 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, bilirubinler) kontrol edilmelidir. Transaminaz düzeyleri tedavi öncesine göre 5 katın üzerinde artış gösterirse, karaciğer yetmezlik riski nedeniyle ilaç kesilmelidir. Transaminaz düzeyleri düzeldikten sonra doz %25 azaltılıp tekrar başlanabilir. Lipid parametrelerinde artış saptanırsa pravastatin, rosuvastatin gibi CYP3A4 enzimi ile metabolize olmayan statinler tedavide düşünülmelidir.

Endokrinolojik Yane ve Tedavisi

Adrenal Yetersizlik

Mitotan adrenal kortekste hem adrenolitik etki ile hem de kortizol sentezini bloke ederek adrenal yetersizliğe (AY) neden olur. Mitotan tedavisi başlanan tüm hastalara, eş zamanlı ya da kısa süre içinde glukokortikoid tedavisi başlanması gereklidir. Tek istisnai durum, tümör yükü ve kortizol hipersekresyonu devam eden hastalardır. Adrenal cerrahi yapılan hiperkortizolemik hastalarda remisyon sağlanıyorsa geçici AY gelişeceği unutulmamalı ve mitotan tedavisinden bağımsız olarak perioperatif dönemden başlayarak glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Ayrıca, mitotan tedavisinin, kortizol klirensini ve kortizol bağlayıcı globulin düzeylerini arttırma etkisi nedeniyle glukokortikoid replasman doz ihtiyacını 2-3 kat arttırdığı da bilinmektedir.

Mitotanın ilk gününde 20 mg hidrokortizon 2-3 bölünmüş dozda başlanmalı mitotan dozu arttıkça günlük idame 50 mg dozuna ulaşılmalıdır. Bazı hastaların günlük ihtiyacı 100 mg'a kadar çıkabilir. Yetersiz glukokortikoid replasmanı hem mitotana bağlı yan etkileri arttırır hem de mitotana toleransı azaltır. Takipte hastaların klinik bulguları değerlendirilmelidir. Fakat iki kattan daha yüksek ACTH değerlerinin yetersiz replasmanı gösterebileceği de görüşler arasındadır. İdrar ve plazma kortizol ölçümlerinin takipte yeri yoktur. Mitotan tedavisinde mineralokortikoid yetersizliği daha geç oluşur. Takipte 3 ayda bir, kan basıncı, plazma sodyum-potasyum ve renin düzeylerine bakılmalıdır. Tam doz glukokortikoid tedaviye rağmen mineralokortikoid eksikliğini destekleyen semptomlar varlığında ya da renin artışı saptandığında tedaviye fludrokortizon eklenebilir.

Hipotiroidi

Mitotan, tiroid bağlayıcı globulin seviyelerini de arttırır, bunun sonucunda serbest T4 düzeyleri azalır. TSH sekresyonu üzerine de direk inhibitör etkisi gösterilmiştir. Santral hipotirodi benzeri tabloya neden olabilecek bu tedavi süresince, 3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri izlenmelidir. Hipotiroidi semptomları ve serbest T4 düşüklüğü saptanan hastalarda levotiroksin replasmanı yapılmalıdır.

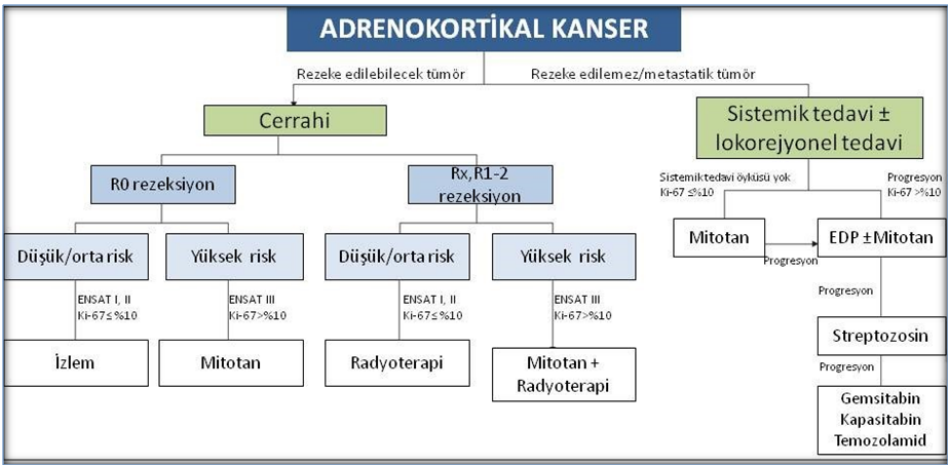
Hipogonadizm

Mitotan tedavisi erkeklerde sıklıkla hipogonadizme neden olur; bu nedenle testosteron düzeyleri 3 ayda bir takip edilmelidir. Fakat seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerindeki artış nedeniyle total testosteron ölçümü etkilenebilir. Serbest testosteron ile SHBG düzeyleri de izlenmelidir. Hipogonadizm semptomları olan ve testosteron düzeyleri düşük saptanan hastalarda replasman tedavisi başlanmalıdır. Tedavideki bir diğer zorluk mitotanın 5-α redüktaz enziminin güçlü bir inhibitörü olmasıdır. Bunun sonucunda replasman olarak verilen testosteronun aktifleşmesi engellenir ve testosteron tedavisinin ekinliği azalır.

Mitotan tedavisinin overyan steroidogenez üzerine etkisi daha azdır. Genç hastalarda multipl ve büyük over kistlerine neden olabileceği gösterilmiştir. Önemli bir nokta da, mitotanın plasentadan geçmesi ve teratojen olmasıdır. Bu nedenle mitotan tedavisi altındaki kadın hastalara kesinlikle gebe kalmamaları gerektiğinin bildirilmelidir. Bir diğer önemli nokta da;

Tablo 7.5. Mitotan Tedavisinin ve Yan Etkilerin Takibi

İzlenecek Parametre	Takip aralığı	Yorum
Plazma mitotan seviyesi	Her 3-4 haftada bir, kan seviyesi platoya ulaştığında her 2-3 ayda bir	Hedef kan düzeyi 14-20 mg/L
AST, ALT, GGT, bilirubin	Başlangıçta 3-4 haftada bir, 6 aydan sonra 2-3 ayda bir	GGT klinik sonuçlar olmaksızın her zaman yükselebilir, diğer karaciğer enzimleri hızla artıyorsa (> bazal seviyenin 5 katı), karaciğer yetmezliği riski vardır: mitotana ara verin
Kan sayımı	Başlangıçta 3-4 haftada bir, ardından 3-4 ayda bir	Nadir ve çoğu durumda önemli olmayan lökopeni, trombositopeni ve anemiyi kontrol edin
ACTH	Şüpheli glukokortikoid eksikliği veya fazlalığı varlığı	Hedef ACTH normal aralıkta veya biraz üzerinde tutulmalı
TSH, ST4	Her 3-4 ayda bir	Tiroid hormonlarının bozukluğu sık görülür. Tiroid hormon replasmanı yalnızca klinik hipotiroidizm semptomları olan hastalarda önerilir.
Renin	Her 6 ayda bir	Renin ↑ ve hipoaldosteronizmin klinik semptomları mevcutsa, fludrokortizon ekleyin
Kolesterol (HDL, LDL)	Her 3-4 ayda bir	LDL /HDL kolesterol oranı ↑ise seçilmiş vakalarda statinlerle tedaviyi düşünün (rosuvastatin, pravastatin).
Erkeklerde testosteron ve SHBG	Her 3-4 ayda bir	Hipogonadizm semptomları olan ve testosteron düzeyleri düşük saptanan hastalarda replasman tedavisi başlayın



Şekil 7.1. AKK'li hasta yönetim algoritması

mitotanın steroid metabolizmasını hızlandırması nedeniyle oral kontraseptiflerin etkinliğinin azalmış olabileceğidir. Kontrasepsiyon için bariyer yöntemler tercih edilmelidir.

Sitotoksik Kemoterapi

İleri evre hastalıkta, metastaz veya rezeke edilemeyen tümör varlığında Ki-67 indeksi >%10 ise mitotan tedavisine ek sitotoksik kemoterapi de birlikte başlanmalıdır. EDP-M en sık kullanılan rejimdir (etoposid, doksorubisin, cisplatin ve mitotan). Progresyon varsa streptozosine geçilebilir. AKK tedavisinde birçok hedefe yönelik tedavi ajanının faz çalışmaları sürmektedir.

Radyoterapi

Tümör kapsül rüptürü, mikroskopik veya makroskopik tümör varlığı ve lokal nüks olan hastalarda adjuvan radyoterapi düşünülmelidir. Ayrıca tümörün tam rezeksiyonu sağlanmış fakat tümör >10 cm ve Ki-67 >%20 (hatta >%10) ise radyoterapi tedaviye eklenmelidir. Radyoterapi, ameliyattan sonra mümkün olan en kısa sürede, tedaviden en geç 3 ay sonra, uygulanmalıdır.

Metastatik/Rekürren Hastalık

Rekürrenste ilk seçenek cerrahi olmalıdır. Oligometastazda, özellikle karaciğer ve akciğer metastazında, metastazektomi sağ kalımı uzatmaktadır. Cerrahi olamayacak hastalarda lokal tedaviler uygulanabilir; transarteryel (chemo, radyo) embolizasyon, kriyoablasyon ve termal ablasyon.

Genetik

AKK vakalarının yaklaşık %5-10'u çeşitli ailesel kanser sendromları ile bağlantılı olabilir. Li-Fraumeni ve Lynch Sendromu en bilinenleri olsa da daha az sıklıkla multipl endokrin neoplazi tip 1, ailesel adenomatöz polipozis, Gardner sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu ve nörofibromatozis tip 1 gibi diğer kalıtsal kanser yatkınlığı sendromlarıyla da ilişkilidir.

Sonuç olarak, AKK tedavisinde düşük riskli hastaların birçoğu aktif izlem ile takip edilmeli, yüksek riskli hastalarda mitotan tedavisi kararı prognostik belirteçlere göre verilmeli ve rekürren/ileri evre hastalarda lokal ablatif yöntemler, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapi gibi tedavi alternatifleri mitotan ile birlikte, hasta bazında değerlendirilmelidir. Nadir bir hastalık olan AKK tedavisi; hasta yönetimi, tedavi seçimi, yan etkilerle mücadele ve takip için mutlaka multidispliner yaklaşımın mümkün olduğu deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. Bu merkezlerde hasta yönetimine; endokrinoloji, onkoloji, patoloji, radyoloji ve cerrahi mutlaka katılmalı, hasta her aşamada mutidisipliner değerlendirilmelidir.

TEMD Öneriler

- Adrenokortikal karsinom nadir görülen, genellikle kötü prognozlu malign bir tümördür.
- Görülme yaşı 5 yaş öncesi ve 4.-5. dekatlar arası olmak üzere bimodal dağılım gösterir, kadınlarda 1,5 kat daha sıktır.
- Hastaların büyük çoğunluğunda (%50-79) hormonal hipersekresyon saptanır ve en sık Cushing sendromu olmak üzere hormonal aktiviteye bağlı semptomlar ile hastalar başvurabilir.
- Fonksiyonsuz kitleler çoğu zaman asemptomatiktir fakat karın ağrısı, bulantı, kusma gibi kitle etkisine ait semptomlar ya da kilo kaybı ve iştahsızlık gibi konstitüsyonel belirtiler görülebilir.
- Adrenal kitle saptanan tüm hastalarda hem hormonal hem de radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.
- Glukokortikoid ve mineralokortikoid fazlalığı, seks steroidleri ve steroid prekürsörlerinin değerlendirilmesi ve feokromositomanın dışlanması önerilmektedir.
- AKK sıklıkla hızla gelişen Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları ile ortaya çıkar. Adrenal kitle varlığında özellikle virilizasyon bulguları olan hastalarda mutlaka adrenokortikal karsinom olabileceği akla gelmelidir.
- AKK tanısında görüntüleme; tümörün boyutunu, morfolojik özelliklerini, lokal invazyonunu, metastatik yayılımını ve biyolojik davranışını değerlendirmek için kritik rol oynar.
- AKK, adrenale yönelik kontrastsız BT'de HU >10, non-homojen, kanamalı, kistik ve nekrotik alanlar içeren kitle olarak görülür. MRG 'de T1'de hipointens ve T2 'de hiperintens, outfaz sekanslarda sinyal olmayan kitlelerdir.
- AKK şüphesi olan olgularda akciğer ve abdominopelvik bölge mutlaka preoperatif görüntülenmelidir. Rutinde FDG PET BT önerilmez fakat seçili hastalarda yapılabiir.
- AKK evresi en önemli prognostik faktördür ve metastaz varlığı kötü prognozun göstergesidir. Tümor evresi, rezeksiyon durumu, Ki-67 indeksi veya mitoz sayısı, kortizol sekresyonunun varlığı ve hastanın genel durumu (özellikle ileri yaş) prognozu etkileyen faktörlerdir.
- Uzun dönem sağ kalım ve kür için tek şans tümörün total olarak çıkartılmasıdır. AKK şüphesi olan tüm adrenal kitleler, peritümöral/periadrenal/retroperitoneal yağ doku ile birlikte çıkarılmalıdır.
- Postoperatif düşük riskli hastalarda prognostik faktörlere göre adjuvan mitotan tedavisi verilmesi klinisyenin kararına bırakılmıştır.
- Klinik olarak hasta "yüksek nüks riskli" olarak değerlendirilirse adjuvan mitotan tedavisi sitotoksik kemoterapi olmadan verilmelidir.
- Mitotan tedavisi başlanan tüm hastalara, eş zamanlı ya da kısa süre içinde glukokortikoid tedavisi başlanması gereklidir. (kortizol hipersekresyonu devam eden hastalar hariç)
- İleri evre (evre 4) hastalarda adjuvan mitotan tedavisine sitotoksik kemoterapi de eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca ileri evre hastalıkta tekrarlayan cerrahi, radyoterapi ya da diğer lokal tedavi seçenekleri de gözden geçirilmelidir.
- Mitotan tedavisi kararı alındıktan sonra hızlıca tedaviye başlanmalıdır. Uygulanacak tedavi rejimine; hastanın genel durumuna, hastalık evresi ve tolerabiliteye göre karar verilmelidir. Maksimum doz günlük 6 gramdır. Hedef plazma mitotan düzeyi 14-20 mg/L'dir.
- Nadir bir hastalık olan AKK tedavisi; hasta yönetimi, tedavi seçimi, yan etkilerle mücadele ve takip için mutlaka multidispliner yaklaşımın mümkün olduğu deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46.
2. Berruti A, Fassnacht M, Libe R, et al. First randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients: The Adjuvo study. Clin Oncol. 2022;40;6S
3. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2189-97.
4. Megerle F, Herrmann W, Schloetelburg W, el a. ACC Study Group. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1686-1695.
5. Bianchini M, Puliani G, Chiefari A, et al. Metabolic and Endocrine Toxicities of Mitotane: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021 Oct 5;13(19):5001.
6. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4619-29.
7. Tang Y, Liu Z, Zou Z, et al. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018 Jun 4;2018:9362108.
8. Paragliola RM, Torino F, Papi G, et al. Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma - Review and State of the art. Eur Endocrinol. 2018 Sep;14(2):62-66.
9. Handkiewicz-Junak D, Dedecjus M, Ambroziak U, et al. Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma. Endokrynol Pol. 2024;75(4):339-358.
10. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Oct;11(10):720-730.
11. Costa M, Santos S, Pereira S, et al. Adrenocortical Carcinoma: A Challenging Diagnosis. Cureus. 2024 Oct 21;16(10):e71998.
12. Shariq OA, McKenzie TJ. Adrenocortical carcinoma: current state of the art, ongoing controversies, and future directions in diagnosis and treatment. Ther Adv Chronic Dis. 2021 Jul 20;12.

Bölüm
8

Adrenal Yetmezlik

8.1 Tanım

Adrenal yetmezlik (AY), adrenal korteksten kortizol salgılanmasındaki yetmezlik ile karakterize klinik bir durumdur. Patofizyolojik olarak adrenal hastalık ortamında oluşan glukokortikoid yetmezliğine primer adrenal yetmezlik, ACTH eksikliğinden kaynaklı olan formuna ise sekonder adrenal yetmezlik denir. Primer adrenal yetmezliği ilk defa 1855 yılında Thomas Addison tariflemiştir. Addison bu hastalığı tarif ettiğinde en sık neden tüberküloz iken, günümüzde otoimmünite hastalığın en sık nedenidir. Sekonder adrenal yetmezliğin en sık nedeni uzun süreli suprafizyolojik dozda ekzojen glukokortikoid kullanımıdır. Bu durum hipotalamopituiter adrenal (HPA) aksın kronik baskılanmasına neden olmaktadır. Bu grup ilaçlar aniden kesilirse, hastalar steroid eksikliğine karşı savunmasız kalmaktadır. Adrenal fonksiyonun geri dönüşü büyük oranda önceki tedavide alınan toplam glukokortikoid dozuna ve kullanım süresine bağlıdır.

8.2 Görülme Sıklığı

Primer adrenal yetmezliğin yaygınlığının 93-140/milyon olgu olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde otoimmün adrenalit tüm primer adrenal yetmezliği vakalarının %70'inden fazlasını oluşturmaktadır. Sekonder adrenal yetmezlik 150-280/milyon olgu oranıyla primer adrenal yetmezlikten daha yaygındır. Birleşik Krallık verilerine göre ekzojen glukokortikoid kullanımının sekonder adrenal yetmezliğin en yaygın nedeni olduğu ve nüfusun yaklaşık %2,5 kadarının bu grup ilaçları inflamatuvar veya immün aracılı durumlar için aldığı öne sürülmüştür.

8.3 Primer Adrenal Yetmezliğin Fizyopatolojisi

Otoimmün adrenal yetmezlikte, hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık mekanizmaları aracılığıyla adrenal kortekste hasar meydana gelir. Bu bağışıklık yanıtı genellikle yalnızca adrenal bezlerle sınırlı kalmaz; sıklıkla diğer endokrin organları da hedef alır. Bu durum, poliglandüler otoimmün sendromlar adı verilen klinik tablolarla ilişkilidir.

Bununla birlikte, başka bir otoimmün hastalığı olan bireylerde adrenal yetmezlik gelişimi nadirdir. Poliglandüler sendromların bir parçası olarak görülen adrenal yetmezlik kadınlarda daha sık izlenirken, izole (tek başına) otoimmün adrenal yetmezlik genç erkeklerde daha yaygındır.

Otoimmün adrenalit sıklıkla 21-hidroksilaz enzimine, daha nadiren ise yan zincir bölünme enzimi ve 17-alfa-hidroksilaz enzimlerine karşı gelişen serum antikorları ile tanımlanır. Bu antikorlar, steroid sentezinde görev alan enzimleri hedef alır ve adrenal bezin üç histolojik katmanında da hasara yol açabilir.

Poliglandüler otoimmün sendrom tip 1 ya da otoimmün poliendokrinopati-kandidiyaz-ektodermal distrofi (APECED) sendromunda, adrenal otoantikorların varlığı adrenal yetmezlik gelişimini öngörmede %92 oranında bir tahmin gücüne sahiptir.

Adrenal yetmezliğe yol açan enfeksiyöz etkenler arasında tüberküloz, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde hala en sık görülen nedendir.

8.4 Nedenler

Primer adrenal yetmezlik nedenleri Tablo 8.1'de özetlenmiştir.

Tablo 8.1 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 • Mantar enfeksiyonları • HIV • CMV
Metastatik tümörler (Öncelikle akciğer, meme, mide, kolon kanseri, lenfoma)
Bilateral adrenal kanama (meningokoksemik 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 hiperplazi
Konjenital adrenal hipoplazi
Diğer nedenler • Ailesel glukokortikoid eksikliği • Ailesel glukokortikoid direnci • Defektif kolesterol metabolizması • Bilateral adrenalektomi

8.5 Klinik Bulgular

Kronik primer adrenal yetmezlik tanısı alan hastalarda glukokortikoid, mineralokortikoid ve kadınlarda androjen hormon eksikliğine bağlı çeşitli belirti ve bulgular gelişir. Sık görülen belirti, bulgu ve laboratuvar anormallikleri ile sıklıkları Tablo 8.2'de gösterilmiştir. Buna karşılık, sekonder adrenal yetmezliği olan hastalarda genellikle mineralokortikoid hormon eksikliği ve buna bağlı oluşan belirti ve bulgular görülmez.

Özgül Olmayan Belirti ve Bulgular

Tablo 8.2'de yer alan belirti ve bulgulara ek olarak şiddetli veya uzun süreli, tedavi edilmemiş adrenal yetmezliği olan birçok hastada psikiyatrik belirtiler görülebilir. Hafif ve orta şiddette organik beyin sendromu, hafıza bozukluğu, depresyon, kaygı bozukluğu ve psikoz görülebilir. Bu belirti ve bulgular hastalığın erken döneminde hatta diğer belirti ve bulgulardan önce çıkabilir.

Tablo 8.2 Primer adrenal yetmezliğin klinik görünümleri

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

Özgül Olan Belirti ve Bulgular

Postural baş dönmesi veya senkop, adrenal yetmezlikte sıkça görülen semptomlardandır. Çoğu hastada kan basıncı düşer, ancak bazı hastalar yalnızca postural hipotansiyon yaşar. Tuz isteği ise bazı hastalarda belirgin hale gelebilir. Kronik primer adrenal yetmezliği olan hastaların çoğunda hiperpigmentasyon görülür ve bu hastalığa özgü bir bulgudur (Tablo 8.2).

Kronik primer adrenal yetmezlikte ACTH seviyesi artar. ACTH melanokortin-1 reseptörü (MC1R) ile α-melanosit uyarıcı hormon (MSH) gibi etkileşim gösterir. Hiperpigmentasyon, vücudun tüm bölgelerinde yaygın olarak görülür. Ancak en sık güneşe maruz kalan alanlarda (yüz, boyun, ellerin arka yüzleri) ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde (dirsekler, dizler, bel, omuzlar) gözlemlenir. Ayrıca dudak iç yüzeyleri ve bukkal mukozada da hiperpigmente alanlar bulunabilir. Diğer yaygın hiperpigmentasyon alanları arasında meme areolası, perine, aksilla ve umbilikus bölgeleri yer alır.

Vitiligo, dermal melanositlerin otoimmün yıkımı sonucu ortaya çıkar. Adrenal yetmezlik hastalarının %10-20'sinde, özellikle otoimmün kaynaklı adrenal yetmezlik durumlarında, genellikle bilateral ve simetrik olarak gövde veya ekstremitelerde depigmente (beyaz) alanlar görülür.

Ayrıca, kadın hastalarda her iki adrenal yetmezlik formunda da androjen eksikliği nedeniyle koltuk altı ve pubik kıllarda dökülme ve libido kaybı gözlemlenir.

Laboratuvar Bulguları

Hiponatremi hem primer hem de sekonder adrenal yetmezlikte görülebilir. Hastaların %70-80'inde hiponatremi görülür. Sekonder adrenal yetmezlikte hiponatremi hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilir ve ilk belirti olabilir. Hiperkalemi primer adrenal yetmezliği olan hastaların yaklaşık %40'ında görülür. Hiperkalsemi, akut böbrek fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olabilen nadir bir durumdur. Hipoglisemi genellikle uzun açlık dönemlerinden sonra görülür. Erişkinlerde enfeksiyon, ateş veya alkol alımı gibi kolaylaştırıcı bir etken olmaksızın hipoglisemi nadiren görülür. Normositer bir anemi hastaların %15 kadarında görülür ancak otoimmün kaynaklı adrenal yetmezlik formlarında hastalarda eş zamanlı pernisiyöz anemi de görülebilir. Görece eozinofili adrenal yetersizliğin bir belirteci olabilir (Tablo 8.2). Ancak eozinofilinin bu hastalıkta duyarlılığı düşüktür.

8.6 Tanı

Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni olan otoimmün adrenal yetmezlikte tablo yıllar içinde ve yavaş bir şekilde ilerlemektedir. Adrenal antikorları pozitif ancak adrenal yetmezlik bulgusu olmayan hastaların sırasında adrenal yetmezliğe gidişlerinde 4 dönem olduğu gözlenmiştir.

Dönem I: Yüksek renin aktivitesi ve normal veya düşük aldosteron
Dönem II: ACTH uyarısına bozulmuş kortizol yanıtı
Dönem III: Normal serum kortizol düzeyi ile birlikte artmış sabah ACTH düzeyi
Dönem IV: Düşük sabah kortizolü ve aşikâr adrenal yetmezlik

Bu nedenle düşük sabah kortizol seviyeleri tespit edildiğinde adrenal harabiyet neredeyse tamamlanmıştır.

8.6.1 Tanı Testleri

Kortizol Testi Ölçüm Tekniğinin Etkisi

Kortizol sonucunun yorumlarken onu ölçmek için kullanılan test türünü bilmek önemlidir. Eski immünolojik testlerde poliklonal antikorlar kullanılırken güncel olanlarda monoklonal antikorlar kullanılır. Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ise antikor kullanılmayan yapısal temelli bir tekniktir. Bu tekniğin kortizolün en doğru ölçümünü sağladığı düşünülmektedir. Monoklonal immünolojik testlerde ve LC-MS/MS tekniğinde ölçülen kortizol düzeyleri eski testlerden %25-30 daha düşüktür.

Bazal Serum Kortizol

Adrenal yetmezliğin tanısı, uygunsuz şekilde düşük kortizol üretiminin gösterilmesine bağlıdır.

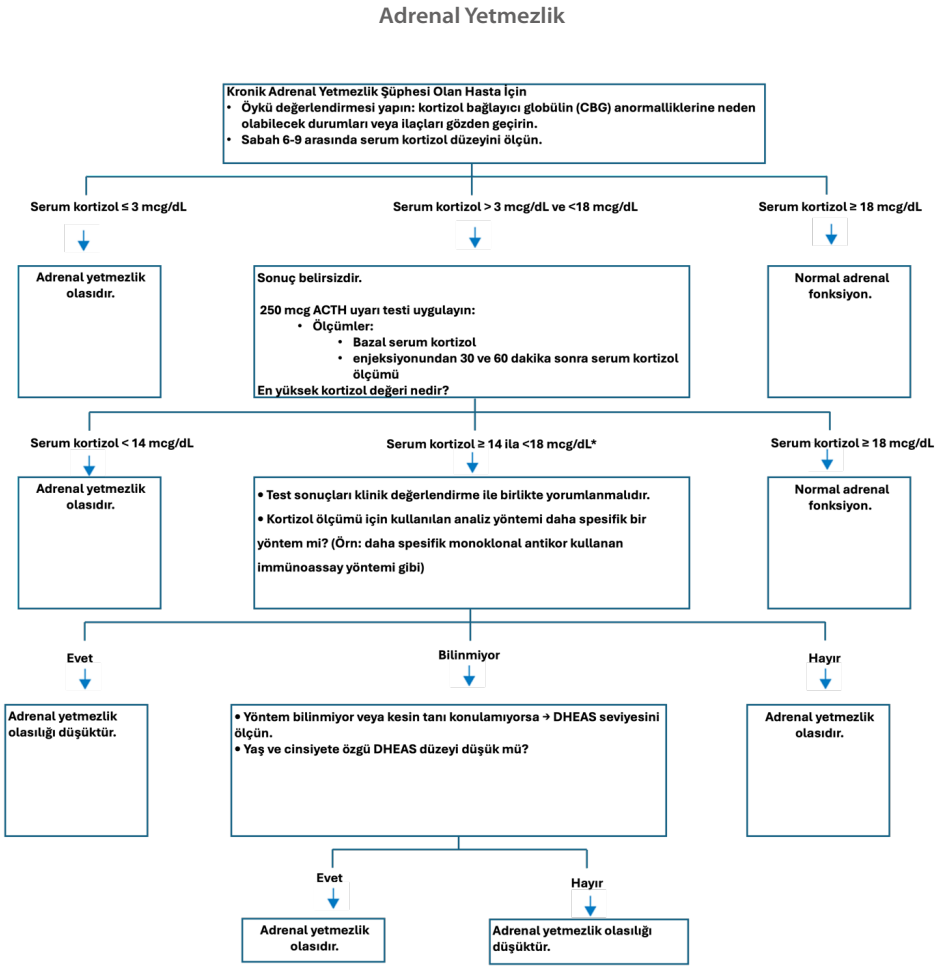
Bazal serum kortizolü sabah 06-09 saatleri arasında veya uyandıktan sonraki ilk 3 saatte ölçülmelidir*. (Kortizol bağlayıcı globülin (KBG) anormalliği olmayan hastada**);

Bazal serum kortizol ≥18–20 mcg/dl bulunması durumunda adrenal yetmezlik tanısından uzaklaşılır.

Kortizol ≤3 mcg/dL ise adrenal yetmezlik düşünülür. Birden fazla adrenal yetmezlikle uyumlu belirti ve bulgu varlığı durumunda, düşük serum kortizol değeriyle birlikte tanıyı doğrulamak için genellikle ACTH uyarı testi gerekmez.

Kortizol >3 mcg/dl fakat <18 mcg/dl ise standart bir ACTH uyarı testi yapılmalıdır***.

Bazal serum kortizol düzeyi sonuçlarının yorumlanması Şekil 8.1'de algoritma halinde sunulmuştur.



Şekil 8.1. Kronik adrenal yetmezlik şüpheli hastaya yaklaşım

*LC-MS/MS ve monoklonal antikorlarla yapılan immünolojik testlerde üst eşik değer 18 mcg/dL yerine 13 ila 14 mcg/dL olarak belirlenmelidir.

*Intramüsküler veya intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu yapılan hastalarda bazal serum kortizol ölçümü için 4 hafta beklenilmesi önerilmektedir.

**Bazal serum kortizolü ölçümü, total serum kortizolünü değerlendiren bir testtir. Bu test kortikosteroid bağlayıcı globulin (KBG) veya albümin anormallikleri olan hastalar hariç (örneğin, ileri siroz veya nefrotik sendrom nedeniyle KBG'si azalmış hastalar veya oral östrojenler ve gebelik nedeniyle KBG'si artmış hastalar) tercih edilen ölçümdür.

***LC-MS/MS ve monoklonal antikorlarla yapılan immünolojik testlerde üst eşik değer 18 mcg/dL yerine 13 ila 14 mcg/dL olarak belirlenmelidir. Dolayısıyla bu testlerde 3> kortizol<13 ila 14 mcg/dL aralığında ACTH uyarı testi yapılmalıdır.

ACTH Uyarı Testi

Adrenal yetmezlik düşünülen her hastada, bazal kortizol seviyesi ≥18 mcg/dl saptanmadığı sürece uygulanması önerilen bir testlerdir.

Yüksek doz ACTH uyarı testi: Sentetik ACTH (1-24) (cosyntropin) 250 mcg IV veya IM olarak uygulandıktan sonra, 30 ve 60. dakikalarda serum kortizol düzeyi ölçülür.

Zirve kortizol düzeyi;

- ≥18 mcg/dl ise primer adrenal yetmezlik tanısı dışlanır*
- <18 mcg/dL ise adrenal yetmezlik olasılığı yüksektir

*Monoklonal antikorlar ve LC-MS/MS tekniği ile ölçülen serum bazal kortizolü >13-14 mcg/dL ise adrenal yetmezlik dışlanabilir (Şekil 8.1).

Düşük doz ACTH uyarı testi: ACTH uyarı testinin 1 mcg ACTH ile uygulandığı bir testtir. Bazı yayınlarda erken dönem ve kısmi sekonder adrenal yetmezlikte düşük doz uyarı testinin insülin tolerans testi (İTT) ve yüksek doz ACTH uyarı testine göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca güvenli ve ucuzdur. Yüksek doz ACTH içeren preparatların temininde yaşanan güçlüklerin aşılmasında 1 mcg ACTH ile yapılan test avantaj sağlayabilmektedir. 1-24 ACTH'den izotonikle dilüsyon yapılarak hazırlanan 1 mcg ACTH'nın, +4 ^{0}C'de soğutulduğunda 4 ay boyunca stabil kaldığı bildirilmiştir.

Depo ACTH uyarı testi; 1000 mcg ACTH ile (IM) yapılan bir testtir. Bu formun 250 mcg ACTH IV ile karşılaştırma çalışması da vardır. Bu çalışmada 30., 60., 90., 120. dk'lardaki kortizol yanıtının her iki testte benzer olduğu gözlenmiştir. Diğer formların temin güçlüğü durumunda önerilebilmektedir.

Adrenal Yetmezlik Tanısında Kullanılan Ek Testler

Serum DHEAS Düzeyi

Genellikle kortizol ve ACTH ile yapılan ilk biyokimyasal testler belirsiz olduğunda DHEAS ölçülebilir. Primer ve sekonder adrenal yetmezliği olanlarda DHEAS düşüktür (Şekil 8.1).

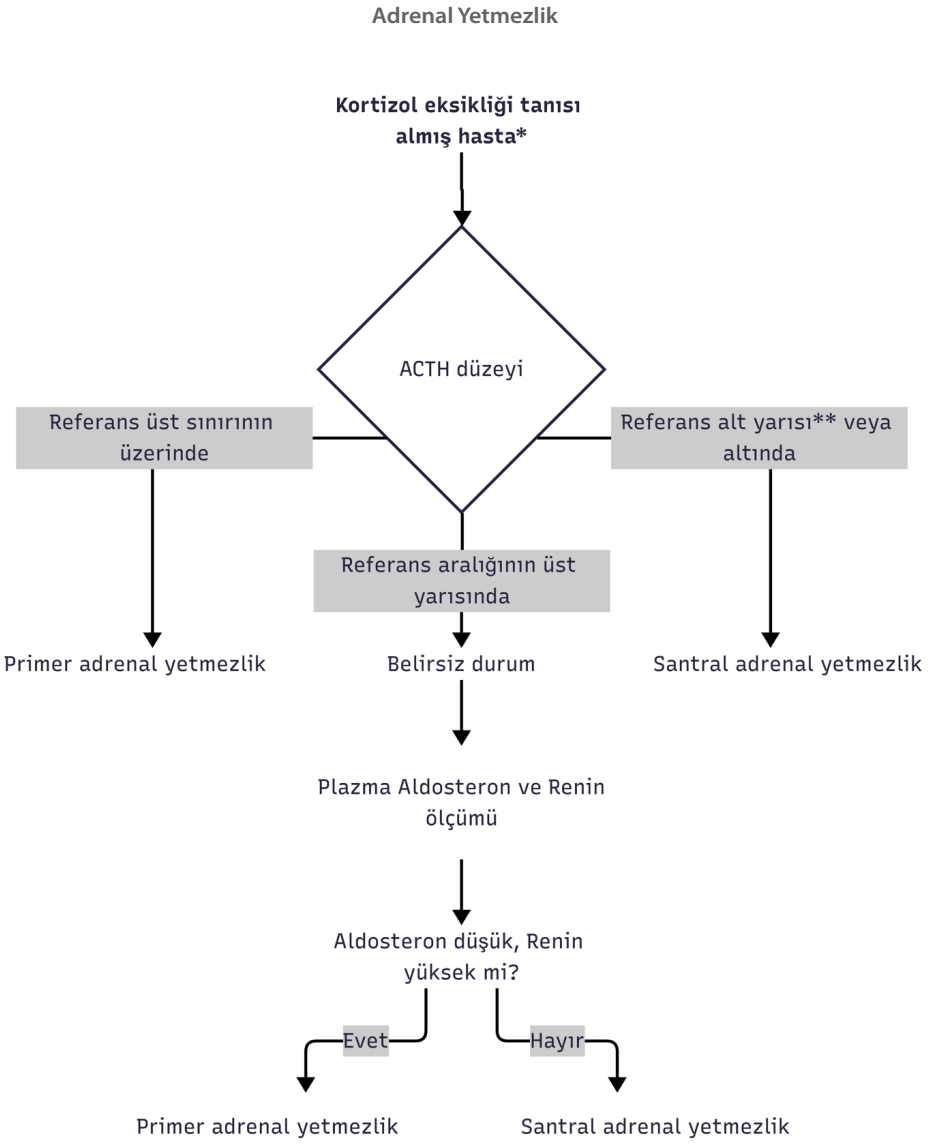
8.6.2 Ayırıcı Tanıda Kullanılan Testler

Primer ve Santral Adrenal Yetmezlik Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler

Plazma ACTH Düzeyi

Örnek uygun ortamda alınmışsa ve ACTH testi ölçümü güvenilirse, plazma ACTH ölçümü tek başına genellikle adrenal yetmezliğin primer mi yoksa sekonder mi olduğunu ayırt etmek için yeterlidir. Çoğu test kiti için referans aralık 10-65 pg/ml'dir.

Kortizol eksikliği doğrulanmış hastalarda, bazal plazma ACTH test sonuçlarının göre karar vermek için Şekil 8.2'deki algoritmadan yararlanılmalıdır.



Şekil 8.2. Primer ve santral adrenal yetmezlik ayırıcı tanı algoritması
* Sabah 06:00 - 09:00'da plazma ACTH ve serum kortizol düzeyleri ölçülür
** Plazma ACTH konsantrasyonunun normal değer aralığının üst sınırının üstünde ise primer adrenal yetmezliği gösterir. Primer adrenal yetmezlikte serum ACTH düzeyi genellikle normal değer aralığının üst sınırının 2 katından fazladır. Yakın zamanda suprafizyolojik glukokortikoid tedavisine maruz kalmış bireylerde, normal değer aralığının üst yarısındaki veya daha yüksek bir ACTH değeri muhtemelen primer adrenal yetmezliği yansıtır.

Aldosteron ve Plazma Renin Aktivitesi (veya Renin)

Özellikle primer adrenal yetmezlik tanısında düşük aldosteron ve yüksek plazma renin aktivitesi (PRA), belirsiz kortizol düzeylerinde tanıya yardımcı test olarak planlanabilir (Şekil 8.2).

Primer adrenal Yetmezlik Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler

21-Hidroksilaz Otoantikoru

Otoimmün adrenalit testi için adrenal enzim 21-hidroksilaz otoantikor testi ölçülür (Şekil 3). 21-hidroksilaz için pozitif antikor titreleri otoimmün adrenalit için hassas (yaklaşık %90) ve oldukça özgüldür (>%99) ve antikor titrelerinin hastalık başlangıcından en az 30 yıl sonra bile pozitif kaldığı gösterilmiştir.

8.6.3 Özel Durumlar ve Standart Testlerin Güvenirliği

Adrenal Kriz Durumu

Adrenal kriz şüphesi durumunda hipotansiyon ile birlikte serum kortizol <18 mcg/dL ise adrenal yetmezlik düşünülür. Tedavi sırasında ACTH uyarı testi ile tanı doğrulanır.

Anormal KBG'den Etkilenmeyen Testler

Bazal Tükürük Kortizolü veya Kortizon Düzeyleri

LC-MS/MS kullanılarak tükürük kortizolü veya kortizon ölçümleri, KBG anormallikleri olan hastalarda yararlı olabilir, çünkü tükürük seviyeleri serum toplam kortizol ölçümlerinden daha doğru bir şekilde serum serbest kortizol konsantrasyonlarını yansıtır.

ACTH ile Uyarılan Tükürük Kortizolü veya Kortizon Düzeyleri

Tükürük kortizolü veya kortizon bu uyarı testi sırasında ölçülebilir ve özellikle venöz erişim sorunluysa veya plazma proteinleri ve KBG seviyeleri anormalse faydalıdır. Ancak, serum kortizol düzeylerine göre bu konuda daha az deneyim vardır ve birçok laboratuvarın kesin olarak belirlenmiş ACTH ile uyarılan tükürük kortizolü veya kortizon eşik değerleri yoktur.

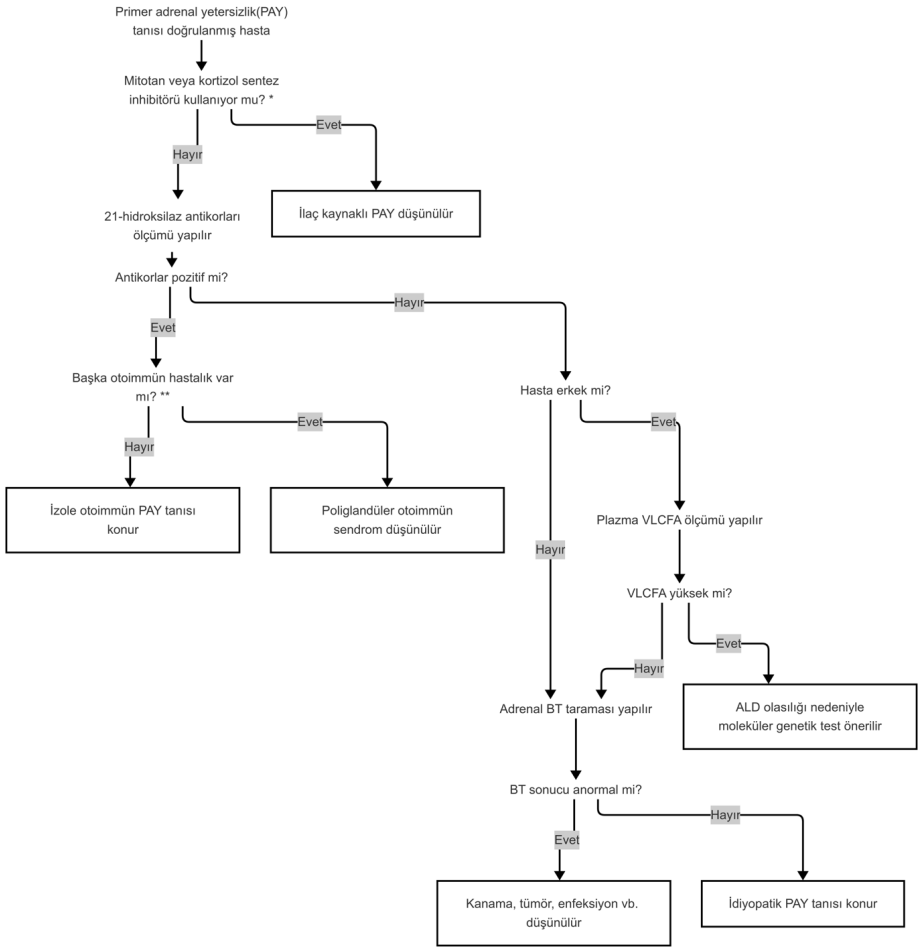
Son Zamanlarda Gelişen ACTH Eksikliği

Hipofiz ameliyatı, hipofiz apopleksisi, beyin veya hipofiz sapı travmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilecek ACTH eksikliği durumu ACTH uyarı testine yanıltıcı bir cevap oluşmasına neden olabilir. Bu zaman aralığında adrenal bezler ACTH'nin farmakolojik dozlarına normal şekilde yanıt verebilir. Ancak, hipofiz bezi strese yanıt olarak ACTH salgılayamaz. Bu nedenle, yakın zamanda ACTH eksikliği olduğu şüphenilen hastalara bu tarihten 4-6 hafta sonra yapılacak ACTH uyarı testine kadar majör stres veya ameliyat sırasında stres dozlarında glukokortikoidler ve izotonik verilmelidir.

Hipofiz ameliyatından sonra, bazı uzmanlar ameliyattan 4-6 hafta sonra normal adrenal fonksiyonu gösterilene kadar rutin olarak glukokortikoid replasmanı verilmesi önermektedir. Ancak, diğer bir grup araştırmacı ise serum kortizolünü ameliyattan sonraki 3. günde, önceki glukokortikoid dozundan 24 saat sonra ölçülmesini ve değer <5 mcg/dL veya 5-15 mcg/dL ise glukokortikoid uygulanmasını önermektedirler. Yerine koyma amaçlı verilen glukokortikoidlere devam etme kararını belirlemek için adrenal yetmezliğin başlangıcından 4-6 hafta sonra ACTH testi yapılması önerilmektedir.

8.7 Primer Adrenal Yetmezlikte Etiyolojik Yaklaşım

Mitotan veya kortizol sentez inhibitörleri kullanmayan hastalarda 21-Hidroksilaz otoantikor testi yapılmalıdır. Pozitif ise otoimmün kaynaklı AY düşünülmelidir. Negatif ise erkek cinsiyette çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) serum düzeyine bakılmalı, anlamlı ise moleküler genetik test yapılmalıdır. Bu test negatifse veya kadın cinsiyettte AY tespit edilmişse görüntüleme testi ile ayırıcı tanı araştırmasına devam edilmelidir. Primer adrenal yetmezliğe neden olan hastalıklara etiyolojik yaklaşım Şekil 8.3'te algoritmik olarak gösterilmiştir.



Şekil 8.3. Primer adrenal yetmezlikte etiyolojinin belirlenmesine yönelik yaklaşım

ALD: adrenolökodistrofi; **BT:** Bilgisayarlı tomografi; **PAY:** Primer adrenal yetmezlik; **VLCFA:** Çok uzun zincirli yağ asitleri.

***Adrenokortikolitik ilaç mitotan PAY'ye neden olur. Kortizol biyosentezini inhibe eden diğer ilaçlar (örn. ketokonazol, osilodrostat, metirapon) hastanın sınırlı hipofiz veya adrenal rezervi olmadığı sürece genellikle klinik olarak önemli PAY'ye neden olmaz.

****Otoimmün primer adrenal yetmezliği olan yetişkinlerde, tiroid hastalığı ve tip 1 diyabet de mevcut olması en muhtemel endokrin bozukluklardır (poliglandüler otoimmün sendrom tip II'nin bir parçası olarak).

Not: 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi algoritmaya dahil edilmemiştir, çünkü yetişkinlikte değil bebeklik veya çocukluk döneminde ortaya çıkar

8.7.1 Adrenal Görüntüleme

Adrenal bez görüntülemesinde kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile tercih edilmelidir. BT adrenal bez büyümesi, nekroz alanları veya adrenal kalsifikasyonları tespit edilebilir ve buna göre primer adrenal yetmezliğin bulaşıcı, infiltratif, hemorajik veya metastatik bir nedeni varsa gösterebilir.

Bilateral adrenal bez büyümesi: Bilateral adrenal bez büyümesi, bulaşıcı hastalıklara bağlı adrenalit veya akut adrenal enfarktüsü gibi infiltratif bir süreci gösterebilir.

Bağışıklık sistemi baskılanması veya bilinen sistemik enfeksiyon: Tüberküloz adrenalitin görüntüleme özellikleri arasında, kalsifikasyon ve/veya nekroz alanları ve periferik kenar artışı vardır ve enfeksiyonun ileri evrelerinde adrenal bez atrofisi gözlenir.

Eğer anamnez ve invaziv olmayan testler belirli bir etiyolojiyi işaret etmiyorsa, nedensel bir patojeni tanımlamak için adrenal bezlerin BT kılavuzluğunda biyopsisi gerekebilir. Ancak, özellikle adrenal bez büyümesi durumunda veya adrenal bezlerin radyoyoğunluk ölçümü >10 Hounsfield (HU) ise, bu işlemden önce feokromositomayı dışlamak gerekir.

Kanama riski veya hiperkoagülabilite durumu: Akut adrenal enfarktüs adrenal BT'de düşük radyoyoğunluk ile birlikte adrenal büyümesi varsa tanı koyucu bir bulgudur. Ancak, enfarktüs kanama olmadan meydana gelirse, sinyal kaybı normal olabilir. Adrenal enfarktüs, kanama veya adrenal ven trombozundan kaynaklanabilir ve sepsis, heparin tedavisi, antikoagülasyon, hiperkoagülabilite durumları veya postoperatif stres durumunda ortaya çıkabilir.

Yüksek radyoyoğunluklu bilateral fokal kitleler: Yüksek radyoyoğunluk (>10 HU) bilateral, iyi sınırlı kitleler adrenal bez metastazlarıyla uyumludur. Adrenal bez metastazına dair BT kanıtı olan ve bilinen primer malignitesi olmayan hastalarda, florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması adrenal bezlerin metastatik tutulumunu doğrulamaya ve primer tümörü lokalize etmeye yardımcı olur.

8.8 Tedavi

8.8.1 Akut Adrenal Yetmezlikte Tedavi

Akut adrenal yetmezliğe tedavi yaklaşımı Tablo 8.3'te özetlenmiştir.

Tablo 8.3 Adrenal kriz yönetimi

Tedavi basamakları	Tedavi Uygulama Detayları
Acil Durum Yönetimi	• Tüm şok durumlarında adrenal kriz ihtimali düşünülmelidir. • Akut adrenal kriz en sık primer adrenal yetmezlikte görülmesine rağmen, sekonder veya tersiyer adrenal yetmezlikte de oluşabilir. • Adrenal kriz hayatı tehdit eden acil tedavi gerektiren bir durumdur • Adrenal krizde adrenal yetmezlik bulgularına ek olarak tabloya genellikle hipotansiyon ve sıvı açığı hakimdir. Krizin temel nedeni mineralokortikoid eksikliğidir. • Acil kan örnekleri (Kortizol, ACTH, Aldosteron, PRA) hemen alınır, sonuç beklenmeden tedaviye başlanır. • Krize neden olan faktör (enfeksiyon, travma vb.) tedavi edilir.
Sıvı Tedavisi	• İlk aşamada 1 litre izotonik sıvı (SF) 1 saatte verilir. • Sıvı tedavisi sırasında hemodinami, idrar çıkışı ve elektrolitler yakından takip edilir. • Gerektiğinde sıvı bolusu tekrarlanabilir, günlük 2-3 litre sıvı verilir. • Hipoglisemi varsa %5 dekstroz eklenir. • Sıvı tedavisine 24-48 saat devam edilir.
Glukokortikoid Tedavisi	• Başlangıçta hidrokortizon 100 mg IV bolus uygulanır. • İlk 24 saatte her 6 saatte 50 mg IV veya sürekli infüzyon (200 mg/24 saat) hidrokortizona devam edilir. • Sonrasında 50 mg IV/12 saat olacak şekilde azaltılır. • Hidrokortizon bulunamazsa, metilprednizolon (40 mg/gün IV) 2 dozda veya deksametazon (4-6 mg/gün IV) tek dozda verilebilir. • Günlük ≥40 mg hidrokortizon yeterli mineralokortikoid aktivite sağlar. Diğer glukokortikoidlerle mineralokortikoid desteği gerekir.
Mineralokortikoid Tedavisi	• Primer adrenal yetmezlikte hidrokortizon dozu günlük <40 mg altına indiğinde fludrokortizon başlanır. • Sekonder adrenal yetmezlikte nadiren mineralokortikoid gerekir.
Devam Tedavisi ve Takip	• Stabil hale gelen eski tanılı hastalarda evde idame tedavisine geçilir. • Adrenal yetmezlik dışlanan hastalarda hidrokortizon 1-3 günde azaltılarak kesilir. • Hidrokortizon azaltılırken kan basıncı ve elektrolit takibi yapılır; ancak hipotansiyon, ortostaz veya hiperkalemi gelişirse fludrokortizon başlanmalıdır. • Belirsiz veya düşük kortizol seviyesi olan hastalarda kortizol eksikliği doğrulanır ve glukokortikoid tedavisi verilir. Hastanın durumu stabil hale gelince etiyolojik neden belirlenir.

8.8.2 Kronik Adrenal Yetmezlikte Tedavi

Primer adrenal yetmezliği olan hastalarında, glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavilerine tanıdan sonra eş zamanlı olarak başlanır.

Santral adrenal yetmezliği (Sekonder veya tersiyer) olan hastalarda, tanı konulduktan sonra glukokortikoid yerine koyma tedavisine başlanır. Glukokortikoid tedavisine başlanılması, santral adrenal yetmezliği olan hastalarda ek değerlendirme yapılmalıdır. Diğer ön hipofiz hormonu eksikliklerini değerlendirmek gereklidir. Birden fazla hipofiz hormonu eksikliği olan hastalarda, glukokortikoid tedavisine diğer hormon yerine koyma tedavilerinden, özellikle tiroid veya büyüme hormonu yerine koyma tedavisinden önce başlanılmalıdır.

Her iki adrenal yetmezlik formunda da tedavi düzeni sağlandıktan sonra, kadın cinsiyette androjen eksikliğini düşündüren kalıcı belirtilerin varlığı açısından değerlendirilir. Bu tür belirtiler mevcutsa, kısa süreli DHEA ile androjen yerine koyma tedavisi denenebilir.

Kronik adrenal yetmezlikte tedaviyi kısaca özetleyen yaklaşımı Tablo 8.4'te bulabilirsiniz.

Tablo 8.4 Erişkinlerde kronik adrenal yetmezlikte tipik hormon yerine koyma tedavisi

Tedavi Türü	İlaç Adı ve Doz	Açıklama
Glukokortikoid tedavi (Tüm hastalarda)	**Tercih edilen:** Hidrokortizon 15-25 mg/gün, oral, 2-3'e bölünmüş, azalan dozlarda **Alternatif:** Prednizolon 3-5 mg/gün, oral, tek veya 2 bölünmüş dozda	Günlük replasman tedavisine ek olarak, hastalar acil durumlarda doz artırımı (örneğin enfeksiyon veya stres durumları) konusunda bilgilendirilmeli Acil durumlar için enjektabl hidrokortizon (100 mg) bulundurulmalı
Mineralokortikoid tedavi (Primer adrenal yetmezlikte)	Fludrokortizon 0,05-0,2 mg/gün oral tek doz	Primer adrenal yetmezlik olgularında gerekli
Androjen yerine koyma tedavisi (Kalıcı şikayetleri olan kadın hastalarda)	DHEA 25-50 mg/gün oral tek doz	Kadın hastalarda androjen eksikliğine bağlı şikayetler varsa uygulanır

Yerine Koyma Tedavisinde Takip

Glukokortikoidlere kronik aşırı maruziyet iatrojenik Cushing sendromuna yol açabilir. Glukokortikoid tedavisi gören tüm hastalar için hem aşırı hem de yetersiz tedavi belirti ve bulguları açısından yakın izlem gereklidir. Herhangi bir hasta için uygun glukokortikoid dozu, kortizol eksikliği belirtilerini hafifleten en düşük dozdur.

Adrenal yetmezliği olan çoğu hasta için, glukokortikoid yerine koyma tedavisi için hidrokortizon önerilir. Hidrokortizon kısa etkili bir ajandır ve küçük artışlarla doz titrasyonuna olanak sağlar. Hidrokortizon genellikle endojen kortizol salgılanmasının sirkadiyen düzenini daha iyi taklit etmek için iki veya üç bölünmüş günlük dozda uygulanır ve doğal bir sirkadiyen uyku-uyanıklık programını izleyen kişiler için erken sabah zirvesi ve yatmadan önce dip noktası vardır.

Hidrokortizon tedavisi mümkün olmadığında, hidrokortizona uyum sorunu yaşayanlarda prednizolon sabah günde bir kez tedavi ile uygulamada kolaylık sunabilir.

Doz ayarlaması

Glukokortikoid Tedavi

Hidrokortizon günlük dozu genellikle 15-25 mg'dır. Bu dozu iki veya üç doza bölerek uygulanır. Ayrıca 10-12 mg/kg şeklinde vücut yüzey alanına göre de hesaplanabilir. İlk doz sabah uyandığında uygulanmalı ve son doz yatmadan en az dört ila sekiz saat önce uygulanmalıdır. Tipik olarak günde iki kez uygulanan bir rejimde, toplam günlük dozun yaklaşık üçte ikisi sabah, üçte biri ise öğleden sonra alınır. Günde üç kez uygulanan rejimler sabah,

öğlen ve öğleden sonra geç saatlerde azalan dozları içerir (örneğin, sırasıyla sabah 7:00'de, öğlen 12:00'de ve öğleden sonra 16.00 alınan 10, 5 ve 5 mg hidrokortizon şeklinde).

Prednizolon yerine koyma tedavisi için daha uzun etkili bir glukokortikoid kullanılacaksa orta etkili ajan prednizolon tercih edilir. Prednizolon için olağan oral replasman dozu günde 3 ila 5 mg'dır ve sabah uyandığınızda tek doz olarak veya ikiye bölünmüş dozlar halinde uygulanır (sabah toplam dozun yaklaşık %70 ila %80'i ve kalanı yatmadan önce).

Deksametazon uzun etkili bir glukokortikoiddir. Alışılmış başlangıç yerine koyma tedavi dozu günde bir kez oral yoldan uygulanan 0,5 mg'dır ve doz aralığı günlük 0,25 ila 0,75 mg'dır. Deksametazonun glukokortikoid replasman tedavisi olarak uzun etki süresi, doz titrasyonu için sınırlı esneklik ve değişken bireyler arası metabolizma gibi birçok sınırlaması vardır ve bu da aşırı tedavi için daha yüksek potansiyele yol açar.

Değiştirilmiş salınımlı hidrokortizon formülasyonları (Dual salınımlı hidrokortizon) Dünyanın bazı bölgelerinde ticari olarak mevcuttur şu an için ülkemizde mevcut değildir. Temin edilebilirse değiştirilmiş salınımlı hidrokortizon, ani salınımlı hidrokortizona makul bir alternatiftir. Günde bir kez alınan çift salınımlı hidrokortizon tableti Avrupa Birliği'nde kullanım için yetkilendirilmiştir. Bu formülasyon, ani salınımlı bir kaplamayı uzatılmış salınımlı bir çekirdekle birleştirir ve günde üç kez alınan hidrokortizondan daha fizyolojik bir serum kortizol profili sağlar. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, değiştirilmiş salınımlı hidrokortizonun geleneksel tedaviye kıyasla metabolik faydalar (örneğin, daha düşük vücut ağırlığı ve kan basıncı) sağlama potansiyelini desteklemektedir.

Klinik değerlendirme sırasında kan basıncı, kalp hızı ve vücut ağırlığının ölçülmesi ve iştah, enerji, gündüz uyku hali, mide bulantısı, konsantrasyon yeteneği değerlendirilir.

Yetersiz tedavi düşündüren belirti ve bulgular arasında uyuşukluk, güçsüzlük, düşük kan basıncı, mide bulantısı, kilo kaybı ve iştahsızlık bulunur.

Aşırı tedavi düşündüren belirti ve bulgular arasında vücut ağırlığı ve kan basıncı artışı, bozulmuş uyku, ödem, yüzde pletore gibi Cushingoid görünüm yer alır.

Mineralokortikoid Tedavi

Primer adrenal yetmezliği olan hastalarda, mineralokortikoid eksikliğini hem klinik hem de aldosteron ve PRA seviyelerinin ölçülmesi yoluyla değerlendirilir. Normal değer aralığının üst sınırının üzerinde bir PRA ile düşük bir aldosteron seviyesi mineralokortikoid eksikliğini doğrular.

Başlangıç dozu: Fludrokortizon tabletleri 0.1 mg'dır. Mineralokortikoid eksikliği doğrulanmış hastalar için günlük 0,05-0,2 mg fludrokortizon önerilmektedir. Bu aralıktaki fark glukokortikoidlerin değişken mineralokortikoid aktivitesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastaların fludrokortizon tedavisi sırasında diyette sodyum alımlarını kısıtlamalarına gerek **yoktur.** Hidrokortizon alan kişiler için 0.05 mg/gün fludrokortizon başlangıç dozu önerilmektedir. Hidrokortizonun bir miktar mineralokortikoid aktivitesi vardır. Daha sonra doz, PRA dahil olmak üzere hem klinik hem de biyokimyasal değerlendirmelere göre titre edilir. Nadir hastalarda, mineralokortikoid replasmanı için sadece hidrokortizon yeterlidir. Bu

hastalar haftada iki kez 0,05 mg kadar düşük fludrokortizon dozlarıyla mineralokortikoid aşırı tedavisinin belirtilerini (örneğin, hipertansiyon, hipokalemi) geliştirebilir. **Prednizolon ve deksametazon alan kişilerde** günde 0,1 mg fludrokortizon ile başlanır. Prednizolon hidrokortizondan daha zayıf mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Deksametazonun ise hiç mineralokortikoid aktivitesi yoktur. Bu anlamda fludrokortizon ihtiyacı kullanılan glukokortikoid ilaca göre artıp azalabilmektedir.

Artmış tuz kaybı veya primer hipertansiyon için doz ayarlamalar: Fludrokortizon dozunun ve/veya diyetle alınan sodyumun, düzenli olarak yoğun egzersiz yapan, sıcak iklimlere maruz kalan veya tedavi sırasında primer hipertansiyon gelişen kişilerde ayarlanması gerekebilir.

Yoğun egzersiz veya sıcak iklimlerde doz: Artan tuz kayıpları meydana geldiğinde, hastaların mineralokortikoid eksikliği semptomlarını önlemek için diyet sodyum alımını ve/veya fludrokortizon dozunu artırmaları gerekebilir.

Hipertansiyon: Primer adrenal yetmezliği olan ve primer hipertansiyon geliştiren hastalarda, ilk yaklaşım diyetle alınan sodyum kısıtlaması ve fludrokortizon dozunun azaltılmasıdır. Primer hipertansiyon tanısından önce glukokortikoid ve mineralokortikoid aşırı tedavisinin kan basıncı yükselmesinin nedeni olarak dışlanması gereklidir.

Hipertansiyon tedavisinde öncelik ARB ve ACE inhibitörleridir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri diğer bir seçenek olabilir.

İzlem: Mineralokortikoid eksikliği olan hastalarda, mineralokortikoid yerine koyma tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek için hem klinik hem de biyokimyasal değerlendirmeler gereklidir. Bu değerlendirmeler, tedavi başlangıcında veya doz ayarlamalarında en az bir ila üç ayda bir ve düzenli yerine koyma rejimlerindeki bireylerde en az yılda bir yapılır.

Klinik değerlendirme: Klinik izleme, yorgunluk, baş dönmesi, mide bulantısı, kas krampları ve tuz isteği semptomları hakkında sorgulamaları içerir. Rutin izleme ayrıca postural hipotansiyonu değerlendirmesi yapılmalıdır. Hipertansiyon ve ödem, aşırı mineralokortikoid replasmanının belirtileridir.

Biyokimyasal değerlendirme: Biyokimyasal izleme, serum sodyum, potasyum ve kreatinin konsantrasyonlarının ve PRA'nın ölçülmesini içerir. Fludrokortizon dozu için hedef PRA'yı üst normal değer aralığında tutmaktır. PRA yerine doğrudan renin konsantrasyonu (DRK) ölçülürse, normal değer değer aralığında veya hafifçe yüksek bir DRK'yı hedeflemek mantıklıdır.

DHEA Tedavisi

Adrenal yetmezliğin çoğu formunda DHEA'nın serum konsantrasyonları son derece düşüktür. Çünkü adrenal korteks DHEA ve DHEAS dahil olmak üzere adrenal androjenlerin birincil kaynağıdır. Erkeklerde androjen replasman tedavisi gereksizdir. Adrenal yetmezliği olan bazı kadın hastalarda androjen yerine koyma tedavisi ruh hali, yaşam kalitesi veya libido için faydalı olabilir.

Doz: Tabletleri 25 mg'dır. Doz genellikle sabahları günde bir kez 25 ila 50 mg DHEA ile başlanır ve dozu serum DHEAS konsantrasyonuna, klinik yanıta ve yan etkilerin ortaya çıkmasına göre ayarlanır. DHEA'nın tedavi etkinliğinin ortaya çıkması aylar alabilir.

Klinik faydanın değerlendirilmesi: Klinik fayda ortalama altı aylık tedaviyle belirgin hale gelmelidir. Altı aylık tedaviden sonra belirgin ve kalıcı bir klinik fayda görülmezse, DHEA tedavisi kesilir. Klinik fayda elde edilir ancak androjenik yan etkiler ortaya çıkarsa, DHEA dozu azaltılmalıdır. DHEA'nın yarı ömrü uzundur ve günlük dozlar ile yan etkiler ortaya çıkıyorsa iki veya üç günde bir alınabilir. Kadınlarda DHEA tedavisinin yaygın androjenik yan etkileri arasında yağlı cilt, hirsutizm, akne ve terleme ve vücut kokusunda artış bulunur.

Biyokimyasal izleme: Tedavi sırasında serum DHEAS konsantrasyonlarını sabah, DHEA uygulamasından önce ölçüyoruz ve normal değer aralığının ortasında bir değeri hedeflenir.

8.8.3 Glukokortikoid Doz Ayarlaması Gerektiren Durumlar

Kortizol salgılanması normalde hastalık ve cerrahi gibi fizyolojik stres faktörleriyle artar. Adrenal yetmezliği olan hastalarda, bu gibi durumlarda adrenal krizini önlemek için glukokortikoid dozlarında geçici artışlar gerekir. Glukokortikoid doz artışları genellikle psikolojik stres (örneğin, anksiyete veya depresyon) veya orta düzeyde egzersiz için gerekli **değildir**.

Ramazanda Tedavi

Ramazan ayında hem oral sıvı ve ilaç alımının kısıtlanması hem de oruç tutmanın neden olduğu fizyolojik stres nedeniyle adrenal yetmezlikli hastaların oruç tutmaları genellikle önerilmez. Kısa etkili glukokortikoid ilaç rejiminde (örneğin, hidrokortizon) olup oruç tutmakta ısrar eden hastalar, Ramazan ayı öncesinde günde bir kez 5 mg prednizolona tedavisine geçirilmelidir. Oruç sırasında, prednizolon dozu oruca başlamadan hemen önce alınır (örneğin, sahur). Bu strateji, hipoglisemi veya akut kortizol eksikliği riskini ortadan kaldırır.

Tüm hastalara yeterli hidrasyon, oruçlarını acilen ne zaman sonlandırmaları gerektiği ve acil glukokortikoid enjeksiyonu ne zaman yapmaları gerektiği konusunda danışmanlık verilmelidir. Primer adrenal yetmezliği olan hastalar, oruca başlamadan önce günde bir kez alınan fludrokortizon dozuna devam etmelidir.

Gebelik Sırasında Tedavi

Glukokortikoid tedavi: Gebelerde glukokortikoid yerine koyma tedavisi için hidrokortizon tercih edilir. Hidrokortizon kısa etkilidir, enzimatik aktivasyon gerektirmez ve plasental enzimler tarafından metabolize edilir. Dolayısıyla hidrokortizon gelişmekte olan fetüs için en düşük glukokortikoid maruziyet riskiyle, en öngörülebilir dozajı sağlar. Diğer ajanları kullanan ve gebe kalmayı düşünen adrenal yetmezliği olan bireylerde gebe kalmadan önce hidrokortizona geçmelerini ve uygun bir dozaj rejimine ulaşmaları önerilir.

1. ve 2. Trimester: Bu dönemde hastanın olağan glukokortikoid yerine koyma tedavi dozuna devam edilir ve her trimesterde en az bir kez doz ayarı kontrol edilir. Gebelerde belirgin kilo kaybından ziyade beklenen kilo alımına ulaşılamaması yetersiz tedavi belirtisidir. Şiddetli

yorgunluk ve postural hipotansiyon da yetersiz tedaviyi gösterirken, hipertansiyon ve hiperglisemi özellikle erken gebelikte aşırı tedaviyi gösterebilir.

Gebeliğin son dönemleri (3. trimester): 3. trimesterde, hastaların çoğu hidrokortizon dozunda yaklaşık %20 ila %40 oranında bir artışa ihtiyaç duyar (örneğin, günde 2,5 ila 10 mg). Bu ayarlama, 20 ila 24. gebelik haftalarında ampirik olarak veya klinik gidişata göre ihtiyaç duyulduğunda yapılabilir.

Şiddetli bulantı ve kusma: İlk trimesterde şiddetli bulantı ve kusması olan ve oral ilaçları tolere edemeyen hastalarda, fizyolojik dozların biraz üzerindeki bir dozda (örneğin, günlük 1 mg) IM deksametazon kullanılabilir. Deksametazon, inatçı kusmalar için saklanmalı ve mümkünse kısa süreli kullanılmalıdır. Plesantal geçişi olduğu için fetüste aşırı glukokortikoid maruziyetine yol açabilir.

Mineralokortikoid tedavisi: Mineralokortikoid tedavisi için doz ayarlamaları genellikle gebelik sırasında gerekli değildir, ancak serum elektrolitleri ve hacim azalması belirtileri açısından her vizitte izlenmelidir.

Doğumda Tedavi

Doğum başlangıcında, büyük cerrahi stres dozunda olduğu gibi glukokortikoid tedavisi uygulanmalıdır. Bu doğumun başlangıcında uygulanan 100 mg hidrokortizon ve ardından her altı ila sekiz saatte bir kez bölünmüş dozlarda uygulanan günlük 150 ila 200 mg'dan oluşur (örneğin, 50 mg/6 saat). Komplikasyonsuz doğumdan sonra, hidrokortizon dozu 1-2 gün boyunca hastanın doğum öncesi dozunun iki katına düşürülebilir ve ardından takip eden 1-2 gün boyunca hastanın gebelik öncesi dozuna dönülebilir.

Eğer doğru bir şekilde tanınır ve tedavi edilirse, adrenal yetmezlik nadiren komplikasyona neden olur. Ameliyatlar ve doğum sırasında steroid doz ayarlanması ile ilgili özet yaklaşımı Tablo 8.5'te bulabilirsiniz.

Tablo 8.5 Erişkinde primer adrenal yetmezlikte peri- ve postoperatif steroid dozları

Cerrahi işlem	İşlem sırasında steroid dozu	Ameliyat sonrası steroid dozu
Anestezi altında (genel veya lokal) eklem redüksiyonu, endoskopi, IVF (yumurta ekstraksiyonu dahil)	• İndüksiyonda 100 mg hidrokortizon IV, hemen sonrasında 200 mg/gün devamlı hidrokortizon infüzyonu • Alternatif olarak hidrokortizon 50 mg IM 6 saatte bir.	• Hidrokortizon 200 mg/24 saat sürekli infüzyon (oral alıma kadar). • Alternatif olarak hidrokortizon 50 mg IM/6 saat • İyileşme komplikasyonsuz olarak gelişti ise cerrahi öncesindeki oral glukokortikoid dozuna geçin, Aksi takdirde, bir haftaya kadar çift oral doz hidrokortizona devam edin.
Laksatif/enema gerektiren invaziv bağırsak işlemleri	• Klinik gözetim altında bağırsak hazırlığı yapın. • Hazırlık aşamasında özellikle fludrokortizon veya vazopressin kullanan hastalarda IV sıvı tedavisi ve parenteral glukortikoid (Hidrokortizon 50 mg IM/ IV 6 saatte bir) açısından değerlendirin. • Ayaktan izlenebilecek hastalara, işlemden bir gün önce oral glukokortikoid dozlarının artırılması önerilir. (Hidrokortizon kullanan hastalarda günlük toplam doz 80 mg olacak şekilde (4x20 mg)) • Prosedür başlangıcında Hidrokortizon 100 mg IV/IM yapın.	• 24 saat boyunca çift oral doz hidrokortizona devam ettirin
Normal doğum eylemi	• Doğum eylemi 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.	

Akut Hastalık Durumlarında Tedavi

Hafif hastalık: Ateşle seyreden üst solunum yolu enfeksiyonları gibi hafif hastalıklar sırasında hastalar glukokortikoid dozlarını üç gün boyunca normal günlük dozun 2-3 katına çıkarmalıdır. Bu artışlar tedavi eden klinisyene danışmadan yapılabilir. Ateş olmadığında hafif semptomlar (örneğin, burun tıkanıklığı) için glukokortikoid dozunda artış gerekli **değildir.** Bu aralığın daha yüksek ucundaki dozlar (yani, normal dozun üç katı) >39 ^{0}C ateş veya sürekli mide bulantısı durumunda endikedir. Kusma meydana gelirse, özellikle de oral glukokortikoidin emilimini engelliyorsa, hasta enjekte edilebilir glukokortikoid tedavisine geçirilmeli ve derhal acil bakıma alınmalıdır.

Kalıcı hastalık: Adrenal yetmezliği olan hastalarda hastalık süreci uzar veya semptomlar ilk üç gün içinde kötüleşirse ya da dördüncü günde hasta, kortizol yetersizliği belirtileri yaşamadan olağan idame dozuna geri dönemiyorsa, mutlaka tedavi eden hekimle iletişime geçmelidir. Kalıcı ateş ya da kötüleşen semptomların varlığında hastanın yüz yüze değerlendirilmesi gereklidir. Bu hasta grubunda hastaneye yatış eşiği düşük tutulmalı; özellikle gastrointestinal semptomlar nedeniyle ağızdan ilaç alamayan bireyler, enjeksiyon yoluyla glukokortikoid tedavisini uygulama konusunda bilgilendirilmeli ve acil tıbbi yardım almaları gerektiği vurgulanmalıdır.

Orta şiddette hastalık: Hastaneye yatmayı gerektiren ancak yoğun bakım gerektirmeyen orta şiddette hastalığı olan hastalar (örn. toplum kökenli pnömoni) için, bölünmüş dozlarda (örn. her 8 ila 12 saatte bir 25 mg) günde 50 ila 75 mg hidrokortizon uygulanır. Hasta uyanıksa ve oral ilaçları tolere edebiliyorsa bu oral yoldan verilebilir.

Kritik hastalık (büyük travma, yoğun bakım gerektiren hastalık): Kritik hastalık sırasında, hidrokortizon 100 mg IV veya IM ve izotonik infüzyonu hemen uygulanmalıdır. Bunu, sürekli infüzyon veya her altı saatte bir 50 mg IV olarak verilen günlük 200 mg hidrokortizon ve sürekli izotonik sıvı uygulaması izlemelidir. Klinik durum iyileştikçe hidrokortizon dozu azaltılır.

Ameliyatlarda Tedavi

Ameliyat sırasında glukokortikoid dozajı öncelikle cerrahi prosedürün niteliğine bağlıdır.

Küçük cerrahi stres: Herni tamiri gibi küçük cerrahi prosedürler için hastalara, yalnızca yakın takip ile ameliyat günü günde 25 mg hidrokortizon (veya eşdeğeri) ek bir doz verilmeli, komplikasyon olmaması durumunda eski doza dönülmelidir.

Orta düzeyde cerrahi stres: Orta düzeyde cerrahi stres için (örneğin kolesistektomi, eklem protezi), hastalara ameliyat günü ve ameliyattan sonraki ilk gün günde 50 ila 75 mg hidrokortizon verilmelidir. Klinik seyir komplikasyonsuzsa, uygun şekilde oral veya IV formülasyonlarla ikinci postoperatif günde olağan doza devam edilebilir.

Büyük cerrahi stres: Büyük cerrahi işlemler (örneğin, kardiyak bypass) için hastalara işlemden önce IV olarak uygulanan 100 mg hidrokortizon ve ardından 150 ila 200 mg hidrokortizona eşdeğer toplam günlük doz verilmelidir. Bu perioperatif olarak 2-3 gün boyunca bölünmüş dozlar halinde (örneğin, 6-8 saatte bir IV olarak 50 mg) uygulanmalıdır. Ameliyat

sonrası süreç komplikasyonsuzsa, ameliyat sonrası 3. veya 4. günde olağan bakım dozuna hızlı bir azaltma (örneğin, günlük dozda %50 azalma) başlatılabilir.

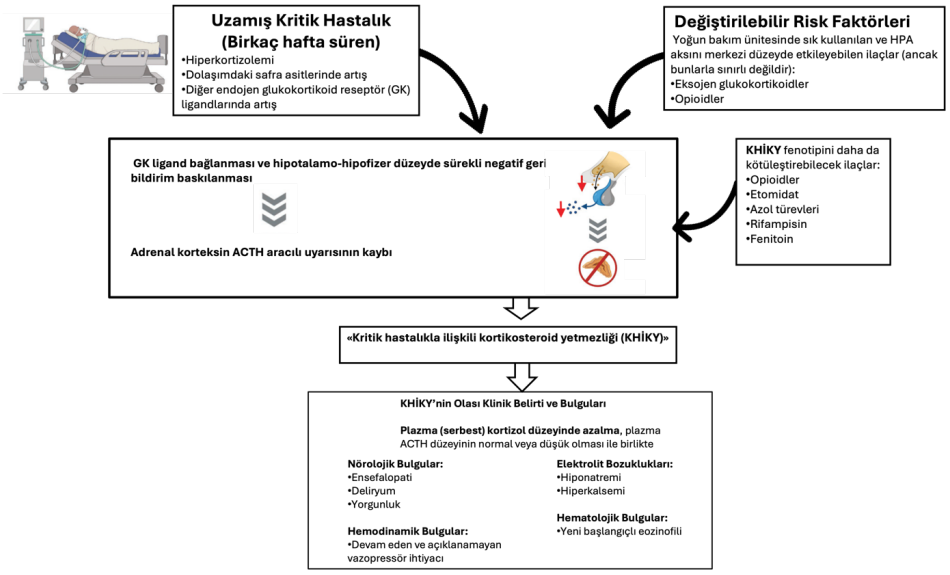
Ameliyat sonrası komplikasyonlar: Ameliyat sonrası komplikasyon gelişirse, glukokortikoid doz azaltımının yönetimi komplikasyonun şiddetine bağlıdır.

Bağırsak hazırlığı gerektiren girişimlerde: Ayaktan izlenen hastalara, işlemden bir gün önce glukokortikoid dozlarının artırılması önerilir. Hidrokortizon kullanan hastalarda günlük toplam doz 80 mg olacak şekilde (4x20 mg), prednizolon kullanan hastalarda ise 10 mg sabah ve 10 mg akşam olmak üzere ikiye bölünmüş doz önerilir. İşlemden hemen önce,100mg hidrokortizon im/iv uygulanır. İşlem sonrası dönemde, glukokortikoid dozu 24 saat boyunca iki katına çıkarılmalı, prednizolon kullanılıyorsa bu doz 10 mg/gün şeklinde düzenlenmelidir. Bazı hastalarda daha düşük doz artışları yeterli olabilir; bu nedenle klinik duruma göre bireyselleştirilmiş yaklaşım tercih edilmelidir.

Çok küçük prosedürlerde (örn. diş çekimi): İşlem öncesi önce başlayarak 24 saat boyunca alınan oral dozun iki katı glukokortikoid önerilmelidir.

8.9 Yoğun Bakım Hastalarında Adrenal Yetmezlik Değerlendirmesi

Yoğun bakım hastalarında adrenal yetmezlik tanısı klinik pratikte karmaşık bir süreçtir. Kritik hastalıklarda, stres yanıtı ile tetiklenen karmaşık mekanizmalar nedeniyle HPA aksının değerlendirilmesi güçleşmektedir. Özellikle önceden tanısı olmayan primer veya sekonder adrenal yetmezlik hastaları kritik hastalık döneminde klinik olarak belirgin hale gelip tanı alabilir. Buna karşılık, önceden HPA aksı sağlam olan bir hastada yeni kazanılmış adrenal yetmezlik nedenleri (hipofizer apopleksi, adrenal bez içine kanama veya adrenal iskemi) ya da kortizol sentezini inhibe eden ilaçlara maruziyet (mifepriston, ketokonazol, etomidat, glukokortikoid kullanımı) ile adrenal yetmezlik gelişebilir. Bu durumlarda mutlak adrenal yetmezlik söz konusu olmayabilir; ancak stres ile başa çıkabilecek yeterli kortizol yanıtının olmaması görece adrenal yetmezliğe yol açabilir. Adrenal krizden şüphenildiğinde uygun tedaviye acilen başlanmalıdır (Şekil 8.4).



Şekil 8.4. KHİKY'nin patofizyolojisine ve olası belirti ve bulgularına şematik genel bakış

8.10 Kritik Hastalık İle İlişkili Kortikosteroid Yetmezliği (KHİKY)

Tanım

Kritik hastalıklarda stres tepkisinin hayati bir parçası olan artan sistemik kortizol ihtiyacı söz konusudur.

Bu durum; septik şok, akut solunum sıkıntısı sendromu, kardiyak arrest, travma, yanıklar, toplum kökenli pnömoni ve büyük cerrahi müdahaleler gibi akut klinik tablolarla ilişkilidir. Son yıllarda "kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetmezliği" kavramının yerine, "uzun süreli kritik hastalığı olan hastalarda gelişen merkezi adrenal yetmezlik durumu" ifadesi önerilmektedir. Gerçekten de, haftalarca yoğun hayati organ desteğine ihtiyaç duyan hastalarda merkezi adrenal yetmezlik gelişme riski artmaktadır. Bu süreçte, dolaşımdaki kortizol bağlayıcı proteinlerin azalması ile birlikte hepatik ve renal kortizol metabolizmasının baskılanması, sistemik glukokortikoid düzeylerinde kalıcı bir artışa yol açar. Bu artış, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks üzerinde negatif geri bildirim baskısı oluşturarak ACTH salgısını inhibe eder. Ek olarak, safra asitleri ve opioid gibi bazı ilaçların yüksek düzeyleri de ACTH salınımını daha da baskılayabilir. Sonuçta, ACTH aracılı trofik uyarıdan yoksun kalan adrenal korteks zamanla yapısal ve fonksiyonel olarak bozulur ve bu durum yetersiz kortizol üretimine neden olabilir (Şekil 8.4)

KHİKY Uzun Süreli Kritik Hastalığı Olan Bir Hastada Nasıl Teşhis Edilir?

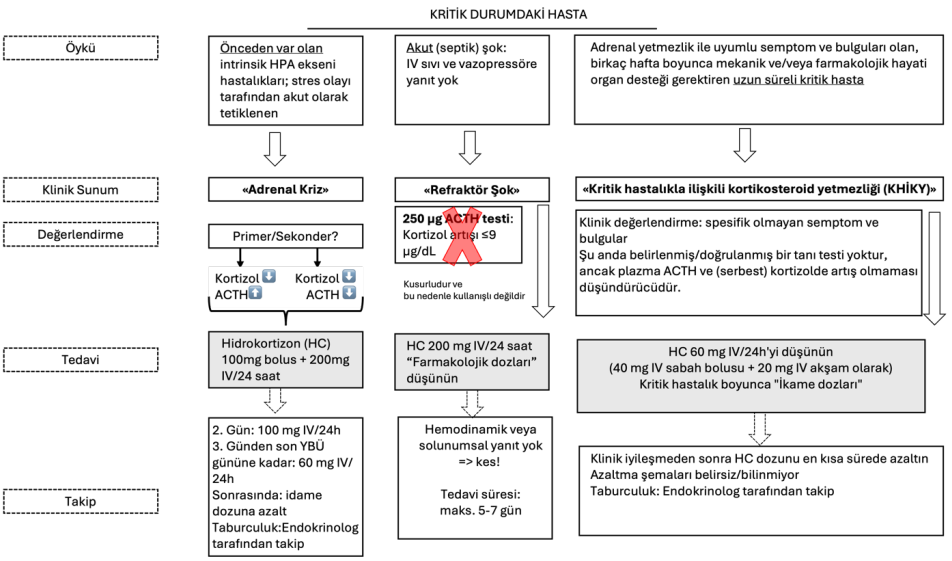
Uzun süreli kritik hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde ≥4 hafta süreyle izlenen hastalar, edinilmiş santral adrenal yetmezlik veya KHİKY açısından risk altında kabul edilmelidir.

Uzamış hastalık sürecine ek olarak, hastanın uzun süreli mekanik ventilasyon desteği veya farmakolojik ajanlar ile tedavi alıyor olması; özellikle kolestaz gibi kritik hastalığa özgü karaciğer fonksiyon bozuklukları ve erken dönemde kullanılan glukokortikoid ile opioidlerin HPA aksını merkezi düzeyde inhibe edici etkileri, KHİKY gelişme olasılığını artırmaktadır (Şekil 8.5).

Ne yazık ki, KHİKY'nin belirti ve bulguları bu hastalığa özgül değildir. Genellikle vazopressör ilaç gereksinimi devam eden ve uzun süreli kritik hastalık nedeniyle yatan bir hasta KHİKY için uygun hasta fenotipi olarak kabul edilir (Şekil 8.5). Şu anda belirlenmiş/doğrulanmış bir tanı testi yoktur.

Uzun süredir Kritik Hastalığı Olan Bir Hastada KHİYK Kuşkusunda Tedavi ve Prognoz

Adrenal yetmezlik ile uyumlu belirti ve bulguları olan, birkaç hafta boyunca mekanik ve/veya farmakolojik hayati organ desteği alan bir hastada KHİKY düşünüldüğünde tedavi (Şekil 8.5)'te özetlenmiştir. Bu konuda yapılan iki takip çalışmasının sonuçları, KHİYK'nin sağ kalan hasta gruplarında genel iyileşme sonrasında muhtemelen geri döndürülebilir olduğunu göstermiştir. Bu nedenle altta yatan rezidüel bir patolojinin doğru teşhisi ve yönetimi için bir konsültan endokrinolog tarafından takip planlanması akıllıca olabilir.



Şekil 8.5. Şüpheli adrenal kriz, refrakter septik şok ve kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetmezliği için tanısal yaklaşım ve steroid tedavisi

TEMD Önerileri

- Adrenal yetmezlik 90-280/milyon olguda bir görülmektedir. Sekonder adrenal yetmezlik primer adrenal yetmezlikten sık görülmektedir. Bu formun en sık nedeni de ekzojen glukokortikoid kullanımı sonrası gelişen adrenal yetmezliktir.
- Adrenal yetmezliğin belirti ve bulguları, adrenal fonksiyon kaybının hızına ve boyutuna, mineralokortikoid üretiminin korunup korunmadığına ve stresin derecesine bağlıdır.
- Kronik primer adrenal yetmezlikte en sık neden otoimmünitedir. Ancak Tüberküloz, HIV ve CMV enfeksiyonu sıklığı giderek artmaktadır.
- Adrenal yetmezlik tanısı için klinik şüphe gereklidir. Şok tablosunda (Hipotansiyon ve taşikardi) başvuran her hastada adrenal kriz ihtimali düşünülmelidir. Benzer şekilde, açıklanamayan kilo kaybı, hipoglisemi ve hiponatremisi olan her hastada adrenal yetmezlik ihtimali düşünülmelidir.
- Adrenal yetmezlik tanısı için: sabah 06-09'de serum kortizol ve plazma ACTH ölçümü yapılır. Sabah serum kortizol düzeyinin ≤3 mcg/dL olması adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürür ancak tek başına tanı koydurucu değildir.
- Sabah serum kortizol değeri >3 mcg/dL fakat <18 mcg/dL ise ACTH uyarı testi yapılmalıdır.
- Normal değer aralığının üst sınırından 2 kat ve üzerinde 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 konulan hastalarda sonraki takiplerde adrenal kriz gözlenebilmektedir. Bunu engellemek için, eşlik eden hastalık/enfeksiyon, tıbbi veya diş işlemleri sırasında ilacın nasıl artırılacağına dair tavsiyeler de dahil olmak üzere adrenal yetmezliğin yönetimi konusunda aktif ve tekrarlanan hasta eğitimi gereklidir.
- Kritik hastalıkla ilişkili kostikosteroid yetmezliği (KHİKY); septik şok, akut solunum sıkıntısı sendromu, kardiyak arrest, travma, yanıklar, toplum kökenli pnömoni ve büyük cerrahi işlemler gibi akut tıbbi durumları takiben oluşabilir.
- Kritik hastalık nedeniyle uzun süreli (birkaç hafta) mekanik ve/veya farmakolojik vital organ desteğine ihtiyacı olan hastalarda adrenal yetmezlik belirti ve bulguları varsa KHİKY ihtimali düşünülmelidir.
- 20. yüzyılın ikinci yarısında glukokortikoid grubu ilaçlar günlük tedaviye girmiş olmasına rağmen, adrenal yetmezliği olan hastaların tanı ve tedavisindeki güçlükler kısmen devam etmektedir ve sıklıkla gecikmektedir, bu da adrenal krizle sonuçlanmaktadır.

Kaynaklar

1. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):4027–4036.
2. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA, editörler. Williams Textbook of Endocrinology. 15. baskı. Elsevier; 2024.
3. Lewis A, Thant AA, Aslam A, Aung PPM, Azmi S. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Clin Med (Lond). 2023 Mar;23(2):115-118. doi: 10.7861/clinmed.2023-0067.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM. 2000;93:105–111. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105.

5. Fragoso Perozo AFD, Fontes R, Lopes FP, Araújo PB, Scrank Y, Gomes DMV, Moraes AB, Vieira Neto L. Morning serum cortisol role in the adrenal insufficiency diagnosis with modern cortisol assays. J Endocrinol Invest. 2023 Oct;46(10):2115-2124. doi: 10.1007/s40618-023-02062-y.
6. Owen, K., Turner, H., & Wass, J. (Ed.). (2022). Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes (4. edition). Oxford University Press.
7. Mathara Diddhenipothage SAD, Beck KJ, Loo H, Amiyangoda GK, Pofi R, Tomlinson JW, Pal A. "A morning cortisol is the most effective clinical predictor of short synacthen test outcome": A tertiary care centre experience. Clin Endocrinol (Oxf). 2023 Aug;99(2):142-151. doi: 10.1111/cen.14934.
8. Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. Rev Endocr Metab Disord. 2021 Jun;22(2):179-204. doi: 10.1007/s11154-020-09611-3.
9. Kelestimur F, Akgün A, Günay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. J Endocrinol Invest. 1995 Dec;18(11):823-6. doi: 10.1007/BF03349827.
10. Borst GC, Michenfelder HJ, O'Brian JT. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. N Engl J Med 1982; 306:1462.
11. Gupta S, Ansari MAM, Gupta AK, Chaudhary P, Bansal LK. Current Approach for Diagnosis and Treatment of Adrenal Tuberculosis-Our Experience and Review of Literature. Surg J (N Y). 2022 Mar 3;8(1):e92-e97. doi: 10.1055/s-0042-1743523.
12. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
13. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J, Biller BM, Monson JP, Stewart PM, Lennernäs H, Skrtic S. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):473-81. doi: 10.1210/jc.2011-1926.
14. UptoDate.LK Nieman, Anthony DeSantis. Treatment of adrenal insufficiency in adults.2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-adults
15. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, Carcillo J, Christ-Crain M, Cooper MS, Marik PE, Umberto Meduri G, Olsen KM, Rodgers SC, Russell JA, Van den Berghe G. 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. Crit Care Med. 2017 Dec;45(12):2078-2088. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737.
16. Téblick A, Gunst J, Van den Berghe G. Critical Illness-induced Corticosteroid Insufficiency: What It Is Not and What It Could Be. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):2057-2064. doi: 10.1210/clinem/dgac201.
17. Coiffard B, Diallo AB, Culver A, et al. Circadian rhythm disruption and sepsis in severe trauma patients. Shock 2019;52(1):29-36.
18. Peeters B, Meersseman P, Vander Perre S, et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. Intensive Care Med. 2018;44(10):1720-1729.
19. Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Wouters PJ, Hermans G, Van den Berghe G. Persisting neuroendocrine abnormalities and their association with physical impairment 5 years after critical illness. Crit Care. 2021;25(1):430.

Bölüm
9

Glukokortikoid Kullanan Hastanın Yönetimi

9.1 Glukokortikoid İlaçlar ve Eşdeğer Dozları

Glukokortikoid (GK) preperatların fizyolojik dozlarda replasmanı, adrenal ve hipofiz bez patolojilerine bağlı kortizol yetmezliği durumunda, hayati önem taşımaktadır. Bunun dışında GK'lerin antiinflamatuvar ve immünsupresif etkilerinin olması, sistemik hastalıklarda (hematolojik, neoplastik, inflamatuvar hastalıklar, romatolojik, solunumsal, dermatolojik, alerjik, otoimmün, vb.) yaygın kullanımına olanak sağlamaktadır. Farklı uzmanlık alanlarının tedavilerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş, farklı veriliş yolları ve formulasyonlara sahip birçok GK preperatı bulunmaktadır. GK formlarının eşdeğerlikleri, etki süreleri, antiinflamatuvar ve mineralokortikoid aktiviteleri Tablo 9.1'de gösterilmiştir.

Tablo 9.1. Glukokortikoid preperatların karşılaştırılması.

	Eşdeğer doz (mg)	Görece Antiinflamatuvar 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

9.2 Glukokortikoidlerin Yan Etkileri

GK tedavi ile antiinflamatuar etki elde etmek için lenfositlerdeki glukokortikoid reseptörünün (GR) aktive edilmesi amaçlanır. Ancak GR'leri vücutta sadece lenfositlerde bulunmazlar aynı zamanda deri, kas, kemik, damar, hipofiz ve beyin hücreleri de dahil olmak üzere her türlü hücrede bulunurlar. Herhangi bir nedenle başlanan GK tedavi, doğal olarak GR'leri uyaracak ve bu da glukokortikoid ilişkili olası yan etkilerin gelişimine yol açacaktır (Tablo 9.2).

Tablo 9.2. 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
Hirsutizm	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	Erektil disfonksiyon
Prematur ateroskleroz	Motor huzursuzluk-hareket bozukluğu	Menstrüel düzensizlik
Aritmiler, venöz tromboemboli Serum lipoproteinleri değişiklikleri	Mani/psikoz	Çocuklarda büyüme geriliği
	Psödotümör serebri	

9.3 Glukokortikoid Kullanımı ile İlişkili Cushing Sendromu

GK tedaviyle ilişkili yan etkiler endojen hiperkortizolemi kliniğine benzerlik göstermesi nedeniyle, iyatrojenik Cushing sendromu (CS) olarak adlandırılır. İyatrojenik CS, hiperkortizolizm kliniğinin en yaygın görülen formudur. Hiperkortizolemi ayırıcı tanısında mutlaka ekzojen GK kullanımının sorgulanması ve dışlanması gerekir.

İyatrojenik CS, ekzojen GK'lerin suprafizyolojik dozlarına uzun süre maruz kalınması sonucu gelişir. Sendromun şiddeti, tedavinin dozuna, süresine ve bireysel duyarlılığa bağlıdır. Oral GK tedaviler en sık nedendir, ancak tüm GK preperatlar iyatrojenik CS'na neden olma potansiyeline sahiptir. Literatürde GK'in düşük dozlarda, kısa süreli, inhaler, intraartiküler, epidural, topikal, rektal, intranazal veya lokal uygulamalar dahil çok geniş bir yelpazede kullanımına bağlı olarak GK ilişkili yan etkilerin geliştiğine ve hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın baskılamasına neden olduğuna dair yayınları görmek mümkündür.

GK preperatları, endokrin dışı hastalıklarda kullanan klinisyenlerin konu ile ilgili farkındalıkları önemlidir. Tedavi sürecinde GK ilişkili yan etkilerin olabileceğini ve iyatrojenik CS gelişebileceği bilinmelidir. Bu nedenle, tedaviyi düzenleyen hekimin, takip ettiği hastalığı kontrol altında tutacak uygun GK preperatını, yeterli etkin en düşük dozda ve sürede kullanmayı hedeflemesi ideal yaklaşımdır. Ayrıca GK tedavi başlanan hasta olası sağlık problemleri hakkında bilgilendirilmelidir.

9.4 Glukokortikoidle İlişkili Adrenal Yetmezlik

Endojen kortizol üretiminin 9-10 mg/gün kadar olduğu tahmin edilmektedir. Fizyolojik günlük doz eşdeğeri: 15-25 mg hidrokortizon, 4-6 mg prednizon veya prednizolon, 3-5 mg metilprednizolon, 0,25-0,5 mg deksametazon olarak kabul edilmektedir ve belirtilen dozlar biyoyararlanım tahminine dayanmaktadır. Bu dozların üzerinde kullanım 'suprafizyolojikdir'.

Suprafizyolojik dozlarda ekzojen GK kullanımı hiperkortizolizme özgü semptomların oluşması yanında, CRH/ACTH ekspresyonunun azalmasına ve adrenal korteksin atrofiye uğramasına neden olmakta, sonuçta adrenal bezlerden bazal ve stres durumunda kortizol salınımında yetersizliğe yol açmaktadır. Bu klinik durum 'sekonder/tersiyer adrenal yetmezlik' olarak tanımlanmaktadır. Ekzojen GK kullanımında adrenal kortizol ve androjen salınımı baskılanır ancak renin-angiotensin sistemi ile düzenlenen aldosteron salınımı korunmaktadır.

GK tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin ortaya çıkması ve HPA aksın etkilenme derecesi birçok faktöre bağlıdır ve bireyler arasında değişkenlik gösterir. Kullanılan GK preperatın tipi, farmakokinetiği, GK reseptörüne ve plazma proteinlerine bağlanma afinitesi, biyolojik gücü, emilim hızı, kullanım yolu, dozu, süresi ve hatta alındığı saat önemlidir. Diğer taraftan hastanın yaşı, cinsiyeti, beden kitle indeksi, karaciğer ve renal fonksiyonları, ek olarak aldığı medikal tedaviler (ritonavir, medroksiprogesteron asetat, 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.

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. Aynı zamanda, GK tedavide HPA aksı baskılayan minimal dozun ve sürenin ne kadar olduğu konusunda da kesin fikir birliği yoktur. Ancak genel kabul gören yaklaşım; 15-25 mg hidrokortizon, 4-6 mg prednizon veya prednizolon, 3-5 mg metilprednizolon, 0,25-0,5 mg deksametazonun üzerindeki dozların 3 haftadan fazla kullanımının HPA aksını baskıladığı, adrenal atrofi ve sonrasında sekonder/tersiyer adrenal yetmezlik geliştiği yönünde iken, 3 haftadan kısa süreli kullanımların dozdan bağımsız olarak HPA aksını baskılama ihtimalinin oldukça düşük olduğudur.

Oral GK tedaviler dışında birçok GK formunun kullanımı mevcut olmakla birlikte, bu preperatların HPA aks üzerine etkisini ön gördürecek doz ve süre bilgileri halen yetersizdir. Ancak oral GK tedaviler dışında; herhangi bir GK preperat kullanım öyküsü ile birlikte adrenal yetmezlik belirti ve semptomları olanların, birden fazla GK formülasyonunu aynı anda kullananların, yüksek dozda inhaler veya topikal GK kullananların, 1 yıldan fazla inhaler veya

topikal GK kullanım öyküsü olanların, son 2 ayda eklem içi GK enjeksiyonu uygulananların veya güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi görenlerin GK ilişkili adrenal yetmezlik açısından dikkatli klinik izlemi önerilmektedir.

GK kullanımına bağlı adrenal yetmezlik gelişme riskine ilişkin veriler, semptom ve klinik bulgulara göre değil, genellikle GK kullanan popülasyonlarda yapılan yüksek veya düşük doz sinakten test ile doğrulanmış biyokimyasal verilere dayanmaktadır. Yapılmış bir meta-analizde; GK kullanımının intra-artiküler, oral veya nazal yolla olmasına göre adrenal yetmezlik görülme sıklığı, sırasıyla %52.2, %48.7, %4.2 olarak bildirilmektedir. Biyokimyasal yetersiz kortizol yanıtı olan tüm hastalarda adrenal yetmezlik semptom ve bulguları gözlenmeyebilmektedir. Yine bir meta-analizde, GK kullanımı olan 521 hastanın 98'inde adrenal yetmezliğin biyokimyasal kanıtı bulunurken, bu hastaların 10'unun (yaklaşık %10) semptomatik seyrettiği bildirilmektedir. Hastaların 88'inde (%90) herhangi bir yetmezlik semptomunun olmaması, biyokimyasal bulgularla klinik durumun pozitif korelasyon göstermediğini ortaya koymaktadır.

'GK çekilme sendromu'; suprafizyolojik dozlarda GK kullanımı sonrası, doz azaltılması sırasında adrenal yetersizliği düşündüren klinik belirtilerin görülmesidir. Genel bitkinlik, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, iştahsızlık, kas ve eklem ağrıları, uyku bozuklukları, duygu durum değişikleri ile karşımıza çıkabilmektedir. Fizik muayenede; Cushingoid görünüme ait bulgular ve yüksek doz GK kullanımı nedeniyle hipertansiyon sık karşılaşılan bir bulgudur. Biyokimyasal olarak; baskılanmış kortizol ve ACTH düzeyleri, hiperglisemi tespit edilebilir. Cushingoid fenotipe rağmen adrenal yetmezlik kliniğinden şüphelenilen durumlarda, hastanın ilaç öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır. Hastanın GK içeriğini bilmediği ilaçları kullandığı veya kullanılmış olabileceği (depo GK enjeksiyonları, jinekolojik hormonal tedaviler, onkolojik tedavi protokolleri, acil servis girişimleri, vb.) akla gelmelidir.

GK çekilme sendromunun patofizyolojisi multifaktöryeldir. Suprafizyolojik GK ilişkili HPA aksının kronik supresyonuna bağlı ACTH/CRH salınımının azalması, santral noradrenerjik/dopaminerjik sistemin baskılanması, POMC ilişkili peptidlerin azalması ve GK'in kesilmesine bağlı sistemik sitokinlerin (IL6, PGE2, PGI2) dolaşımda ani yükselmesi semptomlardan sorumlu tutulmaktadır. Çok uzun süre GK tedavi almış hastalar, 'kronik ACTH yetmezliği' gibi izlenmeli, araya giren stres durumunda (enfeksiyon, cerrahi, vs) ek steroid desteği verilmelidir. Takip ve tedavi yönetimi bireyselleştirilmelidir.

9.5 Uzun Süre Glukokortikoid Kullananlarda Kesilme Protokolleri

GK tedaviyi kesme kararı verirken; adrenal yetmezlik durumu ve steroid çekilme sendromu gibi nedenler klinisyende kaygı yaratan durumlardır. Takipte GK dozunun ne miktarda ve sürede indirileceğine bağlı olarak süreç haftalar, aylar alabilir. Önceki çalışmalar GK tedavi kesildikten sonra adrenal yetersizliğin biyokimyasal verilerinin 2-4 yıla kadar sürebileceğini göstermiştir. HPA aks baskısının hangi dozda ve ne sürede kalkacağı, tekrar ne zaman fonksiyonel olacağı öngörülemeyebilir. Bu nedenle ilacın kesilme sürecinde HPA aksı düzelene kadar uygun dozda replasman tedavisi devam etmelidir. GK tedavisinin fizyolojik dozlara inilmesinden sonra, dört yıldan daha uzun süren HPA baskılanmalarında düzelmenin mümkün olmayacağı kabul edilmektedir ve replasman tedavisine sürekli devam edilmesi gerekmektedir.

Endokrin dışı sebeplerden dolayı suprafizyolojik dozlarda GK kullanımı olanlarda ve iyatrojenik CS belirtileri gösterenlerde veya altta yatan hastalığın tedavisi için GK tedavi ihtiyacının devam ettiği hastalarda, HPA aksın baskılanması beklenen bir durum olduğu için adrenal yetmezlik olup olmadığının rutin olarak değerlendirilmesine gerek yoktur. Uzun süreli GK tedavi alanlarda; altta yatan hastalığın kontrolü sağlandığında, tedavi ihtiyacı azaldığında veya kalmadığında doz azaltılması denemelidir. Bu durumda daha kısa etkili ve fizyolojik dozlara yakın GK preperatları tercih edilmelidir. Hastayı takip eden hekimin GK doz azaltılması sırasında ortaya çıkabilecek 'GK çekilme sendromu' klinik bulgularını (yorgunluk, postural baş dönmesi, hipotansiyon, vs.) ve laboratuvar verilerini (hipoglisemi, hiponatremi, lenfositoz, eozinofili gibi) dikkate alması gereklidir. Tedavi kesilme sürecinin tüm aşamalarında hastanın sağlık durumu izlenmeli, iyilik hali gözetilmelidir. Ayrıca adrenal yetmezliğe işaret edebilecek belirtiler açısından hasta bilgilendirilmelidir. Hastanın bireysel takip ve yönetimi akılcı yaklaşım olacaktır.

Ekzojen sistemik GK tedavi alan hastalarda GK tedavinin kesilmesinde, optimal doz azaltımına yönelik öneri veya yaklaşımlar konusunda fikir birliği bulunmamakla birlikte; yapılmış çalışmalar, klinik takip ve meta-analiz verileri yol göstericidir. Buna göre; GK tedavi 3 haftadan daha kısa süre kullanıldıysa HPA aksında baskılanma ihtimali oldukça düşük kabul edilmekte ve ilaçların kademeli olarak kesilmesine gerek duyulmamaktadır (Tablo 9.3). Suprafizyolojik GK dozlarını kesmeyi deneyebilmek ve HPA aksın iyileşebilmesine olanak sağlamak için, mevcut GK tedavinin fizyolojik dozlara indirilmesi gereklidir. Fizyolojik GK dozlarına ulaşılıncaya kadar adrenal fonksiyon testlerin yapılması gereksizdir. GK'in azaltılması ve kesilmesi için genel kabul gören 2 yaklaşım mevcuttur. GK ilişkili adrenal yetmezlik yönetiminde fludrokortizon kullanımı önerilmemektedir.

İlk yaklaşıma göre, farmakolojik dozlarda 3 haftadan daha uzun süre kullanılan GK tedavinin kesilme planında, öncelikle mevcut GK dozunun fizyolojik dozlara indirilmesi, mümkün ise hidrokortizon veya prednizolona geçilerek azaltma işlemine devam edilmesi, deksametazon gibi uzun etkili sentetik formlar ile devam edilmemesi önerilmektedir. Hastanın klinik takip verileri uygunsa, prednizolon dozu her 2-4 haftada bir 1-5 mg azaltılarak kesilebilir. Alternatif bir öneri olarak, prednizolon 5 mg/gün'e inildiğinde, tedavi hidrokortizon 20 mg/gün'e değiştirilerek azaltma sürecine devam edilebilir. Hidrokortizon 10 mg/gün'e kadar doz kademeli olarak 4 haftada bir 2.5-5 mg inilebilir. Hidrokortizon 10 mg/gün dozunda 2-3 ay devam edilmelidir (Tablo 9.3).

Diğer GK kesilme yaklaşımında ise; mevcut GK tedavinin fizyolojik replasman dozlarına ulaşılmasından sonra, son GK doz ilaç alımından 24 saat sabah 09.00'da bakılan bazal kortizol düzeyine göre belirlenir. Sabah bakılan kortizol düzeyi 10 µg/dL (>300 nmol/L) üzerinde ise; HPA aksının baskılanmadığı varsayılmakta ve GK tedavi güvenli bir şekilde kesilebilmektedir. Sabah kortizol düzeyi 5-10 µg/dL (150 -300 nmol/L) arasında ise; fizyolojik GK dozuna devam edilmesi, sabah kortizolünün uygun bir süre sonra (1-3 ay) tekrarlanması ve iyileşme belirtileri varlığında GK tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Sabah kortizol düzeyinin 5 µg/dL (<150 nmol/L) altında ise; fizyolojik GK dozuna devam edilmesini, sabah kortizolünün birkaç ay sonra (3-6 ay) bakılmasını ve kortizol seviyesine göre tekrar değerlendirilmesi bildirilmektedir.

Tablo 9.3 Kronik glukokortikoid tedavi kesilmesinde önerilen glukokortikoid replasmanı

GK Kullanım süresi	GK kullanım dozu	Önerilen kesme rejimi
≤3 hafta	Fizyolojik prednizolon veya eşdeğeri	Önerilen herhangi bir azaltma rejimi yok, kesilebilir
≤3 hafta	Fizyolojik prednizolon veya eşdeğerinin üzerinde	Önerilen herhangi bir azaltma rejimi yok, kesilebilir
3 haftadan uzun	Prednizolon > 40 mg	Haftada bir 5-10 mg azaltılabilir*
3 haftadan uzun	Prednizolon 20-40 mg	Haftada bir 5 mg azaltılabilir*
3 haftadan uzun	Prednizolon 10-20 mg	1-4 haftada bir 2,5 mg azaltılabilir*
3 haftadan uzun	Prednizolon 5-10 mg	1-4 haftada bir 1 mg azaltılabilir*
4 haftadan uzun	Prednizolon 5 mg	4 haftada bir 1 mg azaltılabilir* veya 20 mg hidrokortizona geçilerek 4 haftada bir 2,5-5 mg azaltılması*

*Doz azaltma işlemi sırasında adrenal yetmezliğin klinik bulgularının olmaması veya adrenal yetmezlik için testler negatif olmalıdır. Klinik bulgular ortaya çıktığında tolere edilen en son doza yükseltilmeli ve GK kesilme süresi uzatılmalıdır.

HPA aksın dinamik testler ile incelenmesi, HPA aksının iyileşip iyileşmediğinin mutlaka bilinmesi gerekli olan durumlarda veya GK kesilmesine rağmen 1 yıldan uzun süren replasman ihtiyacı varlığında olası diğer hipofizer nedenleri ekarte etmek amacıyla kullanılması gerekebilir. En yaygın kullanılan test 'sinakten uyarı test' dir. Fizyolojik dozda prednizolon (4-6 mg/gün) veya eşdeğeri GK alan hastada, son steroid dozundan 24 saat sonra kısa sinakten test (intramüsküler veya intravenöz 250 µg tetracosactrin, sentetik ACTH) uygulanır, 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol ölçümü yapılır. Uyarı ile ölçülen serum kortizolü 18 µg/dL üzerinde olursa adrenal rezervi yeterlidir, GK tedavi kesilebilir. Serum kortizolü 18 µg/dL altında ise GK tedavi kesilmeden devam edilmelidir. İTT, HPA aksını değerlendirmede altın standart testtir ancak taşıdığı riskler ve sinakten testle alınan kortizol cevabıyla iyi korelasyon göstermesi nedeniyle daha az tercih edilir. HPA aksının değerlendirilmesi kullanılabilecek diğer testler, CRH ve metirapon uyarı testidir. Ancak bu testlerin ekzojen GK kullanımına bağlı HPA aks değerlendirmesinde kullanımları yaygın değildir, literatür verileri azdır.

Sabah kortizol ölçüm değerlerini yorumlarken, sonuçları çeşitli faktörlerin etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kortizol üretimi uyku-uyanıklık döngüsünden etkilenen bir hormondur. Bu nedenle, sabah serum kortizolü sirkadiyen ritmi bozulmuş bireylerde (örneğin, gece vardiyasında çalışanlar, jet lag ve şiddetli uykusuzluk) yanlış düşük ölçülebilir. Diğer taraftan, gebelikte ve oral östrojen kullanan kadınlarda görüldüğü gibi kortizol bağlayıcı globülin yüksekliği olan hastalarda serum kortizol konsantrasyonları yanlış yüksek bulunabilir. Buna karşın, hipoalbüminemik durumlarda (ileri siroz, nefrotik sendrom ve malnütrisyon gibi) ve uzun süreli kritik hastalıklarda olduğu gibi düşük albümin ve kortizol bağlayıcı globülin bulunan bireylerde serum kortizol konsantrasyonları azalabilir. Serum kortizolünün yorumlanması kortizol ölçümü için kullanılan yönteme bağlı olarak da değişim gösterebilir. Poliklonal veya monoklonal antikorların kullanıldığı immünoassayler, LC-MS yöntemleri arasında ölçüm sonuçları değişmektedir, en güvenilir ölçüm yöntemi LC-MS'dir.

GK tedavi kesilme sürecinde minör stres durumunda (hemodinamik instabilite veya uzun süreli kusma veya diyare belirtileri yokluğunda) oral GK'ler kullanılmalıdır ve mevcut GK dozun 2-3 katının alınması önerilir. Hastanın oral alımının olmaması, ağır hastalık durumu, ciddi travmalar, bilinç kaybı, orta ila büyük stres durumunda, genel veya bölgesel anestezi altındaki prosedürlerde GK'ler parenteral verilmeli, adrenal kriz gibi tedavi edilmelidir. Adrenal krizden şüpheleniliyorsa, hastaya derhal intravenöz veya intramüsküler olarak 100 mg hidrokortizon enjeksiyonu ve ardından intravenöz %0,9 salin solüsyonu (veya eşdeğeri) uygulanarak volüm desteği yapılmalıdır. Doğrulanmış adrenal krizi olan hastalar, klinik iyileşme sağlanana kadar bir endokrinoloji uzmanı tarafından 24 saatte 200 mg hidrokortizon dozunun (tercihen sürekli intravenöz infüzyonla, alternatif olarak her 6 saatte bir 50 mg hidrokortizonun intravenöz veya intramüsküler enjeksiyonuyla) alması sağlanmalıdır (Adrenal kriz yönetiminin detaylı anlatımı için kılavuzun ilgili bölümüne bakınız).

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 Sendromu) açısından izlenmelidir.
- Sadece oral veya parenteral kullanımlarda değil diğer GK formulasyonlarının 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.
- Kullanılan GK tedavinin 3 haftadan daha az kullanımı var ise; herhangi bir azaltma rejimine gerek kalmadan tedavi kesilebilir. Suprafizyolojik GK dozlarda veya 3 haftadan daha fazla kullanım var ise; öncelikle tedavi fizyolojik dozlara indirilmelidir. Daha sonra hastanın klinik takibi eşliğinde kademeli doz azaltılması veya sabah kortizol ölçümlerine göre tedavi yönetimi yapılmalıdır.
- GK tedavi kesilmesinde, gerektiğinde 'sinakten-ACTH test' yapılarak hasta değerlendirilir.
- Hasta GK tedavi azaltılma sürecinin her aşamasında, enfeksiyon, cerrahi vb. akut stres yaratan durumlarda adrenal yetmezlik, steroid çekilme sendrom bulguları açısından yakın izlenmelidir. Hastada adrenal kriz gelişmesi veya şüphelenilmesi durumunda 'adrenal yetmezlik tedavisi' düzenlenmelidir.

Kaynaklar

1. Auchus RJ, Pandey CEF. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Auchus RJ, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier;2025; 471-533.e13.
2. Vaidya A, Yedinak C, Dekkers OM. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(7):1657-1683.
3. Cristante J, Chabre O. Factitious, or iatrogenic but unexpected Cushing's syndrome. Ann Endocrinol (Paris). 2023;84(3):370-372.
4. Kaiser U, Ho K. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. In: Melmed S, Auchus RJ, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier;2025;167-217.e15.
5. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induce adrenal insufficiency. BMJ 2021;374:n1380.
6. Axelrod L. Glucocorticoid Therapy. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. Endocrinology: Adult and Pediatric. Philadelphia: Elsevier;2016; 1741-1755.e3.

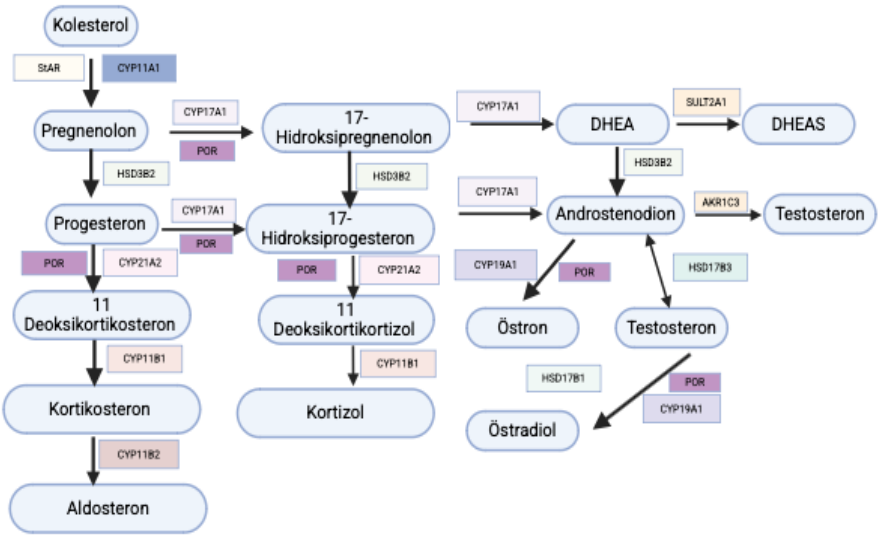
Bölüm
10

Konjenital Adrenal Hiperplazi

10.1 Tanım

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenezde görev alan enzimlerin genetik defektleri sonucu kortizol sentezinde bozulmaya neden olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Kortizol eksikliği HPA aksında negatif geri bildirimi bozar, bu da CRH ve ACTH seviyelerinin yükselmesine neden olur. Artmış ACTH seviyesi adrenal bezlerde hiperplaziye yol açar ve steroid sentez yollarında ara metabolitlerin birikmesine ve bunlar üzerinden androjen sentezine kaymaya neden olur. KAH'ın patofizyolojisini ve laboratuvar bulgularını değerlendirmek için adrenal steroid sentezi iyi bilinmelidir. Steroid biyosentez basamakları Şekil 10.1'de gösterilmektedir. Adrenal steroid biyosentezinde görev alan bazı enzimler over ve testislerde de üretildiği için bazı KAH formlarında yalnızca adrenal hormonlar değil, gonadal hormonlar da etkilenebilir. Dünyada KAH'ın en yaygın formu 21-hidroksilaz eksikliğidir ve tüm KAH olgularının yaklaşık %90'ını oluşturur, bununla birlikte bizim de içinde bulunduğumuz bazı ülkelerde 11-β hidroksilaz eksikliği de oldukça sık görülen bir formdur. Diğer formlar arasında 17-α hidroksilaz eksikliği, 3-β hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği ve lipoid adrenal hiperplazi gibi nadir görülen alt tipler yer alır.

Hastalığın klinik seyri geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Mutasyonun şiddetine göre KAH genel olarak klasik ve non-klasik KAH olarak ikiye ayrılır ve klinik yenidoğan döneminde hayatı tehdit eden adrenal kriz tablosundan hafif hiperandrojenizm bulguları ile seyreden geç başlangıçlı (nonklasik) formlara kadar değişebilir. Erken tanı ve uygun hormon replasman tedavisi, özellikle yenidoğan döneminde mortalite ve morbiditenin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.



Şekil 10.1. Steroid sentez basamakları

CYP11A1: Kolesterol desmolaz, **CYP17A1:** 17α-hidroksilaz, **CYP21A2:** 21-hidroksilaz, **CYP11B1:** 11β-hidroksilaz, **CYP11B2:** Aldosteron sentaz, **HSD3B2:** 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz, **CYP19A1:** P450 aromataz, **HSD17B1:** 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1, **HSD17B3:** 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3, **StAR:** Steroidojenik akut düzenleyici protein, POR: P450 oksidoredüktaz, **SULT2A1:** Steroid sülfotransferaz 2A1, **AKR1C3:** 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 5, **DHEA:** Dehidroepiandrosteron, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron sülfat

10.2 Görülme Sıklığı

KAH'ın görülme sıklığı popülasyona ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir: Çoğu çalışmada dünya çapında görülme sıklığı yaklaşık 1:14.000 ila 1:18.000 doğum arasında değişmektedir, ancak durum, özellikle uzak coğrafi bölgelerde daha küçük bir gen havuzuna sahip, genetik olarak izole gruplarda daha yaygındır. En sık görülen form 21-hidroksilaz enzim eksikliği (%90-95) olup ikinci sırada 11-β-hidroksilaz eksikliği (%5-8) görülmektedir ve bunu diğer nedenler izlemektedir. 11- beta-hidroksilaz eksikliğinin görülme sıklığı 1/100.000 olup İran, Orta Doğu Yahudileri veya Fas kökenli bireylerde daha yaygındır. Tüm KAH formları otozomal resesif bir kalıtım modeline sahip olduğundan, her iki cinsiyet de eşit derecede etkilenir.

Alt Tiplerine Göre Görülme Sıklığı

- **Klasik KAH**: Genel popülasyonda görülme sıklığı 1:10.000 - 1:16.000 arasında değişmektedir. Ancak bazı etnik gruplarda, özellikle Yahudi Aşkenazi toplumunda (1:5.000) daha yaygın görülmektedir. Tuz kaybettiren tip (%75-80) ve basit virilizan tip (%20-25) olarak iki alt formu bulunmaktadır.
- **Nonklasik (Geç Başlangıçlı) KAH:** Daha hafif seyreden bu form adölesan veya erişkin yaşlarda tanı almaktadır. Genel popülasyonda 1:500 ila 1:1000 arasında görülürken, yüksek akraba evliliği oranlarına sahip popülasyonlarda 1:50 ila 1:100 arasında bir prevalansa sahip olduğu tahmin edilmektedir.

- **Türkiye'de KAH**: Ulusal pilot tarama programı verilerine göre 21-hidroksilaz eksikliği (21OHD) insidansı 1:15.067**,** 11-beta hidroksilaz eksikliği insidansı 1:60.270 olarak saptanmıştır. Türkiye'de 11-beta hidroksilaz eksikliğinin dünya ortalamasına göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (%13.5-16).

10.3 Sınıflama

KAH, steroid biyosentezinde görev alan enzimlerin genetik mutasyonları sonucu gelişen bir hastalıktır.

1. 21 hidroksilaz enzim eksikliği (CYP21A2 mutasyonu)

KAH'ın en yaygın nedenidir. Normal fizyolojik koşullarda, 21-hidroksilaz enzimi, 17-OH progesteronu (17-OHP) 11-deoksikortizole, progesteronu ise 11-deoksikortikosteron'a dönüştürerek kortizol ve aldosteron sentezini sağlar. CYP21A2 geninde 300'den fazla mutasyon tanımlanmış olsa da olguların %90'ı 10-12 adet mutasyon ile ilişkilidir. Enzimde meydana gelen mutasyonun ciddiyetine bağlı olarak glukokortikoid ve mineralokortikoid hormon üretimi bozulur. Bunun sonucunda, 17-OHP ve bu artış androjen sentezine kayarak klinik bulgulara yol açar.

A. Klasik KAH

a) Tuz Kaybettiren Tip (%75-80)**:** Enzimatik aktivite belirgin şekilde azalmıştır veya yoktur. Ciddi glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği mevcuttur. Aldosteron sentezinin yetersiz olması, sodyum kaybına, hiperkalemiye, metabolik asidoza, hipotansiyona ve şoka neden olabilir. Yenidoğan döneminde ciddi adrenal yetmezlik belirtileriyle ortaya çıkar. Yaşamın ilk haftasında şiddetli hipotansiyon, hiponatremi, kusma, dehidrasyon ve genel durum bozukluğu gözlenir. Kız çocuklarında ambigus genitalia görülür.

b) Basit Virilizan Tip (%20-25): Enzimatik aktivite %1-2 oranında korunduğu için aldosteron üretimi genellikle yeterli düzeydedir ancak adrenal androjen fazlalığı nedeniyle kız çocuklarında doğumda ambigus genitalia (klitoromegali, labial füzyon) gelişebilir. Erkek çocuklarında genellikle belirgin bir klinik bulgu olmaz, ancak ilerleyen yaşlarda erken puberte ortaya çıkabilir.

17-OHP, çeşitli reaksiyonlar sonucu dihidrotestosterona dönüşebilmektedir. KAH vakalarında genotip ile fenotip arasında her zaman doğrudan bir ilişki bulunmamaktadır. Bunun temel nedenleri arasında, "alternatif biyokimyasal yolların" hiperandrojenemiye katkıda bulunması ve mutasyon çeşitliliği yer almaktadır. Özellikle, iki farklı orta dereceli mutasyonun bir araya gelmesi veya kompound heterozigot durumlar, fenotipik değişkenliğe yol açabilir.

Son yıllarda tanımlanan 11-oksijenlenmiş androjenler, güçlü bir androjen grubu olarak dikkat çekmektedir. Bu hormonlar, CYP11B1 (11-β-hidroksilaz) enzimi aracılığıyla androstenedionun 11-β-hidroksilasyonu ile üretilir. 11-β-hidroksilaz enzimi yalnızca adrenal bezlerde eksprese edildiği için bu hormonların kaynağı adrenal bezlerdir.

Bu yolun son ürünleri olan 11-ketoandrostenedion ve 11-ketotestosteron, dihidrotestosteron benzeri bir etki göstererek androjen reseptörlerini uyarabilmektedir. 21-hidroksilaz eksikliği bulunan hastalarda bu hormonların seviyelerinin arttığı belirlenmiştir.

Aldosteron eksikliği klasik tuz kaybettiren formda belirgin olsa da 21-hidroksilaz eksikliğinin tüm alt tiplerinde subklinik aldosteron eksikliği bulunabilir. Bu durum, en iyi "aldosteron/plazma renin aktivitesi (PRA) oranı" ile değerlendirilebilir; fenotipin ağırlığı arttıkça bu oran da azalmaktadır. Artan ara metabolitler, özellikle 17-OHP, mineralokortikoid antagonisti olarak hareket ederek hipoaldosteronizmin etkilerini daha da şiddetlendirebilir. Mineralokortikoid duyarlılığı bireyler arasında değişiklik gösterebilir ve zaman içinde mineralokortikoid ihtiyacı azalabilir. Bu nedenle, hastaların özellikle adolesan dönem sonrası periyodik kontrollerle izlenmesi önerilmektedir.

B. Nonklasik (geç başlangıçlı) KAH

Nonklasik KAH, enzim aktivitesindeki kısmi kayıpla karakterizedir. Genellikle peripubertal dönemde hirsutizm ve menstruel bozukluklarla ortaya çıkar ve sıklıkla klinik tablo polikistik over sendromu (PKOS) ile karışabilir. Ayrıca, adrenal insidentalomaların araştırılması sırasında da tespit edilebilir. Bu vakalar pediatrik yaş grubunda klasik hastalık bulgularını göstermediğinden tanınması daha ileri yaşlarda olmaktadır. Klasik tipteki hastalığın aksine bu vakalarda enzim aktivitesi %20-50 oranlarında korunmuştur, bu nedenle glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği belirtileri göstermezler. Hastalığın prevalansı hiperandrojenemisi olan hastalar arasında %2-8 olarak bildirilmiştir. Klinik belirtileri kadınlarda akne, oligomenore ve hirsutizm; erkeklerde ise erken puberte, nadiren testiküler adrenal rest tümörleri (TART) ve infertilite şeklinde ortaya çıkabilir. Ancak, diğer hiperandrojenemik hastalıklardan ayırt edilmesini sağlayan spesifik bir belirteç bulunmamaktadır.

Nonklasik KAH'da subfertiliteye yol açan başlıca mekanizmalar şunlardır:

- Artan androjen seviyeleri,
- Androjenlerin aromatize olarak östrojen üretimini artırması,
- Sürekli negatif geri bildirim ile gonadotropin sekresyonunun bozulması,
- Progesteron yüksekliği nedeniyle GnRH sekresyonunun baskılanması.

Erkek hastalarda semptomlar genellikle daha hafif olup, infertilite ve adrenal insidentalomaların ayırıcı tanısında değerlendirilmelidir.

2. 11-β hidroksilaz enzim eksikliği

11 β-hidroksilaz eksikliği, KAH' ın en yaygın görülen ikinci formu olup vakaların yaklaşık %5-8'ini oluşturur. CYP11B1 genindeki inaktive edici mutasyonlara bağlı olarak 11-deoksikortizol ve deoksikortikosteron hormonlarının hidroksilasyonu bozulur, bu da kortizol ile kortikosteron üretiminin yetersiz kalmasına yol açar. Kortizol sentezindeki bozukluk, hipotalamo-hipofizer aksı uyararak CRH ve ACTH seviyelerinin artmasına ve dolayısıyla adrenal androjen üretiminin fazlalaşmasına neden olur. Normal şartlarda 11β-hidroksilaz enzimi, 11-deoksikortizolü kortizole, 11-deoksikortikosteronu ise kortikosterona dönüştürerek glukokortikoid sentezini destekler. Enzim eksikliğinde, ACTH artışı sonucu adrenal hiperplazi gelişirken, 11-deoksikortikosteron (DOC) birikerek güçlü mineralokortikoid etkisiyle hipertansiyona yol açabilir. Hastalığın klasik formunda kadınlarda dış genital anomaliler, erkeklerde ise erken puberte görülebilir. Non-klasik formda mineralokortikoid fazlalığı genellikle

belirgin değildir ve hipertansiyon hafif seyredebilir, hiperandrojenemi çoğunlukla ergenlik veya erişkinlikte fark edilir.

3. 3-β hidroksi steroid dehidrogenaz enzim eksikliği

Nadir görülen bir KAH formudur ve HSD3B2 genindeki mutasyonlar sonucu gelişir**.** Bu enzim, steroidogenezde önemli bir basamakta görev alarak pregnenolon'u progesteron'a, 17-OH pregnenolon'u 17-OHP'a ve DHEA'yı androstenedion'a dönüştürür. Enzim eksikliği nedeniyle glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjen üretimi bozulur. Mineralokortikoid eksikliği, tuz kaybı sendromuna yol açarak hiponatremi, hiperkalemi, dehidratasyon ve hipotansiyon gelişmesine neden olabilir. Kortizol eksikliği ise hipoglisemi riskini artırır.

46,XX bireylerde genital anomali genellikle görülmez, ancak hafif virilizasyon izlenebilir. Pubertede östrojen eksikliğine bağlı olarak adet düzensizliği veya primer amenore gelişebilir.

46,XY bireylerde ise ciddi cinsel gelişim bozuklukları ortaya çıkar. Dış genital organlarda ambigus genitalya, mikropenis, hipospadias veya tam fenotipik dişi görünüm olabilir.

4. 17-alfa hidroksilaz enzim eksikliği (CYP17A1 mutasyonu)

Nadir görülen bir KAH formu olup, vakaların yaklaşık %1'ini oluşturur. Hem adrenal bezlerde hem de gonadlarda eksprese edilen CYP17A1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Normalde 17-alfa hidroksilaz enzimi, pregnenolon'u 17-OH pregnenolon'a çevirerek glukokortikoid ve androjen sentezine aracılık eder. Ancak bu mutasyonlar sonucunda glukokortikoid ve androjen sentezi bozulurken, mineralokortikoid üretimi artar. Bu durum hipertansiyon, hipokalemi ve primer amenoreye yol açar. Kortizol eksikliği bulunmasına rağmen yüksek miktardaki deoksikortikosteronun kortizol reseptörlerine de bağlanabilme kabiliyeti nedeniyle hastalarda belirgin adrenal yetmezlik semptomları maskelenebilir, hatta hastalarda kan basıncı yüksekliği görülebilir ve dikkat çekici bir klinik durumdur.

Bu enzim eksikliğinde, yüksek progesteron seviyeleri hastalığın önemli bir biyokimyasal belirteci olarak kabul edilir. Sekonder seks karakterlerinin gelişmesi için P450c17'nin en az %25 katalitik aktivitesini koruması gerekir. Çoğu vaka 46, XY karyotipidir, 17 alfa hidroksilaz eksikliği olan erkelerde seksüel gelişim anomalisi vardır, kör vajinal cep olur (defektif maskulinizasyona bağlı), 46, XY olanlar da dahil her iki durumda da dişi eksternal genitalia gösterirler. 46 XX vakaları normal iç ve dış genitallere ve çizgi şeklinde gonadlara sahip iken pubertede hipergonadotropik hipogonadizm yanında hipertansiyon, hipokalemi ve sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ile klinik gösterirler.

5. P450 oksidoredüktaz (POR) enzim eksikliği

OR, 17α-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve aromataz gibi birçok sitokrom P450 enzimine elektron sağlayarak katalitik aktivite yapan ve steroid sentezinde kritik bir rol oynayan bir ko-faktördür. Bu nedenle, POR enziminde eksiklik klinik olarak 17-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve aromataz eksikliklerinin bir kombinasyonu şeklinde bir tabloya neden olur. Bu hastalarda bazal kortizol seviyeleri normal sınırlar içerisinde olabilir, ancak ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtında yetersizlik saptanır. Glukokortikoid eksikliği sonucunda plazma ACTH seviyeleri artış gösterebilir. Mineralokortikoid üretimi büyük ölçüde korunur ve bu nedenle tuz kaybı sendromu nadiren gelişir. Androjen sentezinde belirgin bir bozulma gözlenirken, atipik androjen birikimi nedeniyle bireylerde çeşitli cinsel gelişim anomalileri ortaya çıkabilir.

Östrojen eksikliği, kadın hastalarda pubertenin gecikmesine veya gelişmemesine neden olabilir. Biyokimyasal olarak, pregnenolon ve progesteron seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğu, 17-OHP düzeylerinde ise orta derecede bir artışın gözlendiği bildirilmiştir. Kesin tanının konulabilmesi için idrar steroid profili analizi gereklidir.

6. 20,22-desmolaz (StAR proteini eksikliği -lipoid KAH)

Konjenital adrenal hiperplazinin en ağır formu olup, "Lipoid KAH" olarak da adlandırılmaktadır. Bu hastalık steroidojenik akut regülatör (StAR) proteini veya CYP11A1 (P450scc) enzim eksikliği sonucunda gelişmektedir. StAR proteini, kolesterolün mitokondrinin dış zarından iç zarına taşınmasını sağlayarak, kolesterolün pregnenolona dönüşümünü başlatır. Bu mekanizmanın bozulması, tüm steroid hormonlarının sentezini ciddi şekilde engelleyerek hem adrenal bezlerin hem de gonadların işlev kaybına yol açar.

Hastalığın klasik formunda StAR proteini tamamen işlevsiz olup, doğumda şiddetli adrenal yetmezlik ve fenotipik dişi görünümlü 46, XY bireyler ile karakterizedir. Non-klasik form ise StAR veya CYP11A1 geninde parsiyel fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar sonucu gelişir. Bu formda adrenal yetmezlik daha hafif seyredebilir ve cinsel gelişim bozuklukları erkeklerde gecikmiş puberte veya hafif virilizasyon bozukluğu, kadınlarda ise menstrüel düzensizlikler şeklinde ortaya çıkabilir.

7. Yan zincir klivaj (P450scc) enzim eksikliği (CYP11A1 mutasyonu)

Yan zincir klivaj enzimi (P450scc), steroid sentezinin ilk ve en kritik basamağını katalize eden bir enzimdir. Bu enzim, kolesterolü pregnenolona dönüştürerek tüm steroid hormonlarının sentezini başlatır. CYP11A1 genindeki mutasyonlar sonucu enzimin eksikliği veya fonksiyon kaybı meydana geldiğinde, kortizol, aldosteron, androjen ve östrojen sentezi ciddi şekilde bozulur ve ağır adrenal yetmezlik gelişir.

Klinik olarak, şiddetli hiponatremi, hiperkalemi, dehidratasyon ve hipotansiyon görülebilir. Bu durum, lipoid KAH' a benzer şekilde adrenal ve gonadal yetmezlik ile karakterizedir. Ancak, lipoid KAH' tan farklı olarak adrenal bezlerde kolesterol birikimi ve buna bağlı büyük adrenal bezler izlenmez.

10.4 Klinik Bulgular

Klinik belirtiler, etkilenen bireyin taşıdığı mutasyonlara, enzim eksikliğinin derecesine ve etkilenen steroid metabolizmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Yenidoğan Döneminde KAH

Tuz Kaybettiren Form (21-Hidroksilaz ve 3-β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği)

Yaşamın ilk haftalarında şiddetli kusma, dehidratasyon, kilo kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve hipotansiyon ile karakterizedir. Tanı konamaz ve tedavi edilmezse adrenal kriz gelişebilir ve hastanın kaybına yol açabilir.

Basit virilizan Form

Kız bebeklerde: Dış genital organlarda virilizasyon, tanı koymada önemli bir bulgudur. 46, XX karyotipine sahip bireylerde, fetal dönemde artan adrenal androjenlerin genital bölgedeki reseptörlerle etkileşime girmesi sonucu dış genital organlarda değişiklikler meydana gelir. Klitoromegali, labial füzyon, posterior labioskrotal kıvrımların birleşmesi ve üretral/vajinal açıklıkta farklılıklar gözlenebilir. Testiküler sertoli hücreleri bulunmadığından ve anti-müllerian hormon üretimi olmadığı için Müllerian yapılar gerilemez. Bu nedenle uterus, fallop tüpleri ve overler normal gelişim gösterir; kız çocuklar normal iç genital organlara sahiptir.

Erkek bebeklerde: Androjen fazlalığına bağlı belirgin semptomlar genellikle gözlenmez. Ancak bazı vakalarda genital bölgenin hiperpigmentasyonu görülebilir. Bununla birlikte, skrotum, testisler ve Wolff kanalları normal gelişim gösterir. Klasik tip KAH vakalarının çoğuna yenidoğan veya çocukluk döneminde tanı konulduğundan, erişkin yaşlarda tanı alan bireyler nadir olarak kliniğe başvurur.

Çocukluk Çağında KAH

Bu vakalar genellikle pediatrik endokrinologlar tarafından takip ve tedavi edildiğinden, erişkin endokrinolojisinin doğrudan alanına girmemektedir. Ancak, erişkin yaşa ulaşan hastalarda tanı ve yönetim açısından bazı önemli hususlar bulunmaktadır.

Erkeklerde basit virilizan KAH ile non-klasik KAH ayrımı her zaman klinik olarak net olmayabilir. ACTH stimülasyon testi ve genetik analiz bu farkın ortaya konulmasında kritik rol oynar. Erkek hastalarda skrotal hiperpigmentasyon, penil büyüklük artışı ve TART gelişebilir. Ayrıca, hızlanmış büyüme ve bunun sonucunda erken epifiz kapanması nedeniyle boy kısalığı görülebilir. Klasik KAH'tan şüphe edilen erkeklerde 17-OHP, androstenedion ve plazma renin aktivitesi ölçümleri tanı koymada önemlidir.

Klasik KAH' lı kız çocuklarında, prenatal dönemde yüksek androjen maruziyeti nedeniyle meme gelişimi yetersiz olabilir. Ayrıca, prematür pubarş, klitoromegali, ileri kemik yaşı, boy kısalığı riski ve menstrüasyonun gecikmesi veya hiç olmaması gibi belirtiler görülebilir.

Her iki cinste de androjenlerin östrojene aromatizasyonu sonucunda LH sekresyonunun baskılanması meydana gelebilir ve bu durum hipogonadotropik hipogonadizm tablosuna yol açabilir. Bu klinik tablo, ayırıcı tanıda karışıklıklara neden olabilir. Erkeklerde üreme fonksiyonları, kadınlara kıyasla genellikle daha iyi korunmaktadır. Bununla birlikte, adolesan dönemde TART gelişebilir. Bu tümörler, adrenal bez kökenli olup embriyonal yol ile çölyak pleksus, ligaman, testis, over ve spermatik kord boyunca yerleşim gösterebilir. Genellikle benign karakterde olup cerrahi müdahale çoğu vakada gereksizdir ve erken dönemdeki deksametazon tedavisine yanıt verebilirler, ileri evrelerde TART dokusunda fibrozis gelişeceği için gecikmiş vakalar tedaviye cevap vermez.

Erişkin Döneminde KAH

Klasik tipte KAH vakalarının çoğu, yenidoğan veya çocukluk döneminde tanı aldığından, erişkin yaşa ulaştıklarında tanıları konulmuş olarak kliniğe başvururlar. Erişkin dönemde, hastalığın kendisine bağlı adrenal yetersizlik ve adrenal hiperandrojenizm bulgularına ek olarak infertilite ve cinsel işlev bozuklukları gelişebilir.

Uzun süreli glukokortikoid tedavisine bağlı olarak obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom, boy kısalığı ve osteoporoz gibi ek komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle, pediatrik dönemden erişkin döneme geçişin dikkatle planlanması ve ergenlik sonrası ortaya çıkabilecek sorunların ele alınması önemlidir. Takip sürecinde, psikolojik sorunlar ve cinsel kimlik ile ilgili problemler gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Non-klasik KAH formları doğumda genellikle asemptomatiktir. Ancak erişkin yaşa geçişle birlikte semptomlar ortaya çıkabilir. Hiperandrojenik formlar sıklıkla PKOS ile benzer bir klinik tablo sergileyerek hirsutizm, oligomenore, akne ve azalmış fertilite gibi bulgulara neden olabilir. Klinik tablo genellikle hafif seyretse de cinsellik, üreme sağlığı, kişinin kendilik algısı ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir

11β-Hidroksilaz Eksikliğinde Klinik Bulgular: Yenidoğan ve çocukluk döneminde, deoksikortikosteron birikimine bağlı hipertansiyon (%66-85 oranında), virilizasyon ve kortizol eksikliğine bağlı hipoglisemiye yatkınlık görülebilir. Erişkin dönemde, hipertansiyon devam edebilir, erken kemik olgunlaşması nedeniyle kısa boy, kadın hastalarda hirsutizm ve oligomenore gözlenebilir.

10.5 Genetik

Biyokimyasal olarak 17-OHP ölçümü (ACTH uyarımıyla veya bazal düzeyde), 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH tanısını koymada temel testlerden biridir. Benzer şekilde, KAH'ın daha nadir formları da hormonal testlerle teşhis edilebilmektedir. Bununla birlikte, biyokimyasal yöntemler genellikle heterozigot bireyleri genel popülasyondan ve hastalık şiddetinden ayırt edememektedir. Bu nedenle, genotip tayini heterozigot taşıyıcılığı doğrulamak ve genetik danışmanlık sağlamak açısından önemlidir. Ayrıca KAH genetiği üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın patofizyolojisi ve klinik yönleri hakkında bilgi sağlayarak, fenotip-genotip ilişkisi ve hastalık şiddeti açısından prognostik değer taşıyabilir.

21-Hidroksilaz Eksikliği

Diğer KAH formlarında olduğu gibi 21-hidroksilaz eksikliği de otozomal resesif olarak geçiş gösterir. İnsanlarda iki CYP21A geni bulunur: işlevsiz bir psödogen (CYP21A1P veya CYP21P) ve aktif gen (CYP21A2 veya CYP21). Her ikisi de HLA histokompatibilite lokusu içinde, kromozom 6p21.3'te 35 kilobazlık bir bölgede yer alır. CYP21A1P psödogeni, 110-112. kodonlarında sekiz baz çerçeve kaybı nedeniyle işlevsiz olup, translasyonda erken durdurma kodonuna neden olarak kesik bir enzim üretir. CYP21A1P ve CYP21A2 genleri %90'dan fazla homolog olduğundan mayoz sırasında eşit olmayan çapraz değişimler (rekombinasyon) meydana gelebilir ve bu durum iki gen arasında DNA segmentlerinin değişimine yol açar.

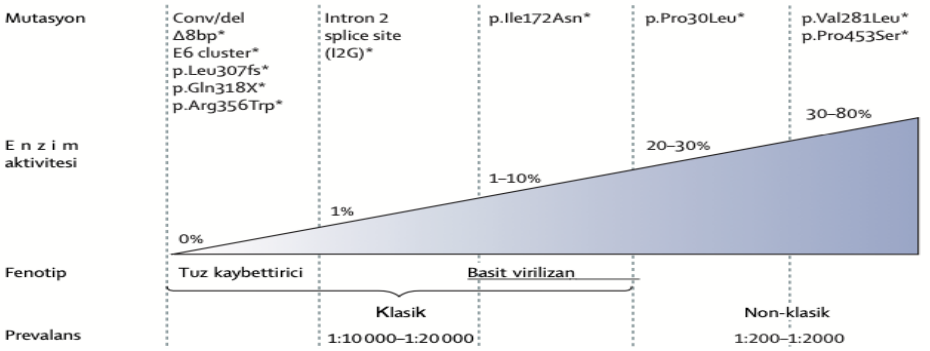
CYP21A1P psödogeninin büyük segmentlerinin silinmesi veya işlevsiz bir CYP21P/CYP21 füzyon geninin oluşması, bugüne kadar tanımlanan CYP21A2 mutasyonlarının yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Bazı hibrit CYP21A1P/CYP21A2 genleri, enzim aktivitesini kısmen koruyarak tamamen fonksiyon kaybına neden olmaz. Bu hibrit genin heterozigot olarak taşınması ve diğer alelde büyük bir gen delesyonunun bulunması, bireyin non-klasik KAH veya basit virilizan 21-OHD fenotipi geliştirmesine neden olabilir.

KAH' ın nadir bir alt tipi olan KAH-X sendromu, HLA bölgesindeki yüksek rekombinasyon oranı nedeniyle CYP21A2 ve CYP21A1P genleri ile komşu genler arasındaki eşit olmayan çapraz değişimler sonucu oluşur. Bu süreç, bağ dokusu ve kollajen biyolojisinde rol oynayan *tenascin-X* proteini (TNXB geni) ile ilişkili değişikliklere neden olur. TNXA/TNXB hibrit genleri CYP21A2 geninin tamamen silinmesine yol açabilir. TNXA/TNXB genine sahip KAH hastalarında hipermobilite tipi Ehlers-Danlos sendromu özellikleri görülür. TNXA/TNXB hibrit genini heterozigot taşıyan bireylerde bağ dokusu displazisi ile ilişkili hafif semptomlar ortaya çıkabilirken, homozigot bireylerde klinik tablo daha şiddetli olabilir. Çeşitli çalışmalara göre, KAH'lı hastaların yaklaşık %15'inde KAH-X sendromu bulunabilir.

CYP21A1P geninin değiştirilmiş bölgeleri, karşılıklı olmayan gen konversiyonu yoluyla CYP21A2 genine aktarılabilir. Bu süreçte, genetik materyalin belirli bölümleri yakından ilişkili bir gene aktarılır ve genetik dizinin değişmesine neden olur. Bu mikro konversiyonlar, CYP21A2 geninde enzim aktivitesini azaltan zararlı nokta mutasyonlarının oluşmasına yol açabilir. Bu durum, genetik anormallikleri tanımlanmış KAH hastalarının yaklaşık %70'inde görülmektedir.

Genetik veri tabanlarında 200'den fazla psödogene bağımsız mutasyon bildirilmiş olup, bu nadir mutasyonların çoğu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. On sekiz gen konversiyon mutasyonu, farklı etnik gruplarda etkilenen alellerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Tanımlanmış genetik anormalliklere sahip hastaların kalan %5'inde, şimdiye kadar bilinen bir veya daha fazla nokta mutasyonu mevcuttur ve bu bireylerin çoğu bileşik heterozigottur. CYP21A2 mutasyonlarının yaklaşık %1 ila %2'si de novo olarak ortaya çıkmaktadır.

Genotipik olarak, non-klasik KAH'a sahip kadınlar bileşik heterozigot (örneğin bir alelde klasik mutasyon ve ikinci alelde klasik olmayan mutasyon) olabilir veya iki klasik olmayan alel taşıyan homozigot bireyler olabilir. Non-klasik KAH'ı olan kadınların akrabalarında benzer biyokimyasal anormallikler görülebilir, ancak androjen fazlalığı belirtileri olmayabilir. Öte yandan, klasik (şiddetli) mutasyon taşıyan kadınların klasik KAH'lı bir çocuk doğurma riski artmıştır. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'ta en sık görülen genetik mutasyonlar Şekil 10.2'de gösterilmiştir.



Şekil 10.2. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazide genetik mutasyonlar
*Psödogen türevi patojenik varyantlar

Genotip ve fenotip uyumu- Bu hastaların fenotipini CYP21A2 geninin spesifik mutasyonundan tahmin etmek her zaman mümkün değildir. Ancak, genotip ve fenotip arasında genel bir korelasyon mevcuttur. Şiddetli CYP21A2 mutasyonları dışındaki vakalarda, klinik

fenotipler hastalık şiddeti açısından belirli ölçüde örtüşebilir. Ayrıca, diğer genlerin steroid etkisi, tuz dengesi ve androjen duyarlılığı üzerindeki etkileri nedeniyle, KAH'nin klinik belirtileri bireyler arasında değişkenlik gösterebilir.

CYP21A2 mutasyonları olan hastalar, mutasyonun 21-hidroksilaz enzimatik aktivitesinin etkisine göre farklı gruplara ayrılır:

- Bozukluğun tuz kaybettirici formu, enzim aktivitesinin tamamen kaybı ile sonuçlanan çoğunlukla büyük delesyonlar veya intron 2 mutasyonlarıyla ilişkilidir. Şiddetli mutasyonlar (%0 ila %1 enzim aktivitesi) için genotip ve fenotip arasındaki korelasyon oldukça güçlüdür, buna karşın orta ve daha az şiddetli etkilenen genotipler için daha büyük fenotipik değişkenlik vardır.
- Basit virilize edici forma sahip hastalar, yeterli aldosteron üretimini destekleyen düşük ancak tespit edilebilir enzim aktivitesine (%1 ila %5) sahiptir. Bu durum en sık Ile172Asp gibi konservatif olmayan amino asit değişimlerine yol açan nokta mutasyonlarından kaynaklanır.
- Non-klasik forma sahip kadınlar, bileşik heterozigotlar (klasik bir mutasyon ve bir varyant alel ile) veya iki varyant alel ile homozigot olabilir ve bu da normal enzimatik aktivitenin %20 ila %60'ına izin verir (örneğin, Val281Leu gibi amino asit değişimlerine yol açan nokta mutasyonları).
- İki farklı CYP21A2 mutasyonu için bileşik heterozigot olan hastalar, genellikle iki genetik kusurdan daha az şiddetli olanla ilişkili fenotipe sahiptir. Heterozigot taşıyıcılar hafif biyokimyasal anormalliklere sahip olabilir, ayrıca bu heterozigot taşıyıcılık durumunun tamamen masum olmadığı ve hiperandrojenemik semptomlarla da gidebileceği gösterilmiştir.

Diğer Nadir KAH Formlarında Genetik

11- β Hidroksilaz Eksikliği

CYP11B1 geni, kromozom 8q24.3'te bulunur ve aldosteron sentaz geninden (CYP11B2) yaklaşık 40 kb uzaklıkta bulunan 9 ekzondan oluşur. Tüm kodlama bölgesine dağılmış 50'den fazla CYP11B1 inaktivasyon mutasyonu vardır ve bunların çoğunluğu *missense* ve *nonsense*dir. Bununla birlikte, 11b-hidroksilaz aktivitesinin yokluğuna veya çok az olmasına neden olan küçük delesyonlar, küçük insersiyonlar ve kompleks yeniden düzenlemeler içeren mutasyonlar da mevcuttur. Bu mutasyonlar klasik formu oluşturur ve 2, 6, 7 ve 8. eksonlarda kümelenme eğilimindedir. Nadiren, CYP11B2 ve CYP11B1 genleri arasındaki eşit olmayan *crossing-over* ACTH yerine anjiyotensin II ve potasyumun kontrolü altında olan bir ürün üretir ve glukokortikoidle düzeltilebilen aldosteronizmle (ailesel hiperaldosteronizm tip 1) sonuçlanır; bu bir KAH türü olarak kabul edilmez. Nadir görülen kimerik CYP11B2/CYP11B1 genleri de 11-OHD' ne bağlı KAH'a neden olabilir. Klasik olmayan 11-OHD'ye neden olan çeşitli daha hafif mutasyonlar mevcuttur.

CYP17A1 Eksiklikleri

Sitokrom P450 17A1 enzimi (CYP17A1), hem 17-hidroksisteroidleri oluşturan 17-hidroksilaz reaksiyonunu, hem de 21-karbonlu 17-hidroksisteroidleri 19-karbonlu 17-keto androjen öncüllerine parçalayan 17,20-liyaz reaksiyonunu katalize eder. CYP17A1'deki çoğu defekt her

iki enzimatik aktiviteyi de bozar ve tam veya kısmi olabilen kombine 17-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliğine (17OHD) neden olur. İzole 17,20-liyaz eksikliği son derece nadirdir ve yalnızca yaklaşık altı vaka tanımlanmıştır. Kromozom 10q24.3'te bulunan CYP17A1 geninde yaklaşık 100 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Hastalığın sık görüldüğü Brezilya'da, R362C ve W406R mutasyonlarının etkilenen alellerin %80'inden fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir. Genin tüm bölgelerinde yeni mutasyonlar tanımlanmaya devam etmketedir ve tekrarlayan mutasyonlar arasında F53 delesyonu, R96W veya Q, R239Q veya X, Y329D veya X veya ins/del, H373D veya N veya L, P406R, I479'da bir CATC duplikasyonu, D487-F489 delesyonu ve D487-S488 duplikasyonu yer almaktadır. Genel olarak, klinik fenotipin şiddeti heterolog analiz sistemlerinde gösterilen enzimatik aktivitenin bozulma derecesiyle ilişkilidir.

3- β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 Eksikliği (HSD3B2)

3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz, her biri kromozom 1 (1p12) üzerindeki genler tarafından kodlanan tip 1 (HSD3B1) ve tip 2 (HSD3B2) olmak üzere 2 izoformda bulunur. HSD3B2, adrenal bezlerde ve gonadlarda yüksek oranda eksprese edilirken, HSD3B1 plasenta ve periferik dokularda eksprese edilir. HSD3B2, pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon ve dehidroepiandrosteronun sırasıyla progesterona, 17-OHP ve androstendion'a dönüştürülmesinden sorumludur. 17-α hidroksilaz eksikliğine benzer şekilde hem gonadal hem de adrenal hormon sentezi etkilenir. Paradoksal olarak hem erkek hem de kız bebekler enzim eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak genital belirsizlikle doğabilir.

P450 Oksidoredüktaz Eksikliği

POR eksikliği, nadir bir KAH varyantıdır ve belirgin kombine CYP17A1 ve CYP21A2 eksikliği olarak ortaya çıkar. POR geni, 7. kromozomun uzun kolunda (7q11.23) bulunur, yaklaşık 32,9 kb büyüklüğünde bir bölgeyi kaplayan 15 ekzondan oluşur ve CYP17A1, CYP19A1 (aromataz) ve CYP21A2 için elektron donörü enzim görevi görür. Kafkasyalılarda en sık görülen mutasyon p.A287 iken, Japon popülasyonlarında ise p.R457H'dir. Onbir ülkeden POR eksikliği olan 30 hastada yapılan bir çalışmada, delesyon ve kısmi duplikasyon dahil olmak üzere 23 POR mutasyonu tespit edilmiştir. Hastaların yalnızca %22'sinde homozigot POR mutasyonları tespit edilmiştir. POR eksikliği, CYP17A1 geninden ziyade POR genindeki mutasyonlar nedeniyle belirgin 17,20 liyaz eksikliği formu olarak ortaya çıkabilir.

Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi

Lipoid KAH, kromozom 8p11.23'teki StAR kodlayan gendeki homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Etkilenen hastalar, glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği nedeniyle erken bebeklik döneminde tedavi edilmezse ölümcül olan şiddetli tuz kaybettirici formda fenotipik kadınlardır. Bu nadir hastalık en yaygın olarak Japon, Koreli ve Filistinli Arap popülasyonlarında egörülür. StAR geninde birkaç mutasyon tanımlanmıştır ve çoğunlukla 5, 6 veya 7. ekzonlarda bulunur: Asyalılarda p.Q258X ve Filistinli Araplarda p.R182L. Daha hafif, klasik olmayan bir lipoid KAH formu ilk olarak 2006'da tanımlanmıştır ve normal StAR aktivitesinin yaklaşık %20 ila %30'unu koruyan mutasyonlardan kaynaklanır. Bu hastaların çoğu, Kanada, Ürdün, Hindistan, Pakistan ve Tayland'tan hastalarda bulunan StAR mutasyonu p.R188C'yi taşır; bununla birlikte klasik olmayan lipoid KAH'a neden olan diğer StAR mutasyonları da tanımlanmıştır.

Kolesterol Yan Zincir Klivaj (SCC) Enzim Eksikliği

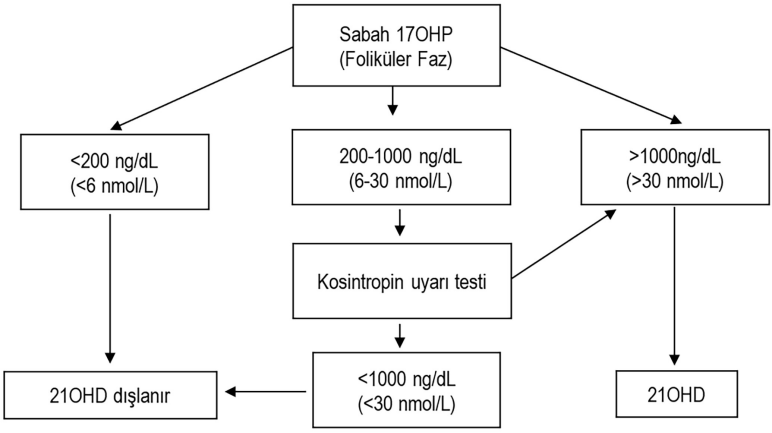
SCC eksikliğine neden olan CYP11A1 mutasyonları olan 28 hasta tanımlanmıştır. Bildirilen vakaların çoğu Türkiye'nin doğu bölgesinde bulunur ve *missense* p.R451W mutasyonu için homozigottur.

10.6 Tanı

21-Hidroksilaz Eksikliği

21- hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH tanısı için birincil biyobelirteç 21- hidroksilaz için substrat olan ve enzimatik bloktan önce biriken steroid öncüsü olan 17-OHPdur. Herhangi bir zamanda alınan rastgele bir kan örneğinde 17-OHP'nin yüksek konsantrasyonları (>240 nmol/L) klasik 21-OH eksikliğinin tanısını koydurmaktadır. Çocuklarda 2,5 nmol/L'den ve yetişkinlerde 6,0 nmol/L'den düşük olan sabahın erken saatlerindeki 17-OHP konsantrasyonu konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamaktadır.

Klinik kuşku üzerine araştırma: 17-OHP, ACTH salgılanmasının günlük ritmini takip ettiğinden, klinik şüphe durumunda tanı amaçlı 17-OHP örnekleri sabah saatlerinde alınmalıdır. Kadın hastalarda, periovulatuar dönem ve luteal fazda sabah (bazal) 17-OHP düzeyleri biraz daha yüksek olabileceği için, örnekler adet döngüsünün foliküler fazında alınmalıdır. Bazal serum sonuçları tanı koymak için yeterince bilgilendirici değilse, hastanın ACTH stimülasyon testi ile değerlendirilmesi gerekir. Mevcut normlar, intravenöz olarak uygulanan 0,25 mg'lık farmakolojik dozda ACTH kullanılan testlere dayanmaktadır. Bu doz, adrenal korteksi maksimum düzeyde uyarır. Örnekler hem başlangıçta hem de ACTH uygulandıktan 60 dakika sonra alınmalıdır. En azından kortizol ve 17-OHP düzeyleri ölçülmelidir. Ancak, 17-OHP düzeyi, özellikle 11β-hidroksilaz eksikliği ve daha nadiren 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği veya P450 oksidoredüktaz eksikliği gibi diğer enzimatik kusurlarda da yüksek olabilir. ACTH stimülasyon testinden sonra, 17-OHP düzeyinin 30 nmol/L'nin (1000 ng/dL) üzerinde olması, 21-hidroksilaz eksikliği tanısını destekler. ACTH ile uyarılmış 17-OHP düzeyleri, hastalığın farklı şiddetteki formları arasında ayırım yapmak için kullanılabilir; ancak genotip tahmini amacıyla kullanılmamalıdır. Klasik formda, genellikle 300 nmol/L'nin (10.000 ng/dL) üzerinde 17-OHP düzeyleri saptanır. Klasik olmayan formda, bu değerler 30–300 nmol/L (1000–10.000 ng/dL) arasında bulunur. Asemptomatik taşıyıcı bireylerde, bu değerler klasik olmayan formla örtüşebilir. Tanısal olmayan uyarılmış 17-OHP düzeylerine sahip hastalarda, genotipleme tanının doğrulanmasında yardımcı olabilir. Şekil 10.3' te örnek bir tanı stratejisi yer almaktadır.



Şekil 10.3. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH tanısı

Diğer Nadir KAH Formlarında Tanı

11- β -Hidroksilaz Eksikliği

Yenidoğanlarda tanı, düşük kortizol ile yüksek bazal ve ACTH ile uyarılmış serum 11-deoksikortizol konsantrasyonları veya düşük kortizol metabolitleri ile tetrahidro-11-deoksikortizolün idrarla atılımının artması ile belirlenir. Adölesan ve genç erişkinlerde, hafif veya klasik olmayan 11β-hidroksilaz eksikliği (11OHD) olgularında bazal serum 11-deoksikortizol düzeyleri normal olabilir; bu nedenle tanıyı doğrulamak için genellikle ACTH uyarı testi gerekir. 11-β hidroksilaz enzim eksikliğinin biyokimyasal/hormonal tanısında 21 hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi uluslararası kabul edilen net kriterler olmamakla birlikte normal veya normale yakın kortizol düzeyi ile bazal veya ACTH testine pik 11 deoksikortizol cevabının 12 ng/ml'nin (34.68 nmol/L) üzerinde olması tanı koydurur. Tüm tanılar tercihen genetik testlerle doğrulanır. 17-OHP, 11β-hidroksilaz eksikliği durumunda, enzimatik blokajın öncesinde yer aldığından genellikle orta düzeyde yüksek bulunur. Sonuç olarak, hafif virilizasyon, androjen fazlalığı ve orta düzeyde 17-OHP yüksekliği bulunan genç bir kadında, ayırıcı tanıda klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliği, 11β-hidroksilaz eksikliği ve 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliği yer almalıdır. Bu tanılar, enzimatik kusuru tam olarak belirlemek için 11-deoksikortizol, DOC ve 17-hidroksipregnenolon gibi ek steroidlerin ölçülmesiyle ayırt edilebilir. Klasik olmayan formun sıklığı 21-hidroksilaz eksikliği için en yüksek düzeydeyken, 11β-hidroksilaz eksikliği için oldukça nadirdir; 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliği ise son derece seyrektir. Ayrıca, 11β-hidroksilaz eksikliğinin heterozigot taşıyıcılarında saptanabilir düzeyde biyokimyasal anormallik yoktur.

CYP17A1 Eksiklikleri

Genel olarak tanı, düşük kortizol (<5 mcg/dL [<138 nmol/L]), androjenler ve östrojenlerle birlikte yüksek DOC (>100 ng/dL [>3 nmol/L]) ve kortikosteron (>4000 ng/dL [>116 nmol/L]) seviyelerinin gösterilmesi ile konur. Progesteron yüksek, aldosteron ve renin ise baskılıdır. Gonadotropinler ve ACTH seviyeleri artmıştır.

İzole liyaz eksikliğinin karakteristik özelliği, tüm 19 karbonlu steroidlerin azalması ve 17-hidroksisteroidlerin normal veya normale yakın olmasıyla birlikte, yükselmiş 17-hidroksiprogesteron (17OHP) /androstendion oranıdır.

3- β -Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 Eksikliği (HSD3B2)

Serum veya idrarda delta-5 ile delta-4 steroidlerin oranları artmıştır. Serumda 17-hidroksipregnenolon (delta-5) ile 17-hidroksiprogesteron (delta-4) arasındaki oran artmıştır. Serum delta-5 steroid konsantrasyonları daha fazla artış gösterirken, delta-4 steroidleri de yüksektir ancak aynı oranda değildir. Belirgin şekilde artmış delta-5 steroidleri, HSD3B eksikliğini 11-β hidroksilaz eksikliği ve 21-hidroksilaz eksikliği gibi ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklardan ayırmada yardımcıdır. HSD3B2 eksikliği tanısında, ACTH stimülasyonu sonrası delta-5-17-hidroksipregnenolon düzeyinin >5000 ng/dL (150 nmol/L) olması, tanı ile uyumlu kabul edilir.

10.7 Tedavi

10.7.1 Klasik 21-Hidroksilaz Eksikliği Tedavisi

Klasik 21OH eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazisi olan hastaların tedavisi iki temele dayanmaktadır: birincisi glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanı, ikincisi ise androjen kontrolüdür.

Glukokortikoid Replasmanı

Kortizol salgılanmasının sirkadiyen ritmini taklit etmeyi amaçlayan oral glukokortikoid replasman tedavisi, genellikle androjen fazlalığını baskılamak için suprafizyolojik dozlar gerektirir. Bu nedenle, KAH'lı hastalara verilen glukokortikoid dozu, adrenal yetmezliği olan diğer hastalara kıyasla genellikle daha yüksektir; bu da KAH tanısı alan bireyleri, glukokortikoid aşırı maruziyetine bağlı komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altına sokar. Uzun vadede bu durum; kemik kaybı, kardiyometabolik hastalıklar ve iyatrojenik Cushing sendromunun diğer klinik belirtileri gibi riskleri beraberinde getirir. Klasik 21OHD olan yetişkinlerde, belirli bir glukokortikoid rejiminin seçimini yönlendirecek veri sınırlıdır. Bu nedenle, tedavi yaklaşımı ve hasta yönetiminde klinik deneyim büyük önem taşımaktadır.

Tedavi seçimi: Klasik 21OHD olan yetişkinler için, kısa etkili bir glukokortikoid olan hidrokortizon önerilmektedir. Glukokortikoid tedavi seçenekleri arasında, hidrokortizon Cushingoid komplikasyonlarla en az ilişkili olan ajandır. Ancak, günde birden fazla dozda uygulanması gerektiğinden, diğer sentetik glukokortikoidlere kıyasla kullanım kolaylığı açısından daha az tercih edilebilir. Günde üç kez hidrokortizon kullanımına uyum sağlamakta güçlük yaşanması durumunda, daha uzun etkili bir glukokortikoid olan prednizolon veya metilprednizolon ile tedaviye devam edilmesi düşünülebilir.

Yetişkin dozajına geçiş: Klasik 21OHD olan yetişkinler için önerilen tipik tedavi rejimi, üçe bölünmüş dozlar halinde günlük 15–30 mg hidrokortizon uygulanmasıdır. Alternatif olarak, vücut yüzey alanına göre hesaplanan 10–15 mg/m²/günlük doz da kullanılabilir. En yüksek doz sabah uyanıldığında, daha küçük dozlar ise sabahın geç saatlerinde/öğle vakti ve öğleden sonra geç saatlerde/akşamın erken saatlerinde verilir (örneğin, 15 mg sabah, 5

mg öğle, 2,5 mg akşam). Toplam günlük doz hem hastanın vücut yüzey alanına hem de 21-hidroksilaz eksikliğinin şiddetine bağlı olarak ayarlanır. Daha büyük vücut kütlesine sahip bireyler genellikle yeterli kortizol replasmanı için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyar. Benzer şekilde, daha şiddetli 21OHD olgularında, adrenal androjen üretiminin etkili baskılanması için daha yüksek hidrokortizon dozları gerekebilir. Diğer adrenal yetmezlik tiplerinden farklı olarak, klasik 221-hidroksilaz eksikliğinin yeterli tedavisi genellikle günde iki yerine üç doz hidrokortizon gerektirir. Üçüncü doz, gece saatlerinde artış gösteren ACTH sekresyonunu sınırlayarak adrenal androjen üretimini baskılamaya yardımcı olur. Günde üç kez hidrokortizon uygulaması, genellikle glukokortikoid fazlalığına ait klinik belirtiler oluşmadan, adrenal steroid üretiminin yeterli düzeyde baskılanmasını sağlar.

İzleme ve doz ayarlaması: Tedavi titrasyonu sürecinde, klasik 21OHD olan yetişkin hastalar hem klinik hem de laboratuvar değerlendirmeleriyle üç ila dört ayda bir izlenmelidir. Stabil hidrokortizon tedavisi kullanan bireyler ise, yılda en az bir kez kontrol edilmelidir. Doz titrasyonunun amacı hem yeterli kortizol replasmanını sağlamak hem de adrenal androjen üretimini etkili şekilde baskılayan en düşük hidrokortizon dozunu belirlemektir. Ancak, yukarıda da vurgulandığı üzere, adrenal androjenleri baskılayacak düzeydeki glukokortikoid dozları, birçok hastada Cushingoid belirtilerin ortaya çıkmasına yol açabilir.

Klinik değerlendirme: Klinik değerlendirme, vücut ağırlığı, kan basıncı ve kalp atış hızının ölçülmesini içermelidir. Ayrıca hastalara; uyku kalitesi, iştah ve vücut ağırlığında değişiklik, enerji düzeyi, bilişsel işlevler, konsantrasyon, gündüz uyuklama hali ve mide bulantısı gibi semptomlar yönünden düzenli olarak sorgulama yapılmalıdır. Yetersiz tedaviyi düşündüren belirti ve semptomlar arasında kilo kaybı, mide bulantısı, güçsüzlük, hipotansiyon ve yorgunluk bulunur. Aşırı tedaviye bağlı semptomlar arasında ise vücut ağırlığında artış, uyku bozuklukları, hipertansiyon ve ödem yer alır. Kronik glukokortikoid fazlalığına bağlı bulgular arasında dermal atrofi, kolay morarma, proksimal kas güçsüzlüğü, strialar ve Cushing sendromunun diğer belirtileri sayılabilir. Kadın hastalar her kontrolde androjen fazlalığı bulguları açısından değerlendirilmelidir (örneğin: akne, hirsutizm, yağlı cilt, aşırı terleme). Erkeklerde testis muayenesi yapılmalı; testis atrofisi, kronik gonadotropin baskılanmasına ve dolayısıyla glukokortikoid tedavisinin yetersizliğine işaret edebilir. Bu muayene, öncelikle TART değerlendirmek amacıyla yapılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirmesi: Laboratuvar testleri için kan alımları, bu seviyelerdeki sirkadiyen değişim nedeniyle her gün aynı saatte (ideal olarak sabah) tutarlı bir şekilde gerçekleştirildiğinde en iyi sonucu verir. Rutin laboratuvar ölçümleri, aşağıdakilerin serum ölçümlerini içermelidir:

- ⇒ Androstenedion
- ⇒ Testosteron
- ⇒ Seks hormonu bağlayıcı globulin
- ⇒ Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH)
- ⇒ Serum 17-OHP

Erkek hastalar: Erkeklerde glukokortikoid tedavisi testis fonksiyonunu korumak için titre edilmelidir, bu da genellikle serum androstenedion seviyesinin normal aralığın üst sınırında veya yakınında olmasını gerektirir. Buna karşılık, 17-OHPun normalleşmesi glukokortikoid aşırı tedavisini gösterir. Gonadotropin seviyeleri normal aralıkta tutulmalıdır; baskılanmış

gonadotropinler adrenal androjen üretiminin yetersiz baskılandığını gösterir. Tedavi uyumu kötü ama testosteron eksikliği göstermeyen vakalarda androstenedion/testosteron oranına bakılır, bu oran < 0.5 ise testosteron gonadal orijinli, tersinde ise adrenal orijinli olduğunu gösterir. Uygun tedavi almayan ve klinik ve laboratuar olarak hedefte olmayan hastalarda hem glukokortikoid tedavisinin yoğunlaştırılması hem de testis muayenesi ve/veya ultrason ile TART'lar için ek değerlendirmenin düşünülmesini gerektirir. TART için çoğu zaman palpasyon ile yetinilmemeli, testis ultrasonu ile değerlendirilmelidir.

Kadın hastalar: Fertilite isteği olmayan kadınlarda, glukokortikoid tedavisi normalize edilmiş menstruel duruma ve hiperandrojenik semptomların baskılanması için kişiselleştirilmiş hedeflere ulaşmak için titre edilmelidir. Bu hedeflere genellikle normal aralığın üst sınırında veya yakınında androjen (androstendion, testosteron) seviyeleriyle ulaşılır. Testosteron ve androstenedion normal aralığın altına baskılanmamalıdır, bu durum glukokortikoid aşırı tedavisini gösterir. Normalize edilmiş bir 17-OHP seviyesi de benzer şekilde glukokortikoid aşırı tedavisini gösterir.

Alternatif Tedavi Rejimleri

Persistan hiperandrojenizm için kombine rejimler: Standart hidrokortizon rejimleriyle yeterli adrenal steroid baskılanmasının sağlanamadığı yetişkinlerde, kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi gün içinde tipik kortizol replasman dozlarında hidrokortizon (örn. günde 10 ila 25 mg) ve yatmadan önce çok küçük bir dozda daha uzun etkili bir glukokortikoid (örn. 1 ila 2 mg prednizolon veya metilprednizolon) kullanımını içerir. Yeterli adrenal steroid baskılanması sağlayan en düşük dozda daha uzun etkili glukokortikoid kullanılmalıdır. Kombinasyon tedavisi ACTH'yi baskılamak için etkili bir yöntem olup toplam glukokortikoid maruziyetini en aza indirmektedir. Kombine rejimler özellikle aşağıdaki durumlarda faydalı olabilir:

- Gebe kalmayı hedefleyen ve serum progesteronunun ek olarak baskılanmasına ihtiyaç duyan kadınlarda
- TART boyutunun küçültülmesinin hedeflendiği erkeklerde

Uyum Problemi İçin Uzun Etkili Glukokortikoid Kullanımı

Prednizolon ve metilprednizolon: Hidrokortizon dozuna uymakta zorluk çeken klasik 21OHD'li bireyler için prednizolon veya metilprednizolon tercih edilebilir. Bu daha uzun etkili glukokortikoidler genellikle günde iki kez uygulanır, sabahları kortizol eksikliğini gidermek için daha büyük bir doz (örn. 3 ila 5 mg) ve şafak öncesi ACTH artışını hafifletmek için yatmadan önce küçük bir doz (örn. 1 ila 2,5 mg). Daha büyük dozun yatmadan önce verildiği "ters günlük ritim" dozlaması genellikle önerilmemektedir (örn. uyanınca 2 mg ve yatmadan önce 5 mg metilprednizolon); bu tür rejimler kortizol eksikliğini iyi bir şekilde gidermez ve hastanın aktif olmadığı, uykuda olduğu gece boyunca aşırı tedavi dozuna sebep olur.

Deksametazon: Klasik 21OHD'li yetişkinlerde deksametazon kullanımı genellikle tercih edilmemektedir. Deksametazonun dar bir terapötik indeksi vardır ve oral doz formları kortizol replasmanı yerine anti-inflamatuar kullanımlar için tasarlanmıştır, bu da doz titrasyonunu zorlaştırmaktadır. Deksametazon çok güçlü ve uzun etkili bir glukokortikoiddir ve ACTH salınımını etkili bir şekilde baskılar. Ancak uzun etki süresi ve değişken bireyler arası metabolizma kronik kullanımda Cushingoid özelliklerin riskini artırabilir. Ayrıca, 0,25 ila 1 mg'lık dozların yatmadan önce uygulanması ACTH baskılanması için en etkili rejim olmasına

rağmen kortizol eksikliğini iyi bir şekilde yerine koymaz. Deksametazon tedavisi sınırlı süreli olmalı ve belirli tedavi hedefleri için saklanmalıdır (örn. TART küçülmesi).

Modifiye salımlı hidrokortizon: Birleşik Krallık ve Avrupa'yı da içeren bölgelerde KAH'li adelosanlarda ve yetişkinlerde kullanım için onaylanmıştır. Hızlı salımlı hidrokortizonda yetersiz adrenal androjen baskılanması olan bireylerde, modifiye salımlı hidrokortizon makul bir alternatiftir. Toplam günlük doz, ikiye bölünmüş dozlar halinde uygulanan 15 ila 25 mg'dır. İlk doz uyanınca alınır ve ikinci doz gece uyumadan hemen önce alınır. Yatma vakti dozu toplam günlük dozun yaklaşık %65 ila %75'i olmalı ve kalanı sabah alınmalıdır.

21- Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi İçin Geliştirilmekte Olan Yeni Tedaviler

Konjenital adrenal hiperplazinin altta yatan patofizyolojik mekanizmalarını hedef alan birkaç yeni glukokortikoid olmayan tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bu tedaviler gen ve kök hücre tedavileri, CRHR1 reseptör antagonistleri (Crinecerfont, Tildacerfont), anti-ACTH monoklonal antikorları, antiandrojenler, aromataz inhibitörleri, abirateron asetat ve mitotandır. Bu tedaviler gen ve kök hücre tedavileri hariç, adrenal androjen fazlalığına maruziyeti sınırlamayı amaçlamaktadır. Gen ve kök hücre tedavileri, kusurlu steroidogenezi geri kazandırmayı amaçlamaktadır. Adrenolitik bir ilaç olan mitotan TART'ı tedavi etmek için deneysel olarak kullanılmıştır. Ancak, mitotanın dar terapötik penceresi ve olası yan etkileri (örneğin, gastrointestinal yan etkiler ve nörotoksisite) nedeniyle mitotanın TART hastalarında yalnızca aşırı dikkatle kullanılması gerektiği ifade edilmektedir.

Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) tip 1 reseptör antagonisti (Crinecerfont): Oral bir CRF tip 1 reseptör antagonisti olan Crinecerfont, klasik 21OHD'li hastalar için ek tedavi olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde onaya sahiptir. Çoğu yetişkin için başlangıç dozu, yemeklerle birlikte günde iki kez oral yoldan 100 mg'dır. Ancak, sitokrom P450 3A4'ü indükleyen ilaçlar alan hastalar için doz ayarlamaları gerekebilir.

- **Etkinlik:** Crinecerfont, ACTH üretimini azaltır ve böylece adrenal steroid üretimini zayıflatır, bu da potansiyel olarak suprafizyolojik glukokortikoid dozajı olmadan hastalık yönetimini mümkün kılar. Klasik 21OHD'li 182 yetişkinin suprafizyolojik glukokortikoid tedavisi aldığı (günlük ortalama hidrokortizon dozu 17,6 mg/m2 vücut yüzey alanı) 24 haftalık bir çalışmada, günde iki kez crinecerfont 100 mg tedavisine rastgele atanan katılımcılar (n = 122), plaseboya atananlara kıyasla (n = 60; sırasıyla %27,3'e karşı %10,3 doz azaltımı) androstenedion'u başlangıç değerlerinde veya altında tutarken daha fazla glukokortikoid doz azaltımı elde etmiştir. Ayrıca, Crinecerfont grubundaki katılımcıların daha büyük bir oranı fizyolojik glukokortikoid replasmanıyla önceden belirlenmiş androstenedion kontrolünü sağlamıştır (<11 mg/m2 vücut yüzey alanı günlük; plasebo ile %63'e karşı %18). Hedef glukokortikoid doz azaltımının birkaç ay boyunca kademeli olarak yapılması önerilmektedir. Glukokortikoid dozunun azaltılması sırasında, glukokortikoid tedavisi için fludrokortizon dozu ve stres dozaj talimatlarının ayarlanması gerekebilir.
- **Yan etkiler:** Yorgunluk ve baş ağrısı en yaygın yan etkilerdir. Nadir olarak adrenal kriz bildirilmiştir.

Adrenalektomi

Uygun medikal tedaviye rağmen ağır klinik tablosu (tedaviye dirençli hirsutizm, oligoamenore ve infertilite gibi) olan vakalarda 21OHD için tek taraflı veya çift taraflı adrenalektomi vakaları bildirilmiş olsa da genel olarak öncelikli bir tedavi olarak önerilmemektedir. Adrenalektominin en önemli faydası, daha düşük glukokortikoid dozlarıyla tedaviye olanak sağlayan adrenal androjen ve progesteron salgılanmasının hemen ortadan kaldırılmasıdır. Ancak, adrenal androjen üretimindeki azalma tek taraflı adrenalektomi ile yalnızca geçici olabilir. Çift taraflı adrenalektomi, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavisine olan bağımlılığı artırır ve bu nedenle adrenal kriz riskini artırır. Ayrıca adrenalektomi sonrası kadınlar da dahil olmak üzere adrenal rest tümörlerinin gelişme riski artmaktadır.

Androjen Fazlalığı

21OHD'li kadınlarda, hiperandrojenik semptomları (örneğin, hirsutizm, akne) yönetmek veya adet fonksiyonunu düzenlemek için ek müdahale gerekebilir. Bu gibi durumlarda, kombine oral kontraseptifler glukokortikoid tedavisiyle birlikte kullanılabilir. Kombine oral kontraseptifler hem adet fonksiyonunu düzenler hem de SHBG'yi yükselterek antiandrojenik etkilere aracılık eder. Hirsutizmli kadınlarda, mekanik veya topikal kıl alma yöntemleri de kullanılabilir. Ancak, fludrokortizonun etkisini antagonize ettiği ve volüm kaybına neden olabileceği için özellikle klasik tipteki hastalarda antiandrojen olarak spironolakton tercih edilmemelidir.

Mineralokortikoid Replasmanı

Mineralokortikoid replasman ihtiyaçları genellikle yetişkinlikte azalsa da klasik 21OHD'li yetişkinlerin çoğu fludrokortizon ile mineralokortikoid tedavisine devam etmelidir.

Yetişkin fludrokortizon dozuna geçiş: Pediatrik bakımdan yetişkin bakımına geçiş yapan bireylerde, ilk yetişkin fludrokortizon dozu hastanın mevcut dozu ve oturma ve ayakta kan basıncı, serum potasyum konsantrasyonu ve PRA veya doğrudan renin konsantrasyonu (DRC) değerlendirmesine göre belirlenir. Bununla birlikte günlük pratikte hipotansiyon olmaması, sodyum ve potasyum düzeylerinin normal (kabul edilebilir) düzeylerde olması fludrokortizon dozunun yeterli olduğunu gösterir.

Klasik 21OHD'li yetişkinlerde tipik fludrokortizon dozu günlük 0,05 ila 0,2 mg'dır. Bu, günde bir kez veya iki bölünmüş dozda alınabilir. Doz mineralokortikoid eksikliğinin şiddetine ve eş zamanlı glukokortikoid tedavisine bağlıdır. Hidrokortizon glukokortikoid tedavisi için diğer seçeneklere göre daha fazla mineralokortikoid aktiviteye sahiptir, bu nedenle hidrokortizon kullanan yetişkinler genellikle daha düşük fludrokortizon dozlarına ihtiyaç duyar. Örneğin, günlük 20 mg hidrokortizonun mineralokortikoid aktivitesi yaklaşık olarak 0,05 mg fludrokortizona eşdeğerdir.

İzleme ve doz ayarlaması: Yetişkin bakımına geçiş veya fludrokortizon tedavisinin titrasyonu sırasında, klasik 21OHD'li yetişkinler hem klinik hem de laboratuvar değerlendirmeleri yoluyla her üç ila altı ayda bir ve ardından en az yılda bir kez değerlendirilmelidir. Optimum mineralokortikoid replasmanı, glukokortikoid dozunun azaltılmasını sağlayabilir.

Klinik değerlendirme: Klinik değerlendirmeler oturur ve ayakta kan basıncının ölçülmesini ve semptom takibini içerir. Fludrokortizonun yetersiz tedavisinin belirtileri ve semptomları arasında tuz isteği, baş dönmesi, kronik yorgunluk, postüral hipotansiyon ve mide bulantısı bulunurken, yüksek kan basıncı ve ödem aşırı tedavinin kanıtı olabilir.

Laboratuvar değerlendirmesi: Laboratuvar değerlendirmeleri serum potasyum ve PRA veya DRC ölçümünü içerir. Fludrokortizon tedavisinin hedefleri serum potasyum seviyesini normalleştirmek ve normal referans aralığında bir PRA veya DRC elde etmektir. Ancak, PRA (veya DRC) normal potasyum seviyesi olan asemptomatik yetişkinlerde hafif yüksek kalırsa, fludrokortizon dozu daha fazla artırılmamalıdır**;** bu durumda artan doz hipokalemiye yol açabilir. Laboratuvar değerlendirmesi asemptomatik bireylerde de yapılmalıdır. Yetersiz tedavi, klinik olarak sessiz olabilen ve yalnızca laboratuvar testlerinde belirgin olabilen kronik volüm kaybına yol açabilir. Semptomlara neden olup olmamasından bağımsız olarak, yetersiz tedavi, renin ve anjiyotensin II'nin kalıcı aşırı üretimine yol açar. Anjiyotensin II ve volüm kaybı, ACTH salgılanmasını uyararak daha yüksek adrenal androjen sentezine yol açabilir.

- **Doz ayarlaması –** Fludrokortizon dozu, yetersiz veya aşırı tedavi kanıtına göre gerektiği gibi 0,05 ila 0,1 mg artışlarla ayarlanmalıdır. Yetişkinlerde, terapötik bir replasman dozu belirlendikten sonra, fludrokortizon dozu genellikle yıllarca sabit kalır. Ancak, artan tuz kayıpları (örneğin, sıcak iklimlere maruz kalma, yoğun egzersiz) veya birincil hipertansiyon gelişimi durumunda daha fazla doz ayarlaması gerekebilir.

Fertilite ve Reprodüktif Sağlık

Genetik Danışmanlık

21-hidroksilaz eksikliği nedeniyle klasik konjenital adrenal hiperplazisi olan tüm bireyler adelosan döneminde ve yetişkin bakımına geçişte genetik danışmanlık almalıdır. Hem KAH'lı bireylere hem de eşlerine gebe kalma öncesi planlama sırasında genetik danışmanlık sağlanmalıdır. Hastalar KAH'ın otozomal resesif kalıtımını, etkilenen ve taşıyıcı durumu arasındaki farkı ve genel popülasyondaki taşıyıcı sıklığını anlamalıdır. Klasik 21OHD'nin insidansı ve nüfusun %2'sinin tahmini taşıyıcı sıklığına dayanarak, klasik 21OHD'li bir bireyin klasik 21OHD'li bir çocuğa sahip olma olasılığı yaklaşık 1:120'dir.

Kadın Hastalar

Klasik 21OHD'li kadınlar için, aylık adetler ve cinsel işlev, bireyin acil veya uzun vadeli fertilite planlarından bağımsız olarak bakım hedefleridir. Bu hedeflere ulaşmak hem optimize edilmiş glukokortikoid tedavisi hem de işlevsel anatomi gerektirir.

- **Adet fonksiyonunun normalleştirilmesi:** Glukokortikoidin yetersiz veya aşırı tedavisi adet düzensizliğine neden olabilir. Aşırı glukokortikoid maruziyeti olmadan yeterli adrenal steroid baskılanması sağlanamıyorsa kombine oral kontraseptifler adet fonksiyonunu düzenlemeye yardımcı olabilir. Klasik 21OHD'li kadınlarda adet düzensizliğinin ve infertilitenin başlıca nedeni androjenlerden daha ziyade adrenal kaynaklı progesterondur.

- **İşlevsel anatomiye ulaşılması:** Cinsel olarak aktif olmayı planlayan klasik 21OHD'li kadınlar, adelosan veya yetişkinlik döneminde rekonstrüktif jinekolojik cerrahiye ihtiyaç duyabilirler. Ancak dünyada bu cerrahinin zamanlaması (erken çocukluk çağında mı yoksa erişkin yaşta mı) konusunda fikir birliği yoktur. Sinir koruyucu klitoris plastisi ile veya olmadan çeşitli vajinoplasti prosedürleri, ilk prosedür olarak veya daha önce yapılmış bir prosedürün revizyonu olarak gerçekleştirilebilir. Kadınlar cinsel ilişki kurmada gecikme yaşayabilir ve önceki rekonstrüktif cerrahiye bakılmaksızın cinsel işlev optimum olmayabilir. Bu sorunlar danışmanlık ve muhtemelen ek cerrahi ve/veya vajinal dilatasyon dahil olmak üzere tedavi gerektirebilir. Düzenli dilatasyon ve yeterli lubrikasyon, restenoz ve dispareuni riskini azaltmak için önemlidir.

Fertilite

Klasik 21OHD olan kadınlarda fertilite oranı düşüktür. Bununla birlikte klasik 21OHD olan kadınların normal fertilite potansiyeli vardır ve ebeveyn olma isteğinin düşük olması daha çok şiddetli hastalığı olanlarla sınırlı görünmektedir.

Fertilitenin bozulmasına neden olan faktörler:

- Sadece progestin içeren kontraseptiflere benzer şekilde, servikal mukusu ve endometriyal fonksiyonu olumsuz yönde değiştiren adrenal kaynaklı progesteron artışı
- Anovülasyon
- Vajinal stenoz, intrauterin virilizasyon ve/veya önceki genital rekonstrüktif cerrahiye bağlı anatomik bozukluklar
- Psikolojik faktörler
- Kronik anovülasyona bağlı over hiperandrojenizmi
- Overyan adrenal rest tümörleri

Değerlendirme ve Tedavi Yaklaşımı: Klasik 21OHD'li kadınlar gebe kalma girişiminden önce, ideal olarak ilk genital rekonstrüksiyon cerrahisini veya gerekirse önceki cerrahinin modifikasyonunu sağlayabilen bir cerrahla jinekolojik değerlendirmeye yönlendirilmelidir. Bu değerlendirme ayrıca 21OHD'den bağımsız olarak fertiliteyi etkileyebilecek diğer durumların (örneğin, tübüler obstrüksiyon, endometriozis) tanımlanmasına da yardımcı olur. Fonksiyonel anatomi elde edildikten sonra, adrenal steroid üretiminin daha fazla baskılanması için glukokortikoid tedavisi yoğunlaştırılır. Tedavinin hedefi, foliküler faz progesteron düzeyini <0,6 ng/mL (2 nmol/L) seviyesine düşürmektir. Bu yoğunlaştırılmış tedavi genellikle gebe kalma elde etmek için en az birkaç ay gereklidir ve sıklıkla hem hidrokortizon hem de yatmadan önce alınan daha uzun etkili bir glukokortikoid ile kombinasyon tedavisi gerektirir. Düzenli adet görme ve hedef foliküler faz progesterona rağmen infertilite belirginse (örneğin, 6 ila 12 ay sonra gebe kalamama), bir reproduktif veya fertilite merkezine sevk önerilmelidir.

Adrenal rest tümörleri için taramanın rolü: Klasik 21OHD'li kadınlarda, adrenal rest tümörleri için tarama önerilmemektedir. Overyan adrenal rest tümörleri, klasik 21OHD'li tedavi edilen kadınlarda nadir görülmektedir. Küçük overyan rest tümörlerini tespit etmede ultrason ve manyetik rezonans görüntülemenin (MR) duyarlılığı bilinmemektedir, ancak overlerin diğer androjen üreten tümörlerinin geleneksel görüntüleme çalışmalarıyla tespit edilmesi zordur. Bu nedenle overyan rest tümörlerinin gerçek yaygınlığı daha yüksek olabilir, bu tümörlerin çoğu cerrahi sırasında veya otopside tespit edilmektedir. Testis adrenal

rest tümörlü erkeklerde olduğu gibi kadınlarda rest tümörlerinin etyolojisi, glukokortikoid yetersiz tedavisi veya uyumsuzluğu nedeniyle ACTH'de devam eden yükselmelerle ilişkili görünmektedir. Ancak, kadınlarda, glukokortikoid tedavisinin adrenal rest gelişimini ve/veya boyutunu azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir. Kadınlarda, adrenal restler overler ve çevreleyen yapılar dahil olmak üzere retroperitonda gelişebilir. Bunlar öncelikle over dokusunda ve daha az sıklıkla paraovaryan ya da adneksal bölgelerde yer almaktadır.

Erkek Hastalar

Testiküler adrenal rest tümörleri için tarama: Klasik 21OHD'li yetişkin erkekler TART'lar için risk altındadır. TART'ların patogenezi bilinmemektedir ancak testisteki ektopik adrenal korteks kalıntılarından veya kronik olarak yüksek ACTH etkisi altında farklılaşan ve büyüyen yeniden programlanmış Leydig kök hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. TART hücreleri Leydig ve adrenal hücrelerine özgü enzimleri ve belirteçleri kodlayan genleri eksprese eder. TART'ların kitle etkisi testis içi basıncı artırır, normal testise kan akışını bozar ve semenin dışarı akışını engeller. Bu nedenle, TART'lar birden fazla mekanizma yoluyla infertiliteye neden olabilir.

- **Tarama:** Klasik 21OHD'li erkeklerde, TART'ları tespit etmek için testis ultrason taraması ergenlikte başlamalı ve yetişkin bakımına geçiş sırasında en az bir kez yapılmalıdır. Devam eden izlemde, en azından yılda bir kez TART için fiziksel muayene ve/veya ultrason izlemesi yapılmalı ve laboratuvar olarak glukokortikoid ile yetersiz tedavi bulguları varlığında ek değerlendirme yapılmalıdır. TART'lar rete testislerin yakınında oluşan sert, düzensiz kitlelerdir. Çoğunlukla bilateral olarak ortaya çıkarlar ve büyük olduklarında ağrılı olabilirler. Ancak kitleler küçük olduğunda fizik muayenede ele gelmeyebilir. Ultrasonografi, TART tespiti için en hassas yöntemdir. Birçok çalışma, klasik 21OHD'li ergen ve yetişkin erkeklerin %30 ila %50'sinde TART geliştiğini göstermiştir.

- **Yönetim:** TART'ları önlemenin en etkili yolu, yeterli glukokortikoid tedavisi sağlamak ve tedavide uzun süreli boşluklardan kaçınmaktır. Yoğunlaştırılmış glukokortikoid tedavisi, bazı olgularda TART boyutunu küçültmek, ağrıyı azaltmak ve fertiliteyi korumak açısından etkili olabilir. Vaka raporları, suprafizyolojik dozlarda deksametazon veya gündüz verilen hidrokortizonla birlikte yatmadan önce uygulanan deksametazon tedavisinin, testiküler kitlelerin boyutunda azalma veya tamamen gerileme sağlayabileceğini göstermiştir. TART küçülmesi genellikle birkaç ay süren yoğun tedavi gerektirir. Ancak, deksametazon içeren rejimlerin yan etkileri bu tedavilerin kullanım süresini sınırlayabilir. Cerrahi tedavi, TART büyümesini ve ilişkili ağrıyı uzun vadede kontrol altına alabilir. Ancak, TART'lı sekiz hastayı içeren bir seride olduğu gibi, cerrahi müdahale testiküler testosteron üretimi veya spermogenezi geri kazandırmakta genellikle başarısızdır. TART varlığında yüksek serum FSH düzeyi, testiküler hasarı gösterir ve fertilite açısından kötü bir prognostik faktör olarak değerlendirilir.

Fertilite: Klasik 21OHD'li erkeklerde normal semen analizi aşırı tedavi olmaksızın iyi hastalık kontrolünün en iyi kanıtıdır ve sperm bankacılığı fertiliteyi korumak isteyen genç erkekler için bir seçenektir. Erkeklerde hem yüksek hem de baskılanmış FSH seviyeleri infertiliteyi gösterebilir. TART'lı erkeklerde, yüksek FSH seviyesi testiküler hasarı gösterir. Baskılı FSH

(ve LH) seviyesi yetersiz glukokortikoid tedavisini yansıtır ve bozulmuş spermatogeneze yol açar. Gonadotropin baskılanması olan bazı erkeklerde, glukokortikoid tedavisinin yoğunlaştırılması sperm üretimini geri kazandırabilir. Gonadotropin replasmanı ayrıca klasik 21OHD ve hipogonadotropik azoospermiye bağlı infertiliteyi tedavi etmek için de kullanılmıştır.

Klasik 21OHD'li erkeklerde, özellikle kronik glukokortikoid ile yetersiz tedavi durumunda, oligospermi ve infertitite gelişme eğilimi vardır. Yetersiz tedavi iki nedenden dolayı sperm üretiminin bozulmasına yol açar. Birincisi, adrenal kaynaklı androjenler gonadotropinleri baskılayarak Leydig hücrelerinden testosteron üretiminin azalmasına yol açar. Yüksek adrenal kaynaklı androjenler hipogonadizmi telafi eder ve erkek ikincil cinsel özelliklerini koruyarak testis fonksiyonunun normal olduğu yanlış izlenimini yaratır. İkincisi, bu erkeklerin yaklaşık yarısı TART geliştirir.

Gebelik

Glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi: Klasik 21-hidroksilaz eksikliği (21OHD) olan kadınların, gebelik süresince kesintisiz glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisine ihtiyaçları vardır. Hidrokortizon ve/veya prednizolon, fludrokortizon ile kullanılmalıdır. Deksametazon gibi plasentayı geçen glukokortikoidler gebelikte kullanılmamalıdır. Birinci ve ikinci trimesterlerde iyi tolere edilirse, gebe kalmadan önceki glukokortikoid rejimi genellikle devam ettirilir. Glukokortikoidle ilişkili yan etkiler ortaya çıkarsa doz öncelikle yatmadan önceki dozu azaltarak veya ortadan kaldırarak ayarlanabilir. Üçüncü trimesterde çoğu hasta glukokortikoid dozunda %20 ila %40 oranında bir artışa ihtiyaç duyar. Gebelikte fludrokortizon dozunun ayarlanması genellikle gerekmez ancak düzenli klinik ve laboratuvar takip gereklidir.

Doğum: Vajinal yetersizlik nedeniyle doğumda neredeyse her zaman sezaryen gerekir. Doğumun başlangıcında veya ameliyattan hemen önce (sezaryen planlanmışsa), glukokortikoid tedavisi cerrahi stres için olduğu gibi yoğunlaştırılmalıdır

Uzun Dönem Komplikasyonların Takibi

Klasik 21-hidroksilaz eksikliği olan bireylerde, düşük kemik yoğunluğu, obezite, insülin direnci ve hipertansiyon riski artmıştır. Ayrıca sıklıkla yaşam kalitelerinde düşüklük bildirilmiştir.

Kardiyometabolik risk faktörleri: Vücut ağırlığı ve kan basıncı en az yılda bir ölçülmelidir. Ek kardiyometabolik tarama (örneğin, açlık glikozu, HbA1c, lipid paneli) genel yetişkin popülasyonunda olduğu gibi yapılmalıdır. Tüm yetişkinler kardiyometabolik sağlığı desteklemek için genel yaşam tarzı önlemleri hakkında danışmanlık almalıdır.

Glukokortikoid tedavisinin aşırı yapılmadığı durumlarda, KAH'ın artmış kardiyometabolik riske neden olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Özellikle deksametazon ve prednizon kullanımı obezite ve insülin direnci riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu bulgular değişken glukokortikoid dozajı ve KAH şiddetiyle karıştırılabilir. Yirmi gözlemsel çalışmanın meta-analizinde KAH'li bireylerde KAH'siz bireylere kıyasla daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, insülin direnci ve karotis intimal kalınlığı tespit edilmiştir. Klasik 21OHD'li yetişkinler arasında %35 ila %41 oranında obezite tespit edilmiştir ve bu öncelikle glukokortikoid tedavisinin yüksek dozda replasmanına atfedilmiştir. Bir çalışmada klasik 21OHD'li kadınlarda gestasyonel diyabet riskinin arttığı, genel popülasyondaki tahmini %7 ila %10'luk

yaygınlığa kıyasla bildirilen yaklaşık %20'lik bir yaygınlığa sahip olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada yetişkinlerin %46'sında hiperkolesterolemi bulunmuştur ancak bu çalışmayı içeren sonraki bir meta-analizde KAH'li ve KAH'siz yetişkinler arasında serum lipitlerinde bir fark bulunamamıştır.

Ruh sağlığı ve yaşam kalitesi: Her ziyarette hastalara ruhsal durumu, stres, günlük işlev (örneğin, iş performansı, enerji) ve genel yaşam kalitesi hakkında sorular sorulmalıdır. Gerekli olduğunda tedavi psikiyatristlerin katılımıyla multidisipliner olarak yapılmalıdır. 21OHD'li yetişkinlerde, ruh halini, enerjiyi ve yaşam kalitesini optimize etmek için glukokortikoid aşırı tedavisinden kaçınmak kritik öneme sahiptir. Yaşam kalitesi 21OHD'li yetişkinlerde genel olarak azalmıştır. Yüz ellibir yetişkine ilişkin bir çalışmada yaşam kalitesinin azalmasının prednizolon veya deksametazon tedavisinin kullanımıyla (hidrokortizona kıyasla) ilişkili olduğu ancak toplam glukokortikoid dozuyla ilişkili olmadığı belirtilmiştir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü: Klasik KAH'lı tüm hastalarda, yaklaşık olarak beklenen en yüksek kemik yoğunluğunun olduğu 25 yaşında DXA ile temel kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümü önerilmektedir. Yaşam boyu glukokortikoid tedavisi kemik yoğunluğunu etkileyebileceğinden bu temel ölçüm sonraki BMD değerlerini yorumlamak için önemlidir. Temel değerlendirmeden sonra yüksek doz glukokortikoid tedavisine (>10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) uzun süreli (örneğin, ≥12 ay) maruz kalmış, kemik kaybı için başka risk faktörleri geliştiren veya atravmatik kırık yaşayan yetişkinlerde BMD'nin yeniden ölçümü önerilmektedir. Bu tetikleyicilerin yokluğunda genel yetişkin popülasyonu için yaşa ve cinsiyete dayalı kılavuzlara göre BMD'nin ölçülebileceği ifade edilmektedir. Klasik 21OHD'li tüm yetişkinler yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı ve rutin fiziksel aktivite dahil olmak üzere kemik sağlığını optimize etmek için yaşam tarzı önlemlerini takip etmelidir. D vitamini eksikliği, klasik 21OHD'li çocuklarda ve yetişkinlerde yaygındır. BMD ölçümü veya atravmatik kırık temelinde osteoporoz tanısı konulan klasik 21OHD'li yetişkinlerde yönetim glukokortikoid kaynaklı osteoporozu olan diğer popülasyonlarla aynıdır.

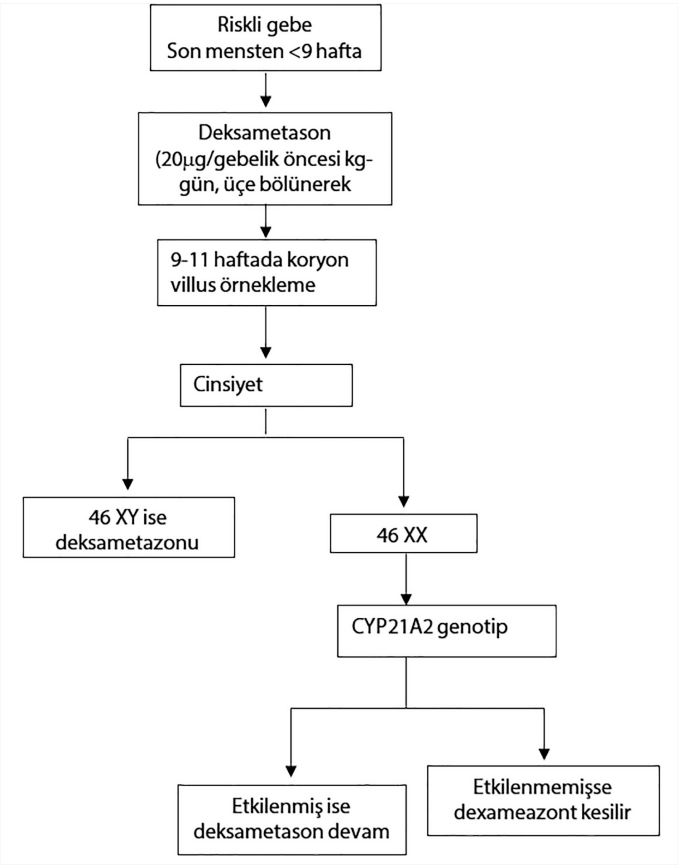
Prenatal Tedavi

Klasik tipte hastalık taşıma ihtimali yüksek fetuslarda intrauterin tedavi başlanmalıdır. Bu bir anlamda klasik tipte KAH bulunan bir gebenin tedavisi anlamına gelmektedir. 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 (molekuler genotip analizi de yaparak) koryonik villus örneklemesi önerilir. Amniosentez 12-13. haftalarda yapılırken koryonik villus örneklemesi 8-9. haftalarda yapılır. Bir diğer yöntem maternal kandan fetal cinsiyet belirleme (fetal Y kromozom DNA'sı) yöntemi de prenatal tedavi için kullanılabilecek yöntemdir.

Son yıllarda koryon villus örneklemesi ve amniosentez yerini daha az invaziv olan "*cell free* DNA analizi (maternal kanda)" ve "*prenatal genetic 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.

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 hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin inaktivasyonundan kurtulur. Daha önce etkilenmiş aile bireyi bulunan durumlarda prenatal tedavi başlanır. Prenatal tedavi aslında kör bir tedavidir çünkü fetal cinsiyet henüz bilinmemektedir. Daha sonra karyotipe göre erkek olduğu anlaşılırsa veya DNA incelemesine göre etkilenmemiş dişi fetus olduğu anlaşılırsa tedavi 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 örneklemesi 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 10.4'te sunulmuştur.



Şekil 10.4. Prenatal tedavi prensipleri

10.7.2 Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi

Kadın Hastalar

Hirsutizm ve akne: Hiperandrojenik semptomlar ve oligomenore yönetimi için birinci basamak tedavi olarak kombine östrojen-progestin içeren orak kontraseptifler (OKS) önerilmektedir. OKS'lere yanıt yetersizse antiandrojenler eklenebilir. Glukokortikoid tedavisi uzun dönemdeki riskler ve yan etkiler nedeniyle yalnızca OKS ve antiandrojen tedavilerine yanıt vermeyen veya bunları tolere edemeyen kişiler için kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda, hidrokortizon ve deksametazon, serum adrenal androjen konsantrasyonlarını (dehidroepiandrosteron [DHEA] ve DHEA sülfat [DHEAS]) baskılamak için bir OKS veya bir antiandrojenden (siproteron asetat) daha etkiliyken, hirsutizm skorlarını azaltma konusunda daha az etkili bulunmuştur. Overyan androjenleri baskılayan OKS'ler, ACTH ve adrenal androjenlerini de baskılamaktadırlar. Hirsutizm için glukokortikoidlerden daha etkili görünmektedirler. OKS seçimi için öncelikli bir ajan söz konusu değildir, hirsutizmi olan herhangi bir kadın hasta ile aynıdır (polikistik over sendromu olan kadınlardaki gibi). Spironolakton gibi antiandrojenler de bu hastalarda hirşutizmin tedavisinde etkilidir ancak potansiyel teratojeniteleri nedeniyle tek başlarına kullanımları önerilmemektedir.

Oligomenore: Fertilite istenmiyorsa, adet döngüsü yönetimi için glukokortikoid tedavisi yerine OKS ajanları önerilmektedir. Glukokortikoidler ovulasyonu ve düzenli döngüleri geri getirebilse de kontrasepsiyon sağlamazlar ve bazı önemli riskler ve yan etkilerle ilişkilidirler. OKS'leri veya antiandrojen tedaviyi tolere edemeyen veya kullanamayan kadınlarda hem hiperandrojenik semptomlar hem de adet döngüsü yönetimi için glukokortikoid tedavisi kullanılabilir.

Anovulatuar infertilite: Non-klasik KAH'lı kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk tedavi olarak glukokortikoid tedavisi önerilmektedir. Glukokortikoid tedavisi tek başına etkili olmazsa klomifen sitrat ve diğer yardımcı üreme teknikleri eklenebilir.

Deksametazon plasental 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 tarafından inaktive edilmediğinden fetal maruziyete sebep olabilmektedir. Bu nedenle, ovulasyon indüksiyonu için hidrokortizon, prednizon veya prednizolon önerilmektedir. Genellikle günde 5 mg prednizon ile başlanılıp bununla ovulasyon sağlanamadıysa, klomifen sitrat eklenebilir. Alternatif olarak, klomifen eklenmeden önce prednizon dozu günde 7,5 mg'a çıkarılabilir.

Glukokortikoid tedavisi, fertilite istenmediğinde kesilebilir. Ancak hiperandrojenik semptomlar devam edebilir ve sürekli tedavi gerektirebilir. Sadece oligomenore ve/veya hiperandrojenizm için tedavi gören kadınlarda glukokortikoid tedavisinin kesilerek OKS'lere geçilmesi önerilmektedir. Glukokortikoidlerin kullanılması gerekiyorsa (diğer tedavi seçenekleri tolere edilmiyorsa veya kontrendikeyse), günde bir kez verilen 0,25 mg deksametazon veya günde iki doza bölünmüş 4 ila 6 mg prednizon veya prednizolon başlangıç dozları olarak önerilebilir. Tedavi edilen belirti veya semptomu iyileştiren en düşük doz kullanılmalıdır.

Erkek Hastalar

Oligospermi olmadığı sürece (fertilite isteyen bir erkekte) erkeklerde tedavi gerekli değildir. Tedaviye ihtiyaç duyan nadir hastalar için günde bir kez verilen 0,25 mg deksametazon veya

günde iki doza bölünmüş 4 ila 6 mg prednizon veya prednizolon ile başlanması önerilmektedir. TART ve infertilitenin klasik KAH'li erkeklerde yaygın olsa da non-klasik KAH'lı erkeklerde çok nadir olduğu düşünülmektedir.

Stres dozu glukokortikoid kullanımı: Non-klasik KAH'lı hastalar için, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini baskılayabilen glukokortikoid tedavisi almadıkları sürece stres dozu glukokortikoidlere gerek yoktur.

Tedavinin izlenmesi: Klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliği olan yetişkinlerde glukokortikoid tedavisinin izlenmesi için standartlar oluşturulmamıştır. Hem çocuklarda hem de kadınlarda, androstenedion ve testosteron seviyelerini normalleştirme hedefiyle kadınlarda 17-OHP, androstenedion ve testosteron konsantrasyonları ölçülmelidir. Adrenal androjen salgılanması tamamen baskılanmamalıdır; baskılanmış 17-OHP seviyeleri genellikle aşırı tedaviyi gösterir ve 17-OHPun normalin üst sınırının iki veya üç katına yükselmesi kabul edilebilir. Çocuklarda tedavinin hedeflerinden biri boy uzunluğunun normale dönmesidir; bu nedenle büyüme eğrileri takip edilmelidir. Klasik KAH'lı gebe kalmaya çalışan kadınlar için progesteron takibi yararlıdır ve progesteron <2 nmol/L (<0,6 ng/mL) olması klasik KAH'lı kadınlarda artmış fertilite oranları ile ilişkilidir. Bunun non-Klasik KAH'lı kadınlarda da geçerli olup olmadığı belirsizdir. Cushing sendromunun semptomlarına ve belirtilerine karşı uyanık olunmalıdır. Hastalara, kemik kaybını kontrol etmek için periyodik olarak kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yaptırmalıdır. Semptomları iyileştiren en düşük doz kullanılmalıdır.

10.7.3 Diğer Nadir KAH Formlarında Tedavi

11-Beta-Hidroksilaz Eksikliği

11OHD'li çocuklarda tedavinin hedefleri, hipertansiyonu, hipokalemiyi ve androjen fazlalığını iyileştirmek için mineralokortikoid ve adrenal androjen öncü sentezini yeterince azaltmaktır.

Kadın Hastalar

Erişkinlerde büyüme ve kemik yaşı ilerlemesi artık sorun olmaktan çıkmış ancak androjen fazlalığı ve hipertansiyon tedavi endikasyonları olmaya devam etmektedir. Spironolakton, 25 ila 200 mg/gün hem mineralokortikoid aracılı hipokalemili hipertansiyonu hem de mineralokortikoid ve androjen reseptörlerini bloke ederek androjen fazlalığını tedavi eder. Spironolaktonun başlıca dezavantajları, adetler arasında vajinal kanama veya lekelenme ve gebelikteki teratojenik etkisidir.

Erkek Hastalar

Adrenal rest tümörlerinin gelişmesini önlemek için en azından hidrokortizonun replasman dozları uygulanmalıdır. Spironolakton erkeklerde jinekomasti ve cinsel işlev bozukluğuna neden olabilirken, eplerenon ve potasyum tutucu diüretikler triamteren ve amilorid alternatiflerdir. Mineralokortikoid fazlalığının diğer formlarında olduğu gibi, hipertansiyon yeterli tedaviden sonra bile devam edebilir.

CYP17A1 Eksiklikleri

Klasik 17OHD'de tedavinin hedefleri mineralokortikoid fazlalığının etkilerini azaltmak, glukokortikoid eksikliğini önlemek ve kemik mineral yoğunluğunun iyileştirilmesi gibi yan faydalarla birlikte istenen sekonder seks karakter özelliklerini geri kazandırmaktır. Bu geçmişte kullanılan glukokortikoidin suprafizyolojik baskılayıcı dozları yerine mineralokortikoid blokajı ve kortizol ve seks steroidlerinin fizyolojik replasman dozlarıyla sağlanabilir.

Glukokortikoid replasmanı: Glukokortikoid eksikliği olan hastalar fizyolojik kortizol replasman tedavisine ihtiyaç duyar.

Mineralokortikoid blokajı: Kadın cinsiyette yetiştirilen hastalar için, mineralokortikoid reseptörünü bloke etmek için tercih edilen ilaç spironolaktondur. İlaçlar, kan basıncı, DOC, kortikosteron ve elektrolitlerin izlenmesine göre titre edilir; renin baskılanması, bazı durumlarda yeterli tedaviye rağmen yıllarca sürebilir.

Seks steroid replasmanı ve fertilite: Seks steroid tedavi rejimleri fizyolojik evreye ve tedavi hedeflerine göre değişir.

- **Puberte indüksiyonu**: Puberte, pubarşın beklenen zamanında düşük doz östrojen ile indüklenir. Siklik çekilme kanaması yalnızca sağlam uteruslu 46, XX kadın hastalar için gereklidir.

Fertilite: İnkomplet 17OHD'li 46, XX hastasında birkaç in vitro fertilizasyon ve canlı doğum vakası tanımlanmıştır. Bu vakalarda, adrenal kaynaklı progesteron salgısı deksametazon ile baskılanmıştır. Daha sonra endometriumu hazırlamak için estradiol valerat verilerek embriyo transferi gerçekleştirilmiştir.

3-β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2 Eksikliği (HSD3B2)

17OHD tedavisine benzer şekilde, tedavi hem adrenal hem de gonadal steroid eksikliklerinin yerine konulmasını içermelidir.

Erkek cinsiyette yetiştirilen 46,XY çocuklarda, glukokortikoid (hidrokortizon) ve mineralokortikoidin (fludrokortizon asetat) replasman dozları genellikle adrenal kaynaklı androjen üretimini azaltarak büyümeyi normalleştirmek ve kemik yaşının ilerlemesini önlemek için yeterlidir. Genellikle aktif androjenleri prepubertal aralıkta tutmak için ACTH ve DHEA'nın baskılanması gerekli değildir.

Kadın cinsiyette yetiştirilen çocuklarda, özellikle puberte döneminde adrenal öncüllerden türetilen androjenlerin aşırı üretimini önlemek için biraz daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

10.7.4 KAH'lı Bireylerde Çocukluk-Erişkin Geçiş Süreci

Kortizol biyosentezi için gerekli enzim ve kofaktör proteinlerdeki genetik eksikliklere bağlı olarak gelişen KAH, çocukluk çağında primer adrenal yetmezliğin en sık görülen nedenidir. Pek çok hastalıkta olduğu gibi, KAH tanısı alan çocukların erişkinlik sürecine geçişi, uzun vadeli sağlık yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Erişkin kliniklerine geçişin planlı ve disiplinler arası bir yaklaşımla gerçekleştirilmesi, bu hastaların uzun vadeli takip

ve yönetimindeki zorlukları azaltabilir. Çocukluk ve ergenlik döneminde olduğu gibi, erişkinlikte de çok yönlü bir ekip çalışması gereklidir ve bu süreçte en önemli unsurlardan biri hastaların eğitimi ve bilinçlendirilmesidir.

Bu süreçte, gerekli hallerde çocuk ve erişkin endokrinoloji uzmanlarının yanı sıra kadın hastalıkları ve doğum, üroloji, genel cerrahi, psikiyatri ve genetik uzmanlarının iş birliği önerilmektedir. Ayrıca hemşireler, diyetisyenler, aile bireyleri ve hastaların kendileri de tedavi ekibinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Genellikle 18 yaşından sonra çocuk endokrinoloji kliniklerinden erişkin kliniklerine nakledilen hastalar için geçiş sürecini kolaylaştırmak amacıyla standart bir geçiş formu kullanılmalıdır. Bu form, hastaların tanı anından itibaren klinik seyri, genetik analiz sonuçları, hormonal profilleri ve tıbbi geçmişleri hakkında özet bilgiler içermelidir.

Ayrıca, adrenal yetersizlik kimlik kartlarının düzenli olarak kontrol edilmesi ve hastaların stres anında kortikosteroid gereksinimleri ile adrenal yetersizlik krizlerini yönetme konusunda bilgilendirildiğinden emin olunmalıdır.

Geçiş süreci, bireyin klinik durumu ve ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilerek planlanmalı ve hastalar bu sürece en az bir yıl öncesinden hazırlanmalıdır. Bu geçişin yapılandırılmasında başarılı yaklaşımlardan biri, Almanya'da geliştirilen Kieler Modelidir. Bu modele göre, çocuk ve erişkin endokrinologlar birlikte çalışarak hastaları ortak takip edebilecekleri geçiş klinikleri düzenlemekte ve sürecin aşamalı ve kontrollü bir şekilde ilerlemesini sağlamaktadır.

Bu model kapsamında, 17-18 yaş arasındaki hastalar hem çocuk hem de erişkin endokrinoloji uzmanları tarafından değerlendirilerek takip edilmekte ve böylece geçiş sürecinin daha sağlıklı yönetilmesi hedeflenmektedir. Araştırmalar, planlı bir geçiş süreci uygulanmadığında, KAH'lı bireylerin yarısından fazlasının erişkin endokrinoloji kontrollerine düzenli olarak devam etmediğini göstermektedir. Bu durum, hastaların uzun vadeli sağlık yönetimi açısından risk oluşturabileceğinden, planlı ve yapılandırılmış bir geçiş süreci büyük önem taşımaktadır.

Geçiş Sürecinde Klinik Takip

KAH yönetimi, çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde farklı önceliklere sahiptir. Çocukluk döneminde büyüme, gelişme ve hormonal dengenin sağlanması ön plandayken, erişkin dönemde metabolik komplikasyonlar, üreme sağlığı ve psikososyal uyum daha fazla önem kazanmaktadır.

Geçiş sürecinde hem kadın hem de erkek hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gereklidir. Kadın hastalarda obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm ve PKOS gibi sorunlar sık görülürken, erkek hastalarda testiküler adrenal kalıntılar ve sperm üretimi ile ilgili bozukluklar daha yaygın olarak karşılaşılan problemler arasındadır. Her iki cinsiyette de psikolojik ve cinsel kimlik gelişimi ile ilgili değerlendirmelerin yapılması önemlidir.

Geçiş sürecinde multidisipliner bir ekip tarafından gerçekleştirilecek detaylı değerlendirme şu unsurları içermelidir:

- **Hormonal değerlendirme:** ACTH, 17-OH progesteron, 11-deoksikortizol, testosteron, androstenedion ve DHEA-S seviyelerinin düzenli takibi
- **Metabolik izlem:** Vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, insülin direnci ve dislipidemi taramaları
- **Görüntüleme:** Adrenal, testiküler veya over kaynaklı tümörler açısından USG taramaları
- **Üreme sağlığı:** Kadın hastalarda jinekolojik değerlendirme ve pelvik USG, erkek hastalarda testis fonksiyonlarının izlenmesi
- **Psikososyal destek:** Cinsel kimlik gelişimi, sosyal uyum ve psikolojik destek ihtiyacının değerlendirilmesi

Planlı ve disiplinler arası bir yaklaşım ile yürütülen geçiş süreci, hastaların erişkinlik döneminde karşılaşabileceği sağlık risklerini en aza indirerek yaşam kalitesini artırmada kritik bir rol oynamaktadır.

KAH'lı Bireylerde Geçiş Döneminde Karşılaşılan Başlıca Sorunlar

Obezite ve Metabolik Sendrom

KAH'lı bireylerde özellikle ergenlik döneminde kilo alma eğilimi artar ve abdominal yağlanma belirgin hale gelir. Yapılan çalışmalar, KAH'lı çocuk ve ergenlerin genel popülasyona kıyasla daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğunu göstermektedir. Glukokortikoid tedavisi ile ilişkili metabolik değişiklikler, enerji dengesini olumsuz etkileyerek insülin direncinin artmasına neden olabilir. Artmış androjen seviyeleri ve uzun süreli glukokortikoid tedavisinin kombinasyonu, insülin duyarlılığını azaltarak insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişme riskini artırmaktadır.

Metabolik profildeki değişiklikler, lipit dengesinde de bozulmalara yol açabilir. KAH'lı bireylerde LDL-kolesterol (LDL-C) seviyeleri artarken, HDL-kolesterol (HDL-C) seviyeleri düşebilir**,** bu da ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu nedenle, KAH'lı bireylerde obezite ve metabolik sendromun erken dönemde tespit edilmesi ve düzenli takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli fiziksel aktivite ve uygun beslenme alışkanlıklarının kazandırılması, metabolik komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir.

Üreme Sağlığı ve Fertilite

KAH tanılı kadın hastalarda over fonksiyonları etkilenebilir ve doğurganlık potansiyeli azalabilir. Tuz kaybettiren klasik KAH vakalarında fertilite oranları daha da düşüktür. Yüksek androjen ve progesteron seviyeleri, ovulasyon düzensizliklerine neden olarak gebelik elde etmeyi zorlaştırabilir. Ayrıca, PKOS gelişme riski, genel popülasyona kıyasla daha yüksektir. Vajinal stenoz, klitoris büyümesi ve cinsel disfonksiyon gibi anatomik ve fonksiyonel sorunlar da görülebilir. Bu nedenle, geçiş sürecinde kadın hastaların düzenli jinekolojik muayenelerinin yapılması önemlidir. Gerekli durumlarda, jinekolojik değerlendirmelerin anestezi altında gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

Erkek hastalarda, ACTH'nin kronik olarak baskılanamaması testislerde adrenal kalıntıların gelişmesine yol açabilir. Bu kalıntı tümörleri zamanla büyüyerek spermatogenezi bozabilir ve

infertiliteye neden olabilir. Bu nedenle, geçiş döneminde testis fonksiyonları yakından izlenmeli ve gerekirse ultrasonografi ile değerlendirme yapılmalıdır.

Hirsutizm ve Hiperandrojenizm

Kadın hastalarda aşırı androjen üretimi, hirsutizm, akne, ses kalınlaşması, erkek tipi saç dökülmesi (androgenetik alopesi) ve kas yapısında belirginleşme gibi belirtilere yol açabilir. Hirsutizmin şiddetini değerlendirmek için klinik muayenede Ferriman-Gallwey skoru kullanılmalıdır.

Hiperandrojenizmin yönetimi için bireysel bir tedavi planı oluşturulmalı, antiandrojenik tedavi seçenekleri ve yaşam tarzı değişiklikleri değerlendirilmelidir. Androjen seviyelerinin kontrol altına alınması, semptomların hafifletilmesine ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olabilir.

Psikolojik Sorunlar ve Cinsel Kimlik Sorunları

KAH'lı bireylerin prenatal dönemde yüksek androjen seviyelerine maruz kalmaları, psikososyal gelişim üzerinde önemli etkiler yaratabilir. Yapılan araştırmalar, KAH'lı bireylerde cinsel kimlik ile ilgili sorunların ve psikiyatrik rahatsızlıkların daha sık görülebileceğini göstermektedir. Cinsel yönelimde farklılıklar ve cinsel kimlik gelişimiyle ilgili zorluklar yaşanabilir.

Bunun yanı sıra, kortizol eksikliği ve tekrarlayan adrenal krizler bilişsel gelişimi olumsuz etkileyebilir, stres toleransını azaltabilir ve duygudurum bozukluklarına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, geçiş sürecinde psikososyal destek sağlanması büyük önem taşımaktadır. Hastaların düzenli psikolojik değerlendirmelerden geçirilmesi, bireysel ve aile danışmanlığı hizmetlerinden faydalanmaları önerilmektedir.

Adrenal ve Testiküler Kitleler

KAH tanılı hastalarda adrenal ve testiküler kitlelere genel popülasyona kıyasla daha sık rastlanmaktadır. Adrenal kalıntılar, testis, overler, geniş ligament ve çölyak pleksus gibi bölgelerde saptanabilir. Bu kalıntılar ACTH'nin kontrolsüz artışıyla büyüyebilir ve mekanik baskı oluşturarak testis fonksiyonlarını bozabilir. Yüksek doz steroid tedavisine rağmen kontrol edilemeyen bazı hiperandrojenizm vakalarında adrenal veya gonadal tümör olasılığı düşünülmelidir. Adrenal kalıntılar, erken dönemde yüksek doz steroid tedavisine yanıt verebilirken, ilerleyen vakalarda bu etki azalır. Adrenalektomi sonrası da bu kalıntıların büyüyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Steroid tedavisine yanıt alınamayan veya uzun süreli yüksek doz steroid kullanımının yan etkilerinden kaçınılması gereken durumlarda cerrahi seçenekler değerlendirilebilir. Ancak, testiküler adrenal kalıntılar için uygulanan testis koruyucu cerrahinin testiküler fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle cerrahi müdahale kararları titizlikle verilmelidir.

Osteoporoz ve Kemik Sağlığı

KAH'lı bireylerde uzun süreli glukokortikoid tedavisi, erken yaşta kemik kaybına ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açarak osteoporoz riskini artırabilir. Osteoporoz,

kırıklarla ilişkili komplikasyonlara neden olabileceğinden, kemik sağlığının düzenli olarak izlenmesi önemlidir.

Bu hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümleri düzenli olarak yapılmalı, D vitamini ve kalsiyum desteği sağlanmalıdır. Ayrıca, kemik kaybını önlemek için uygun fiziksel aktivite önerilmeli ve glukokortikoid tedavisinin en düşük etkili dozda tutulmasına özen gösterilmelidir.

Tablo 10.1. Konjenital adrenal hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı genetik, klinik ve laboratuvar bulguları.

Enzim Eksikliği	Genetik Geçiş	Klinik Bulgular	Genital Yapı	Laboratuvar Bulguları
21-Hidroksilaz Eksikliği (Klasik Tip)	**Otozomal resesif (CYP21A2 mutasyonu)**	**Tuz kaybı, hipoglisemi, yenidoğan adrenal yetmezliği** **Erkeklerde erken puberte** **Kadınlarda virilizasyon (hirsutizm, klitoromegali, düzensiz adetler)**	**♀Virilize ambigus genitalya** **♂ Makrogenitalya**	**Hormonlar:** ↑ACTH, 17-OHP,DHEA, androstenedion, renin; ↓ Kortizol, aldosteron **Elektrolitler:**Hiponatremi, hiperkalemi **Diğer:**Tuz kaybı, metabolik asidoz
21-Hidroksilaz Eksikliği (Geç Başlangıçlı Tip)	**Otozomal resesif (CYP21A2 mutasyonu, hafif mutasyonlar)**	**Prematür pubarş, hızlı büyüme, erken kemik yaşlanması** **Kızlarda adet düzensizliği, hirsutizm, akne** **PKOS ile çok karışır**	**♀, ♂ Normal genital yapı**	**Hormonlar:** ACTH testine artmış 17-OHP yanıtı, hiperandrojenizm **Diğer:** Prematür adrenarş
11β-Hidroksilaz Eksikliği	**Otozomal resesif (CYP11B1 mutasyonu)**	**Klasik tipte hastalarda hipertansiyon, tuz tutulumuna bağlı hipernatremi** **Kadınlarda virilizasyon, erkeklerde erken puberte.** **Nonklasik tip hastalık klinik olarak 21 hidroksilaza benzer**	**♀Virilize ambigus genitalya** **♂ Makrogenitalya** Nonklasik tipte normal genital yapı her iki cinste de görülür	**Hormonlar:** ↑ DOC, 11-deoksikortizol, androstenedion, 17-OHP; ↓ Renin ACTH testine yüksek 11 deoksikortizol cevabı **Elektrolitler:**Hipernatremi, hipokalemi
17α-Hidroksilaz Eksikliği	**Otozomal resesif (CYP17A1 mutasyonu)**	**Hipertansiyon, hipokalemi** **46, XX bireyler: Primer amenore, meme gelişiminde gerilik** **46, XY bireyler: Cinsel gelişim bozukluğu, fenotipik kadın görünümü**	**♀Seksüel infantilizm** **♂Yetersiz virilizasyon**	**Hormonlar:** ↑ DOC, kortikosteron, ACTH; ↓ Kortizol, renin, 17-OHP, DHEA, androjen, östrojen **Elektrolitler:** Hipokalemi
3β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz (3β-HSD) Eksikliği	**Otozomal resesif (HSD3B2 mutasyonu)**	**Tuz kaybı, adrenal yetmezlik, hipoglisemi** **Kadınlarda virilizasyon, erkeklerde ambigus genitalya**	**♀Virilize ambigus genitalya** **♂Yetersiz virilizasyon**	**Hormonlar:** ↑ ACTH, renin, DHEA, DHEAS; ↓ Androstenedion, kortizol, aldosteron **Elektrolitler:**Hiponatremi, hiperkalemi
Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (StAR Proteini Eksikliği)	**Otozomal resesif (STAR mutasyonu)**	**Yenidoğan döneminde ağır adrenal yetmezlik** **Tuz kaybı, hiponatremi, hiperkalemi** **Fenotipik dişi görünümde 46, XY bireyler**	**♀ Normal dış genital yapı, puberte gelişmez** **♂Yetersiz virilizasyon**	**Hormonlar:** Tüm steroid hormonlar düşük, ↑ ACTH, renin **Elektrolitler:** Hiponatremi, hiperkalemi
P450 Oksidoredüktaz (POR) Eksikliği	**Otozomal resesif (POR mutasyonu)**	**İskelet anomalileri (kraniofasiyal dismorfizm, radyo-humeral sinostoz** **Cinsel gelişim anomalileri, adrenal yetmezlik yok veya hafif**	**♀Virilize ambigus genitalya** **♂Yetersiz virilizasyon**	**Hormonlar:** ↓ Androjenler, ACTH'ya azalmış kortizol yanıtı, ↑ 17-OHP ve progesteron

Tablo 10.1. Konjenital adrenal hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı genetik, klinik ve laboratuvar bulguları.

Yan Zincir Klivaj Eksikliği (P450scc/ CYP11A1 Eksikliği)	**Otozomal resesif (CYP11A1 mutasyonu)**	**Adrenal yetmezlik, hipoglisemi, tuz kaybı Erkeklerde tam fenotipik kadın görünümü**	**♀Normal, ancak puberte gecikmesi ♂Fenotipik kadın görünümü**	**Hormonlar:** Tüm steroid hormonları düşük, ↑ ACTH ve renin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, **17-OHP:** 17-hidroksiprogesteron, **DHEA:** Dehidroepiandrosteron, **DHEAS:** Dehidroepiandrosteron sülfat, **DOC:** Deoksikortikosteron, **PRA:** Plazma renin aktivitesi, **StAR:** Steroidojenik akut regülatör proteini, **CYP21A2:** 21-hidroksilaz genini kodlayan gen, **CYP11B1:** 11β-hidroksilaz genini kodlayan gen, **CYP17A1:** 17α-hidroksilaz genini kodlayan gen, **HSD3B2:** 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz genini kodlayan gen, **POR:** P450 oksidoredüktaz enzimi, **CYP11A1:** Yan zincir klivaj enzimi genini kodlayan gen, **CYP19A1:** Aromataz enzimi genini kodlayan gen, **♀:** Kadın, **♂**: Erkek, ↑: Artmış, ↓: Azalmış

Tablo 10.2. KAH'li Hastalarda İzlem Parametreleri, Testler ve Takip Sıklığı

Takip Edilen Parametre	Önerilen Testler	Takip Sıklığı
Hormonal İzlem	ACTH, 17-OH, progesteron, androstenedion, testosteron, 11 deoksikortizol,renin, aldosteron, DHEA-S	6-12 ayda bir
Metabolik İzlem	VKİ, insülin direnci, dislipidemi taraması	Yılda bir
Görüntüleme	Adrenal/testiküler USG	Klinik gerekliliğe göre
Üreme Sağlığı	Jinekolojik muayene, pelvik USG (kadınlar)	Gerektiğinde
Kemik Sağlığı	Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, D vitamini ve kalsiyum düzeyleri	2-3 yılda bir
Psikososyal Değerlendirme	Psikolojik destek, cinsel kimlik danışmanlığı	Klinik ihtiyaca göre

TEMD Önerileri

- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), en sık CYP21A2 mutasyonuna bağlı 21-hidroksilaz eksikliği nedeniyle görülmekte olup, tuz kaybettiren (%75-80), basit virilizan (%20-25) ve non-klasik (geç başlangıçlı) alt tipleri bulunmaktadır.
- Daha nadir formlar arasında 11β-hidroksilaz eksikliği (hipertansiyon ve androjen fazlalığı), 3β-HSD eksikliği (tüm steroid üretiminin bozulması), 17α-hidroksilaz eksikliği (hipertansiyon ve fenotipik kadın görünümü), P450 oksidoredüktaz eksikliği (cinsel gelişim anomalileri ve iskelet deformiteleri), lipoid KAH (tüm steroid sentezinin kaybı) ve CYP11A1 mutasyonu (kortizol, aldosteron ve androjen sentezinin ciddi şekilde bozulması) bulunmaktadır.
- Genel popülasyonda 1:14.000 - 1:18.000 sıklığında görülmekte olup yaygınlığı etnik kökene ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir.
- Birçok ülkede yenidoğan tarama programları mevcuttur ve klasik tipteki hastaların erken tanınmasını sağlar.
- Hastalığın kliniği enzim eksikliğinin derecesine bağlı olarak hafif formlardan şiddetli formlara kadar değişir.
- KAH, yenidoğan döneminde adrenal kriz, hiponatremi, hiperkalemi ve ambigus genitalya; çocukluk döneminde erken puberte, hızlı büyüme ve hiperpigmentasyon; erişkinlikte ise hiperandrojenizm, adet düzensizliği ve infertilite ile kendini gösterebilir.
- Adölesan-erişkin geçiş süreci multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmeli ve hastalar adrenal kriz konusunda bilgilendirilmelidir.
- Geçiş döneminde, glukokortikoid tedavisine bağlı olarak obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler risk artışı; kadınlarda ovulasyon bozuklukları ve infertilite; erkeklerde testiküler adrenal kalıntılar; hirsutizm, akne ve androgenetik alopesi; cinsel kimlik gelişiminde farklılıklar ve psikolojik sorunlar; adrenal ve testiküler kitlelerin büyümesi ile glukokortikoid kullanımına bağlı osteoporoz riski gibi önemli sorunlar görülebilir.
- Erken tanı ve uygun hormon replasman tedavisi mortalite ve morbiditeyi önlemek için kritiktir.
- Bu hastalığın tedavisi hastanın yaşına bağlı olarak çocuk veya erişkin endokrinoloji uzmanı tarafından yapılır.
- Adrenal kalıntı doku, tümör açısından testis palpasyonu her muayene yapılmalıdır. Periyodik aralıklar ile testis USG istenmelidir.
- Tedavinin kontrolü için 6-12 ayda bir adrenal prekürsörler (17-OH Progesteron, Androstenedion, DHEA-S), PRA, aldosteron, testosteron, vb kontrolü gerekmektedir.
- Obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler sorunlar, metaolik sendrom açısından yakın 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 iş birliği yapmalıdır.
- Osteoporoz riski için periyodik kemik mineral yoğunluğu kontrolü, uygun miktarda D vitamini ve kalsiyum alınması gerekir.

Kaynaklar

1. 1Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(11):4043–4088.
2. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet. 2017;390(10108):2194-2210.
3. Bacila IA, Elder C, Krone N. Update on adrenal steroid hormone biosynthesis and clinical implications. Arch Dis Child. 2019; 104(12):1223-1228.
4. Güran T, Tezel B, Çakır M, Akıncı A, Orbak z, Keskin M, et al. Neonatal screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot study in 241,083 Infants. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020;12(3):287.

5. Baş F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 β-hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2018 ;181:88-97.
6. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update. 2017;23(5):580-599.
7. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. Gynecol Endocrinol. 2010;26(2):139-143.
8. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. Endocr Rev. 2022;43(1):91-159.
9. Ertorer ME, editor. Fertility and Reproductive Outcomes in Different Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia. Springer International Publishing; 2021
10. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet. 2023;401(10372):227-244.
11. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, et al. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:432.
12. Matthias K Auer, Anna Nordenström, Svetlana Lajic, Nicole Reisch Congenital adrenal hyperplasia Lancet. 2023; 401: 227–244.
13. Baumgartner-Parzer S, Witsch-Baumgartner M, Hoeppner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency. Eur J Hum Genet. 2020; 28:1341-1367.
14. Auchus RJ, Hamidi O, Pivonello R, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. N Engl J Med. 2024; 391:504-514.
15. Smeets EE, Span PN, van Herwaarden AE, et al. Molecular characterization of testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia: lesions with both adrenocortical and Leydig cell features. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(3):524-530.
16. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4097-4103.
17. Simpson JL, Rectitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2019; 111(1): 21-23.
18. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1105-1120.
19. Ertorer ME, Anaforoglu I, Yilmaz N, et al. Landscape of congenital adrenal hyperplasia cases in adult endocrinology clinics of Türkiye-a nation-wide multicentre study. Endocrine. 2024; 85:916-925.
20. Keleştimur F, Şahin Y, Ayata D, Tutuş A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. Clinical Endocrinology. 1996 Oct;45(4):381-384.

Bölüm
11

Gebelik ve Adrenal Hastalıklar

11.1 Gebelikte Adrenal Steroid Metabolizması

Gebelikte adrenal hastalıkların görülme sıklığı düşüktür. Ancak bu hastalıklar maternal ve fetal ölümle sonuçlanabileceğinden zamanında tanı konması hayatidir. Gebelik sırasında fetoplasental sistem annenin endokrin metabolizmasını ve hormonal geri bildirim mekanizmalarını bozduğu için tanı koymak zordur.

Gebelik, adrenal steroidogenez üzerinde belirgin etki gösterir. Maternal adrenal bezler gebelik boyunca morfolojik olarak değişikliğe uğramasa da, adrenal steroid metabolizması büyük ölçüde değişir. Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın tersine, glukokortikoid düzeyleri plasental kortikosteroid aks üzerine pozitif geri bildirim sağlar. Plasental kortikotropin releasing hormon (CRH) gebelik boyunca yüzlerce kat artarak doğum sırasında hem maternal hem fetal pituiter-adrenal aksı kontrol eder. Maternal ve fetal ACTH ve kortizol düzeyleri gebeliğin 11. haftasında ilk artışını göstererek 1,6 kat artar, 16-20. gebelik haftalarından sonra belirgin artış gözlenir. Son olarak doğum sırasında en üst düzeye çıkar. Bu yüksek değerlere rağmen kortizolün sirkadyan ve pulsatil salınım özelliği devam eder. Ayrıca fetoplasental sistem steroidogenez açısından yüksek kapasiteye sahiptir. Bu durum gebelikte plazma kortizol düzeyinin gebelik öncesi düzeylere göre 2-3 kat artmasına neden olur ancak bu düzeyler Cushing sendromunda gözlenen düzeylerdir. Ayrıca plasentadan salınan estrojenler karaciğerden kortizol bağlayıcı globülin (CBG) üretimini uyararak 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 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz 2 (11β-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 hidroksi(OH) progesteron düzeyi de artar. Tüm bu hormon düzeylerinde ve HPA aks fonksiyonunda artışa rağmen gebelikte sirkadyan ritim bozulmadan korunur.

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) de gebelikte değişikliğe uğrar. Gebelik hiperreninemik hiperaldosteronism 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. Ekstrasellüler 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 ekstra-renal renin salınımı gerçekleşir. Bunun sonucunda anjiotensin II düzeyi yükselir ve zona glomerülozada aldosteron üretimi 8-10 kat artar. Plazma aldosteron düzeyi gebeliğin 16. haftasında 40 ng/dl, 32. haftasında 60 ng/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 100 ng/dl düzeyine ulaşır ve sodyum retansiyonuna katkıda bulunur. Progesteronun da anti-kaliüretik etkisi sonucu gebelikte sodyum (Na) ve potasyum (K) düzeyleri bir miktar artar. Aldosteron düzeyinde belirgin artışa rağmen postür, tuz alımı ve volüm değişimi gibi fizyolojik uyaranlara karşı cevap normal kalır. Gebelikte vücut sıvılarının dinamik kompozisyonu değişerek yeni duruma adapte olur, susama ve vasopressin salınımı açısından osmolarite sınırı daha düşük hale gelir. Böylece gebelik süresince plasental dolaşımı sağlamak için gerekli olan efektif plazma osmolaritesi devam ettirilir. Progesteron aynı zamanda distal tübüllerde aldosteron ile yarışarak artan aldosteronun etkisini nötralize eder. Bu durumda anti-mineralokortikoid etkisi ile progesteron annenin damar yapısını artmış aldosteron etkisinden korur, normal gebelikte hipertansiyon gelişimine engel olur.

Gebelikte gelişen tüm bu hormonal değişimler nedeniyle adrenal hastalıkların tanısını koymak ve tedavisi oldukça zordur. Pek çok adrenal hastalığın gebelikte tanısı açısından kılavuzlarda kesin öneriler bulunmamaktadır. Bu konuda mevcut vaka bildirimleri yol gösterici olup neyse ki bu hastalıkların görülme sıklığı oldukça düşüktür.

- Gebelikte plazma ve idrar kortizol düzeyi normalin 2-3 katı artar
- Plazma renin ve aldosteron düzeyleri gebelik boyunca artış gösterir, kan hacmi artar
- Tüm hormonal değişimlere karşı vücut adapte olur ve klinik olarak hastalık tablosu ortaya çıkmaz
- Gebelikte sirkadyan ritim veya mevcut uyaranlara karşı normal yanıt devam eder

11.2 Gebelik ve Cushing Sendromu

Cushing sendromu (CS), yüksek glukokortikoid seviyelerine uzun süre maruz kalmaktan kaynaklanır. Nadir bir sendrom olan CS, genel popülasyonda her yıl milyonda yaklaşık 40-70 oranında görülür ve çoğunlukla yetişkinleri ve özellikle 30 ila 50 yaşlarındaki kadınları etkiler. Gebelikte Cushing sendromu son derece nadirdir çünkü hiperkortizolizm hipogonadotropik hipogonadizme, bozulmuş ovulasyona ve sonuç olarak infertiliye yol açabilir. Hipofizer hastalıkta gonadotropin sekresyonu bozulur, adrenal hastalıkta ise adrenal androjenlerin düzeyi artar. Gebe kadınlarda CS'nin baskın etiyolojisi adrenal adenomdur (%40-60).

Gebelik sırasında hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde değişiklikler meydana gelir ve fizyolojik hiperkortizolizmin durumu oluşur. Hipotalamik karşılığına yapısal olarak özdeş olan immünoreaktif kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), gebeliğin yedinci haftasında plasenta tarafından üretilir ve gebeliğin sonunda maksimum 20 kat artışa ulaşarak istikrarlı bir şekilde artar. CRH bağlayıcı protein (CRH-bp), gebelik sırasında östrojenler

tarafından upregüle edilemez, bu nedenle gebeliğin 38. haftasına kadar seviyeler gebe olmayan kadınlardakiyle aynıdır, daha sonra yarı yarıya azalır. Serum ACTH artar, bunun başlıca nedeni plasenta CRH'si tarafından artan hipofiz uyarımı ve plasenta tarafından lokal ACTH üretimidir. Diğer potansiyel mekanizmalar, hipofiz bezinin negatif kortizol geri bildirimine duyarsızlaşması ve tersine endojen kortikotropin salgılatıcı faktörlere karşı yeterli bir hipofiz tepkisi gibi dahil edilebilir. Sonuç olarak, hem CRH hem de ACTH'nin yüksek dolaşım seviyeleri, adrenal bezleri uyararak adrenal hipertrofisini ve gestasyonun 11. haftasında kortizol üretimini teşvik eder. Buna karşılık, yüksek kortizol seviyeleri, CRH sentezini ve salınımını uyararak plasenta üzerinde olumlu bir etki uygular. Trofoblastların in vitro kültürleri, yüksek konsantrasyonlarda deksametazon'a maruz kalan hücrelerde plasental CRH mRNA'sında 5 kat artış olduğunu göstermiştir. Gebelik sırasında hiperöstrojenizm, kortizol bağlayıcı globulin (CBG) sentezini artırarak toplam plazma kortizolünde artışa yol açar; ancak serbest plazma kortizolü de maternal adrenal bezleri tarafından genel olarak artan kortizol üretimine bağlı olarak artar. Serum serbest kortizolü, ilk trimesterin sonunda 1,6 kat artar ve toplam kortizol, sağlıklı gebe olmayan kadınlara kıyasla 2-4 kata kadar artabilir. Tükürük kortizolü de üçüncü trimesterde 2 kata kadar artar. Gebelik sırasında glomerüler filtrasyon oranında %50'lik bir artışla birlikte hafif hiperkortizolemi, 24 saatlik idrar serbest kortizol (UFC) seviyelerinde paralel bir artışa neden olur. UFC, gebelik sırasında sürekli olarak yükselir, ikinci ve üçüncü trimesterde başlayarak sırasıyla normalin üst sınırının (ULN) 1,4 ve 1,6 katına ulaşır. Hiperkortizolizme rağmen, sirkadiyen ve nabız ritmi gebelik boyunca korunur, ancak bazen üçüncü trimesterde hafifçe köreltilebilir.

Bu değişiklikler nedeniyle gebelik sırasında maternal glukokortikoid fonksiyonunu değerlendirmek oldukça zordur. Ayrıca gebelikte görülen santral obezite, kilo artışı, ödem, halsizlik, depresyon, hipertansiyon, hiperglisemi gibi fizyolojik değişiklikler Cushing sendromunun semptomları ile benzerlik gösterir. Cushing'de gebelikten farklı olarak görülen mor renkli geniş strialar, kolay berelenme, proksimal miyopati, nöropsikiyatrik komplikasyonlar, akne, hirsutizm ve patolojik kırıklar hastalığın tanınmasında ayırıcı özellik taşır. Gebelik sürecinde Cushing semptomlarında daha belirginleşme ve kötüye gidiş gözlenir. Bunun sebebi plasental CRH düzeyinde artış ile açıklanmaktadır. Gebelik sonlandığında semptomlarda iyileşme gözlenir. 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 stimulasyon testi tanı koydurucudur.

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

Ay dede yüzü, ciltte incelme, kolay morarma, patolojik kırık, 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,

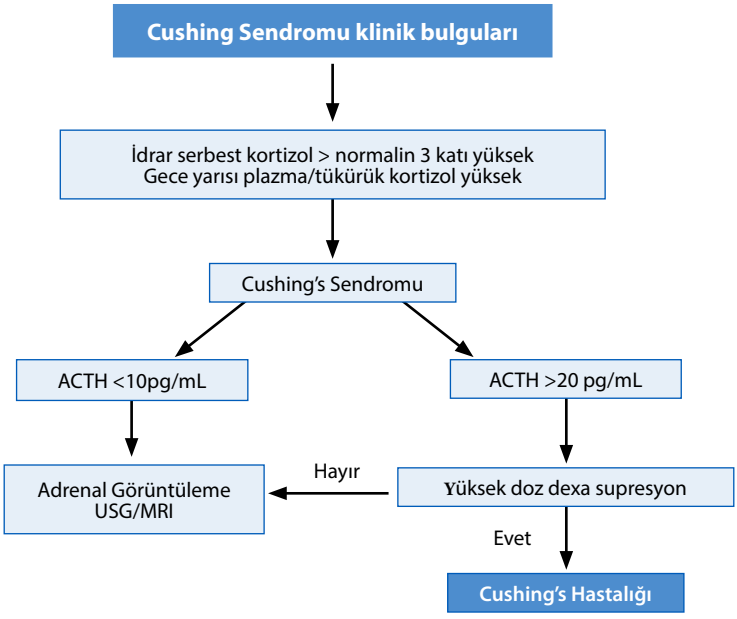
Hipokalemi,

Gebeliğin erken döneminde / 2. trimester başında gebelik haftası ile uyumsuz şekilde hızlı kilo artışı,

Özellikle gebelik öncesinde menstürasyonu 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 (8 mg) 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 11.1).



Şekil 11.1. Gebelikte Cushing sendromu tanısına yaklaşım

Sirkadyan ritmin bozulmuş olması hiperkortizolemi açısından anlamlıdır. Gece yarısı bakılan plazma veya özellikle tükürük kortizol düzeyi çok yardımcıdır ancak gebelikteki normal değerleri kesin bilinmemektedir. Genellikle üst sınırın 2- 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 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.

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.

Cushing sendromu hem anne hem fetüs için ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Tablo 11.1).

Tablo 11.1 Gebelikte Cushing Sendromunun maternal ve fetal komplikasyon sıklığı

Maternal morbidite	Fetal morbidite
Hipertansiyon (%40.5)	Prematürite (%43)
Diyabet / Bozulmuş glukoz toleransı (%37)	IU gelişme geriliği (%21)
Pre-eklampsi (%26)	Düşük (%6)
Osteoporoz / Kırık (%5)	Spontan abortus / IU ölüm (%5)
Kalp yetmezliği (%3)	Hipoadrenalism (%2)
Psikiyatrik bozukluklar (%4)	Fetal ölüm (%13-31)
Yara enfeksiyonu (%2)	İntraventriküler kanama (2 vaka)
Maternal ölüm (%2)	Yarık dudak ve patent duktus/koarktasyon (1 vaka)

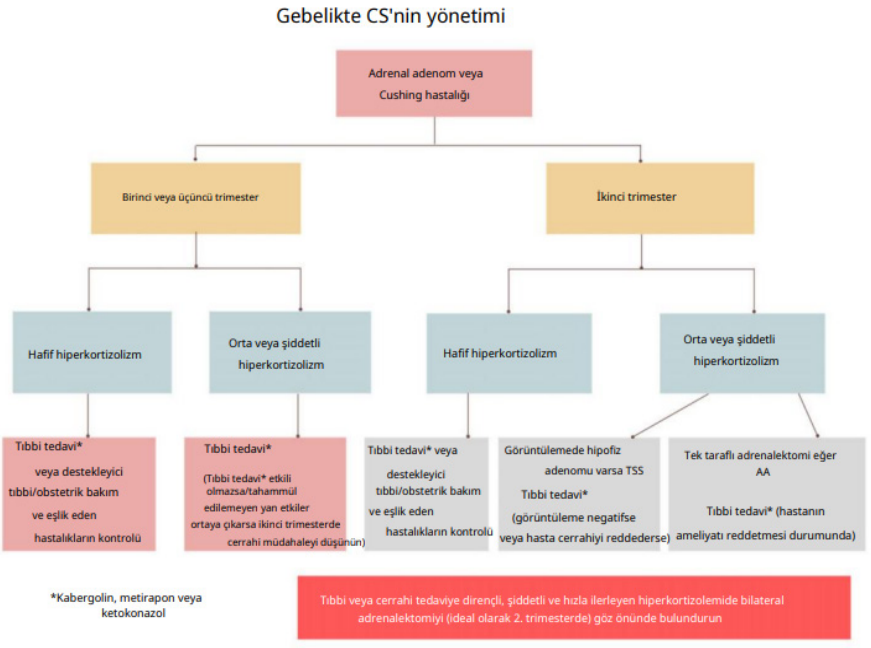
Tedavide ilk tercih edilen mümkünse cerrahidir. Zamanlama açısından ilk trimesterin sonu ve 2.trimester başı önerilmektedir (16-21. haftalar arası). Özellikle kontrolsüz hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeleri olan gebelerde adrenal Cushing'de laparoskopik cerrahi, hipofizer Cushing'de ise transsfenoidal cerrahi tercih edilmelidir. Adrenektomiden sonra adrenal krizin oluşmasını önlemek için glukokortikoid parsiyel replasman tedavisi gereklidir. Sıradan CS ile karşılaştırıldığında, adrenektomiden sonra hormon takviyesinin dozajı ve süresi hakkında kanıta dayalı bir onay kılavuzu yoktur. 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 3x50 mg iv ve 3. gün 3x25 mg 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.

Cerrahi kontrendike ise medikal tedavide Metirapone en sık kullanılan, etkili bir ajandır (%69) ancak gebelikte kullanımı açısından kategori 2C'dir. Hipertansiyon ve preeklampsi en bilinen yan etkileridir. Gebelikte 2. ve 3. trimesterde cerrahi sonrası ikinci seçenektir. Ketokanazol steroideogenez inhibitörüdür ancak antiandrojenik ve teratojenik etkileri neonatal abnormalite, intrauterin 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.

Üreme çağındaki tüm CS'li kadınlar için geçerli olsa da, doğum sonrası dönemde kısa sürede kontrasepsiyona başlanmalı ve daha fazla gebelik düşünülmeden önce aktif hastalık ele alınmalıdır. Aktif hastalığı olan kadınlara gebe kalmamaları, gebe kalma durumundaki olası zorluklar ve riskler açıklanarak önerilmelidir. CS'li kadınlarda tromboz riskinin artması nedeniyle, östrojen-progestin oral kontraseptiflerinden kaçınılmalı ve hormonal olmayan kontrasepsiyon önerilmelidir.

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

HPA ekseninin yeniden değerlendirilmesi doğumdan 2-3 ay sonra önerilir. Tedavi edilmemiş CS'li hastalarda, doğumdan 3-6 ay sonra hipofiz MRI yapılmalıdır.



Özetle, gebelikte işlevsel adrenal adenomlar son derece nadirdir ve tanı zordur. Hem sağlıklı gebe hastaların hem de gebelikleri adrenal adenomlarla komplike olan hastaların klinik özelliklerinin örtüşmesi nedeniyle, doğru bir şüphe endeksi belirlemek gerekir. Gebelikte hipertansiyon, hiperglisemi ve hipokalemi aynı anda ortaya çıktığında görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Olası olumsuz maternal ve fetal sonuçlar açısından dikkatlice izlem yapılmalıdır.

TEMD Önerileri

- Gebelikte Cushing Sendromu nadir bir durum olup hiperkortizolemi tipik olarak anovulasyona neden olur.
- Gebelikte hiperkortizolemi tespit edilen kadınların %40-60'ı ACTH bağımsız nedenlere bağlı Cushing Sendromudur.
- Tanı açısından 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyi kullanılabilir. Normal sınırın 3 katını geçmiş olması tanı için anlamlıdır.
- Sirkadyan ritim açısından gece yarısı plazma veya tükürük kortizolü bakılması yardımcıdır. Genellikle üst sınırın 3 kat üstü tanı koydurucudur.
- Saç telinde kortizol bakılabiliyor ise aylarca öncesine ait mevcut hiperkortizolemi hakkında bilgi verir. Gebelerde Cushing tanısında önerilmektedir.
- Gebelikte ACTH, nedenden bağımsız şekilde yüksektir ve doğrulama testi olarak güvenilir değildir. Adrenal adenomalarda suprese olmayabilir.
- Görüntüleme şart ise kontrastsız MR tercih edilir.
- Tedavide ilk seçenek 16-21.hafta arasında laparoskopik cerrahidir.
- Eklampsi 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.

11.3 Gebelik ve Primer Hiperaldosteronizm

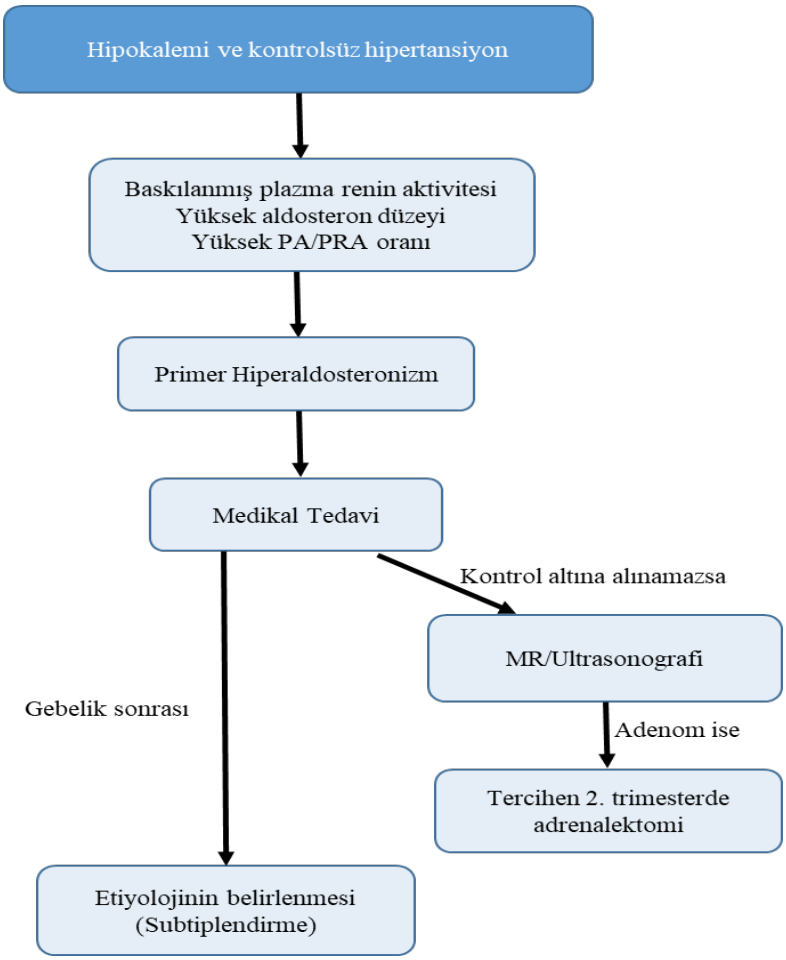
Primer hiperaldosteronizm gebelikte nadiren bildirilmektedir (%0,6-0,8). Genellikle adrenal adenom şeklindedir, fakat bilateral hiperplazi vakaları, erken başlangıçlı familyal formlar da rapor edilmiştir. Klinik olarak orta-ciddi hipertansiyon (%85), hipokalemi (%68) ve proteinüri (%52) bulguları primer hiperaldosteronizmden şüphelendirmelidir. Ayrıca baş ağrısı, halsizlik ve kas krampları olabilir. Primer hiperaldosteronizmi olan kadınlarda gebelik sırasında artan progesteronun aldosteronun etkisini azaltması ile serum potasyum düzeyi ve kan basıncı normal seyredebilir. Bu nedenle hipokalemi bazı olgularda görülmeyebilir. Doğumdan sonra progesteronun normale dönmesi sonucu yeniden hipokalemi ve hipertansiyon gelişir. Bu nedenle tanı sıklıkla gebelik öncesi veya sonrasında konur. Tanı konabilirse agresif tedavi gerektirir, aksi taktirde anne ve bebek açısından ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Preeklampsi en sık görülen komplikasyon olmakla birlikte intrauterin fetal büyüme geriliği/ölüm, preterm doğum ve plasental ayrılma da görülebilir.

Gebelikte hiperaldosteronizm tanısı açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Gebelikte fizyolojik olarak Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin tüm bileşenlerinin artması da tanı konmasını daha da zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, gebelikte plazma renin aktivitesinin (PRA), plasma aldosteron (PA) düzeyine göre göre daha erken ve daha belirgin artış olması nedeniyle PA/PRA oranı düşüktür. Bu nedenle %40'lara varan yanlış negatiflik bildirilmektedir. Gebelik sırasında hipokalemi ve özellikle 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon gelişimi tanı için önemlidir. Tanı testleri gebe olmayan kadınlarda olduğu şekilde yapılır. Alfa (α)-metil dopa, sempatik sistem ilişkili renin artışını bloke ettiğinden yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir, bu nedenle kesilmelidir. Bu durumda Nifedipin kullanılabilir.

Artmış PA düzeyi ile beraber düşük PRA ve artmış PA/PRA oranı gebelikte hiperaldosteronizmi düşündürür. Sınır değerler net olmamakla birlikte; hipertansiyon ve hipokalemi varlığında PRA'nın <4 ng/ml/saat, direkt renin düzeyinin <20 mU/L ve beraberinde PA/PRA oranının >40 olması tanı koydurucudur.

Gebelerde dinamik testler (salin infüzyon ve fludrokortizon supresyon testi) volüm genişlemesine neden olabileceği için önerilmemektedir. Kaptopril stimülasyon testi kontrendikedir. Bu nedenle doğrulama testleri yapılmadan görüntüleme ile tanı doğrulanır. Görüntülemede kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en güvenilir yöntem kabul edilir. Adrenalde adenomun gösterilmesi tanı açısından önemlidir. Ancak hiperplazi durumunda yardımcı olamayabilir.

Bu hastalarda ideal tedavinin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Tedavide amaç kan basıncı regülasyonu ve hipokaleminin düzeltilmesidir. Medikal tedavi ile hasta stabil seyrediyor ise doğuma kadar devam edilir. Sonrasında doğrulama testleri ve etiyolojiye (subtiplendirme) yönelik testler planlanır. Ancak kontrolsüz hipertansiyon ve hipokalemisi olanlarda 2. trimesterde laparoskopik adrenalektomi önerilir (Şekil 11.2). Bununla birlikte adrenalektominin gebelik sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği net olarak bilinmemektedir. Adrenalektominin medikal tedaviye kıyasla anne ve fetus açısından olumlu katkısı olmadığı da rapor edilmiştir. Medikal tedavide spironolakton gebelik kategorisi olarak C grubudur, hem anti-androjenik etkisi nedeniyle hem de yüksek dozlarda plazma hacminde azalma sonucu intrauterin fetal büyüme geriliğine sebep olabileceğinden kontrendike kabul edilmektedir. Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri de gebelikte kontrendikedir. İlaç tedavisinde seçeneklerin az olması tedaviyi güçleştirir. Vaka bildirilerinde amiloridin güvenle kullanıldığı bildirilmiştir. Ayrıca α-metildopa, Labetalol veya kalsiyum kanal blokörleri (Nifedipin, Verapamil) de tansiyon kontrolü için kullanılabilir. Gebelikte hedef diyastolik kan basıncı olarak 80-85 mmHg önerilmektedir. Son dönemde selektif bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olan eplerenon gebelik sırasında kullanılmış ve olumsuz bir etkisi bildirilmemiştir. Selektivitesi nedeniyle eplerenon'un anti-androjenik etkisinin spironolakton'a göre düşük olduğu, gebelikte kullanılabileceği görüşü hakimdir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gebelikte kategori B olduğu bildirilmiştir. Anne sütüne geçişin kabul edilebilir düzeylerde olduğu bildirilmekle birlikte emzirme döneminde kullanımı konusunda yeterli veri yoktur.



Şekil 11.2. Gebelikte primer hiperaldosteronizm tanı ve tedavisi

11.4 Gebelik ve Feokromositoma

Gebelikte feokromositoma nadir görülmesine rağmen anne ve fetüs için yüksek mortalite riskiyle ilişkili olabilir. Gebelerde feokromasitoma insidansı 1/15.000 ile 1/300.000 gebelikte bir arasında değişmektedir. Hipertansif gebelerde insidansının ise 1/450 ile 1/15.000 arasında olması beklenmektedir. Gebelikte feokromasitoma tanısı, tarihsel olarak yüksek oranda maternal-fetal morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda tıbbi bakımdaki gelişmeler, mortalite oranlarında progresif bir düzelmeye neden olmuştur. Son kanıtlar, feokromasitomanın gebelikten önce veya gebelik sırasında tanınması ve α-blokaj ile uygun tıbbi tedavi ile sonuçların iyileştirildiğini göstermektedir. Özellikle tanı konmamış veya yeterince tedavi edilmeyen gebe feokromasitoma hastalarında katekolamin fazlalığı maternal komplikasyonlarla, maternal ve fetal ölümlerle ilişkilidir. Tedavi edilmezse anne ve fetal ölüm oranı yaklaşık %40-50'dir. Tedavi edilen vakalarda anne ölüm oranı %5'in altına, fetal ölüm oranı

ise %15'in altına düşmektedir. Feokromasitoma tanısı ilk kez gebelikte konabileceği gibi, gebelik öncesi tanı konmamış veya gebelik öncesi tanı konmuş ve tedavi edilmiş hastalar söz konusu olabilir. Hastaların çoğu gebelik sırasında (%54) veya doğumdan sonra (%31) teşhis edilmektedir. Gebelikteki feokromasitomaların yarısı üçüncü trimesterin başlangıcında veya sonrasında teşhis edilir. Feokromasitoma kadın hastalarda bozulmuş bir fertilite ile ilişkilidir. Gebelikte feokromasitomanın anne ve fetüs sağlığı üzerine önemli etkileri vardır. Tümör, maternal dolaşıma yüksek seviyelerde katekolamin salgılayarak şiddetli hipertansiyona, aritmiye, organ iskemisine, uteroplasental iskemiye, işlev bozukluğuna ve de potansiyel olarak ölüme neden olur. Fetüs; plasenta dolaşımını bozarak hipoksiye ve plasentanın ayrılmasına veya fetal ölüme yol açabilen katekolaminlerdeki artışlara ve kontrol edilemeyen hipertansiyona karşı hassastır. Bazı feokromasitomalar luteinize edici hormon/koryonik gonadotropin reseptörü eksprese etmekte olup bu durum gebelikteki dramatik etkileri açıklayabilir.

Sağlıklı gebelerde, plazma ve idrar katekolamin düzeyleri gebelik öncesi normal aralıklardan farklı değildir. Preeklampside bile, maternal plazma katekolamin seviyeleri yalnızca hafif bir artış göstermektedir. Katekolaminler doğum sırasında yükselebilir. Artan plasental klirens fetüsü stres aracılı katekolamin salınımının kardiyovasküler ve metabolik etkilerinden korumaktadır. Gebeliğin feokormasitomada büyümeye neden olup olmadığı bilinmemekle beraber hayvan çalışmalarında yüksek östrojen içeren diyetin feokromasitoma insidansını arttırdığı raporlanmıştır.

Gebelikte görülen feokromasitoma için anne ve fetal/yenidoğan ölümleri sırasıyla %9,0 ve %14,2 olarak raporlanmıştır. Feokromasitoma tanısı doğumdan önce konulmuşsa maternal mortalite oranı sadece %0,7 iken, gebelik sırasında tanı konamayan hastalarda bu oranın 42 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Feokromasitoması olan hastalardaki gebeliklerin %4'ünün düşük veya intrauterin kayıpla sonuçlandığı raporlanmıştır. Gebeliklerin %74'ünün term, %26'sının ise erken doğumla sonuçlandığı bildirilmiştir. Hastaların % 7'sinde fetal ölüm, % 6'sında maternal ciddi komplikasyon veya ölüm raporlanmıştır. Raporlanan olumsuz sonuçların tümü gebelik döneminde veya sonrasında fonksiyonel feokromasitoması olan hastalarda raporlanmıştır. Tanı konmamış veya tedavi edilmemiş feokromasitomalarda, gebelik öncesi tanı almış feokromasitoma hastalarına oranla, 27 kat kadar artmış maternal ve fetal komplikasyon riskinin olduğu raporlanmıştır. Gebelik öncesi feokromasitoma tanısı olan hastalarda komplikasyon bildirilmemiştir. Doğum öncesi tanısı olan hastalarda α-adrenerjik blokaj olumsuz sonuçları önlemektedir. Doğum öncesi cerrahi girişimin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmamıştır. Gebelik sırasında tanınmayan feokromasitoma, doğum öncesi veya sonrası tanı konan feokromasitomaya oranla daha kötü prognazla ilişkilidir. Gebelik döneminde tanınmayan feokromasitoma, abdominal veya pelvik yerleşim ve normal aralığın üst sınırının 10 katından daha yüksek katekolamin fazlalığı olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında tanı konan hastalarda α-adrenerjik blokaj daha az olumsuz sonuçla ilişkilidir. Buna karşılık gebelik sırasında cerrahi daha iyi sonuçla ilişkilendirilmemiştir. Bilinen bir sendromu veya patojenik varyantı olmayan hastaların, patojenik varyantı olanlara kıyasla olumsuz gebelik sonuçlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir.

Kalıtsal feokromasitoması olan hastalar, sporadik tümörlü hastalara kıyasla daha az olumsuz sonuca sahiptir. Bu bulgu, muhtemelen hastaların eğitimli olması ve sağlık çalışanı tarafından sağlanan iyileştirilmiş bakımla (daha erken tanı, daha sık takip ve gerekirse daha erken adrenoseptör blokajı uygulanması gibi) ilişkilidir. Bulgular erken tanı ve tedavi müdahalelerinin

(ideal olarak gebe kalmadan önce) faydalı olduğunu göstermektedir. Geçmişte feokromasitoma öyküsü olan hastalar gebelik öncesi rezidüel veya tekrarlayan hastalık varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Ailesinde feokromasitoma öyküsü olan veya feokromasitomaya yatkınlık yaratan genetik bir mutasyona sahip hastalar da gebelik düşünmeden önce her zaman değerlendirme için başvurmalıdır.

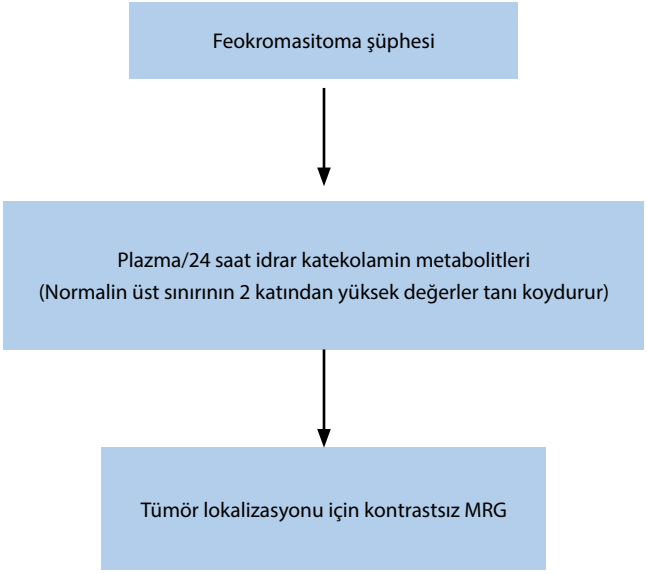
Metastatik feokromasitoma varlığının gebelik sırasında kardiyovasküler sistem üzerindeki risk de dahil olmak üzere bazı hastalarda ek bir risk oluşturmayabileceği raporlanmıştır. Metastatik feokromasitomalı hastaların çoğunda aşırı katekolamin seviyelerinin görüldüğü ve bunun sonucunda sık izlem ve uygun yönetime rağmen sıklıkla morbdite ile sonuçlanabilen kan basıncı ve kalp atış hızında ciddi dalgalanmalar olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, bu hastaların bazılarında belirgin bir kan basıncı veya kalp atış hızı artışı görülmez ve bazı hastalarda her iki kardiyovasküler endeks de neredeyse normal olabilir. Yüksek katekolamin konsantrasyonları hücre membranı üzerindeki adrenoseptörlerde down regülasyona neden olarak kardiyovasküler ve diğer organ sistemlerini ciddi hasar ve işlev bozukluğundan koruyabilir. Bu fenomen gebelik sırasında daha belirgin olabilir, ancak bununla ilgili klinik veriler mevcut değildir.

Gebelikte feokromasitoma tanısı zor olabilir. Katekolamin fazlalığının semptomları spesifik değildir ve normal gebelik semptomları dahil olmak üzere diğer tıbbi durumlarla örtüşebilir. Feokromasitomalı gebe kadınların çoğunluğu hipertansiyon, çarpıntı, baş ağrısı ve terleme dahil olmak üzere katekolamin fazlalığı semptomlarına sahiptir. Semptomların yelpazesi, gebe olmayan feokromasitoma hastalarına benzerdir, ancak hipertansiyon gebelikte daha yaygındır. Feokromositomanın belirti ve semptomları şiddetli gebelik kaynaklı hipertansiyonun belirtilerini taklit eder. Çarpıntı, taşikardi, terleme, anksiyete atakları, göğüs ağrısı, dispne, bulantı ve kusma, solukluk ve kızarma gibi diğer sempatik belirti ve bulgular olabilir. Semptomların paroksismal olması feokromasitoma için uyarıcı olmalıdır. Gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi ile feokromasitoma arasında ayrım yapmak zor olmakla beraber hipertansiyonun başlangıç zamanlaması yardımcı olabilir. Gebelik hipertansiyonu 20. haftadan sonra ortaya çıkar ve proteinüri, karaciğer disfonksiyonu veya trombosit disfonksiyonu kanıtı varsa preeklampsi kriterlerini karşılayabilir. Gebelikte refrakter hipertansiyon vakalarında feokromositoma düşünülmeli ve preeklampsiden ayırt etmek için uygun incelemeler yapılmalıdır. Ortostatik hipertansiyonun eşlik etmesi, proteinüri ve ödemin olmaması, hiperürisemi olmaması ve paroksismal hipertansiyon varlığı diğer hipertansiyon nedenlerinden ayırt etmeye yardımcı olur. Feokromasitomanın uç organ hasarına neden olma olasılığı daha düşüktür. Gebelik döneminde feokromasitoma hastalarındaki optimal sonuçlar yalnızca feokromasitomanın gebelikte (veya ideal olarak gebelikten önce) erken tanınmasıyla elde edildiğinden klinisyenler; 20. gebelik haftasından önce hipertansiyonu olan gebelerde, özellikle paroksismal ataklar varsa ve terleme, çarpıntı ve/veya baş ağrıları eşlik ediyorsa veya akut ve/veya dirençli hipertansiyon varsa tanıdan şüphelenmelidirler (Tablo 11.2). Başvuru sırasında hipertansiyon, terleme, feokromasitoma öyküsü, bilinen bir feokromasitoma ile ilişkili gen mutasyonu veya adrenal kitle mevcudiyeti antepartum tanı için bağımsız faktörleridir. Doğumdan önce semptomların akut başlangıcı ve maternal taşikardi hekimi olası bir feokromasitoma varlığına karşı uyarabilir. Herhangi bir komplike gebelikte belli bir derecede yüksek kalp hızı mevcut olabilse de açıklanamayan bir taşikardi feokromasitoma varlığı konusunda şüphe uyandırmalıdır.

Tablo 11.2 Gebelerde feokromasitomayı akla getirmesi gereken semptom ve bulgular

Hipertansiyon (özellikle 20. gebelik haftasından önce)
Akut/şiddetli hipertansiyon
Eşlik eden ortostatik hipotansiyon varlığı
Akut olarak ortaya çıkan semptomlar
Terleme
Annede çarpıntı/taşikardi
Paroksismal natürde semptom varlığı
Önceden feokromasitoma, feokromasitoma ile ilişkili gen ve adrenal kitle öyküsü
Ayak bileği ödemi, proteinüri ve hiperürisemi yokluğu

Tanı plazma veya 24 saatlik idrarda artmış katekolamin metabolitleri düzeyleri ile konur. Normal değerlerin üst sınırının iki katından yüksek değerler tanı koydurucudur. Gebelikte feokromasitomanın ortanca boyutu 5 cm'nin üzerindedir ve bu boyutta, metanefrin ve/veya normetanefrin ölçümleri tipik olarak normalin üst sınırının en az iki katı kadar yükselir. İki cm'den küçük tümörlerde, metanefrin ve/veya normetanefrin referans aralığının hemen üzerinde olabilir. Biyokimyasal tanıdan sonra tümör lokalizasyonu için ultrason (USG) ve kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Gebelikte bilgisayarlı tomografi (BT), Meta-İyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) görüntülemeleri kontrendikedir (Şekil 11.3).



Şekil 11.3. Gebelikte feokromasitomaya tanısal yaklaşım

Gebe feokromasitoma hastalarının yönetimi endokrinolog, kadın doğum hastalıkları uzmanı, yeni doğan uzmanı ve anestezi uzmanını içeren bir ekip tarafından deneyimli merkezlerde

yapılmalıdır. Çalışmalar feokromasitoma hastalarında katekolamin fazlalığı tedavi edildiğinde maternal ve fetal sonuçların iyi olduğunu göstermektedir. Medikal tedaviye α-1 selektif (doksazosin) veya nonselektif (fenoksibenzamin) ile α-adrenerjik blokaj ile başlanmalı ve gerekirse β-adrenerjik blokaj eklenmelidir (Tablo 11.3). Yaygın olarak kullanılan α-adrenerjik blokaj ilaçları fenoksibenzamin (günde iki kez 10-40 mg, fetal risk kategorisi C) ve doksazosindir (günde iki kez 4-16 mg, fetal risk kategorisi C). Fenoksibenzamin plasentayı geçer ve yenidoğanlarda hipotansiyon ve solunum depresyonuna neden olabilir. Bu nedenle, yenidoğanlar doğumdan sonra yakından izlenmelidir. Doksazosin, refleks taşikardi ve postoperatif hipotansiyon riskinin daha düşük olması nedeniyle gebelikte daha sık kullanılır. Plasentayı geçmesine rağmen, yenidoğanlarda hipotansiyon ve solunum depresyonu tanımlanmamıştır. Feokromasitoma hastalarında yapılan çalışmalarda iki α-adrenoseptör bloker sınıfı arasında klinik sonuçlarda hiçbir fark saptanmamıştır ve bu bulguların feokromasitomalı gebe kadınlarda da benzer olması beklenmektedir. Büyük tümörü, pelvik veya abdominal yerleşimli tümörü, multifokal hastalığı, ve yüksek katekolamin düzeyi (10 katın üzerinde) olanlarda fenoksibenzamin tercih edilebilir. Emzirme hem fenoksibenzamin hem de dokzasosin için güvenli gözükmektedir. α-blokaj feokromasitoma tanısı konar konmaz başlanmalıdır. Düşük-normal sistolik kan basıncı (90–110 mmHg) hedeflenmeli, sıvı ve sodyum alımı artırılmalıdır. Gerekirse doğum için hazırlık amacıyla 36. haftada tedavi yoğunlaştırılmalı ve sistolik kan basıncı hedefi 90–100 mmHg olmalıdır. β-adrenerjik reseptör blokerleri yeterli α-blokaj sonrası (en az bir hafta kullanım sonrası) taşikardiyi tedavi etmek için kullanılabilir. Ancak, intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili oldukları için gebelik sırasında yalnızca kısa süreler kullanılmalıdırlar. Doz, kalp hızı dakikada 80-90 atım olacak şekilde titre edilmelidir. Uterusun miyometriyal tabakasında β2 reseptörleri bulunduğundan ve β2 reseptörlerinin blokajı miyometriyumun gevşemesini azaltabileceği için kardiyoselektif (β1) β-adrenerjik blokerlerin kullanımını önerilmektedir. Genellikle günde bir kez 25 mg dozla başlanıp, hedef kalp hızına ulaşmak için her 1-2 günde bir 25 mg artırılacak şekilde uzatılmış salımlı metoprolol süksinat kullanımı önerilmektedir. Gebelikte hipertansiyonun yeterli şekilde kontrol altına alınması, uteroplasental dolaşımın sürdürülmesi ve intrauterin gelişme geriliği veya fetal ölümün önlenmesi açısından önemlidir. Hipertansiyon, α-adrenerjik reseptör blokerleri ile yeterince kontrol edilemiyorsa kalsiyum kanal blokerleri (özellikle nifedipin) de kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokerleri α-bloker titrasyonundan 2-3 hafta sonra başlanmalıdır. Labetalol ve metildopa kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Ayrıca, fetoplasental üniteyi desteklemek ve kan basıncındaki dalgalanmaları önlemek için intravasküler sıvı hacmi de yeterli şekilde yerine konmalıdır. Feokromasitoma ile ilişkili gebeliklerde kaçınılması gereken ilaçlar arasında metoklopramid, steroidler ve sempatomimetikler yer alır. Bu ilaçların hepsi ani katastrofik katekolaminerjik salınıma ve hipertansif krize neden olabilir.

Tablo 11.3 Gebe feokromasitoma hastalarında medikal tedavi önerileri

Fenoksibenzamin (günde iki kez 10-40 mg) veya doksazosin (günde iki kez 4-16 mg) ile α-blokaj başla ve titre et
Taşikardi varsa α-blokaj sonrası (en az 1 hafta) β- bloker (tercihen uzun salımlı metoprolol süksinat 25 mg/gün) tedavi ekle ve titre et
Yeterli α-blokaj titrasyonu sonrası (en az 2-3 hafta sonra) tansiyon yüksekliği devam ediyorsa kalsiyum kanal blokeri ekle (tercihen nifedipin)

Tablo 11.3 Gebe feokromasitoma hastalarında medikal tedavi önerileri

Yeterli sıvı ve sodium alımını sağla

Gebelikte teşhis edilen feokromasitomlar için cerrahinin zamanlaması tartışmalıdır. Daha önce, feokromasitomanın 24. gebelik haftasından önce veya doğumdan sonra çıkarılması öneriliyordu. Bununla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda feokromasitomaya yönelik cerrahinin gebelik sırasında yapılmasının doğum sonrası yapılmasına oranla faydası gösterilmemiştir. Genel olarak cerrahi rezeksiyon zamanlamasının vaka bazında belirlenmesi gerektiği kabul edilmektedir. Bazı istisnai durumlarda tümörlerin doğum öncesi çıkarılması gerekse de (örneğin, bir tümörün hızlı ilerlemesi durumunda veya katekolamin fazlalığını yönetmekte zorluk olduğunda) son çalışmalar feokromasitomanın birçok hastada doğumdan sonra çıkarılabileceğini göstermektedir. Gebelik sırasında cerrahi yapılacaksa ikinci trimester tümörü çıkarmak için en güvenli zaman olarak kabul edilir. Gebelik sırasında tıbbi olarak yönetilen hastalarda, sezaryen üzerinden birkaç hafta geçtikten ve uterus involusyonu geliştikten sonra tümör rezeksiyonu yapılabilir. Morbiditenin daha az olması nedeniyle laparoskopi tercih edilen yöntemdir.

Eskiden daha az maternal ölüm riski taşıdığı için sezaryen doğumun vajinal doğumdan daha çok tercih edilmesi ve feokromasitoma hastalarında spontan doğumdan kaçınılması önerilmekteydi. Feokromasitoma ile ilişkili gebeliklerin 2/3'ünden fazlası sezaryenle doğurtulmaktadır. Bununla beraber yeterli α-blokaj altında vajinal doğumun da güvenli olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda doğum şeklinin (sezaryen veya vajinal) olumsuz sonuçlarla ilişkili olmadığını, ağrı ve stresi azaltmak için yeterli epidural analjezi altında başarılı ve güvenli vajinal doğumun söz konusu olabileceğini bildirmektedir. Özellikle karın ve pelvis bölgesinde büyük tümörleri olan ve katekolamin düzeyleri yüksek olan kadınlarda sezaryen tercih edilmelidir. Sezaryen ile doğum, kontrollü bir ortam sağlar ancak peritonun veya tümörün manipülasyonu nedeniyle aşırı kan kaybına ve katekolamin fazlalığına neden olabilir. Doğumun zamanı ve yolu ile ilgili kararlar, deneyimli ve multidisipliner bir ekip tarafından, vaka bazında alınmalıdır. Feokromositomalı gebelerde doğum zamanı ve şekli obstetrik geçmişe bağlıdır. Doğum zamanı genellikle fetusun iyilik hali ve maternal hipertansiyonun kontrolüne göre belirlenmelidir. İntrauterin gelişme geriliğinin varlığı, azalmış fetal hareketler, fetal kardiyak yavaşlamalar ve/veya labil maternal kan basıncı erken doğum için endikasyonlar olarak kabul edilir. Oksitosin ve uterotonik ajanlar, taşikardi ve hipotansiyona neden olarak hemodinamik dengeyi bozabilecekleri için dikkatli kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, feokromasitomalı kadınlardaki gebeliklerin çoğunluğu iyi sonuçlanmaktadır. Gebelik sırasında feokromasitomaya yönelik yapılan cerrahi genellikle güvenli olmakla beraber medikal tedaviye oranla daha olumlu sonuçlarla ilişkili değildir. Bu nedenle gebelik sırasında yalnızca α-adrenerjik blokajla tıbbi yönetim düşünülebilir. Buna karşılık, tanınmayan ve tedavi edilmeyen feokromasitomaların, maternal veya fetal komplikasyon riski çok daha yüksektir. Bu nedenle, hastalık riski yüksek hastalarda, ideal olarak gebe kalmadan önce veya gebelik doğrulanır doğrulanmaz feokromasitoma için biyokimyasal ve radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

TEMD Önerileri

- Feokromasitomanın gebelikteki sonuçları son yıllarda iyileşmiş olsa da tanı konamayan hastalarda anne ve bebek için potansiyel olarak ölümcül bir tanı olmaya devam etmektedir.
- Daha önce feokromasitoma veya feokromasitoma ile ilişkili olabilecek kalıtsal sendrom öyküsü olan tüm kadınlar, rezidü veya tekrarlayan hastalığı dışlamak için gebelik öncesi değerlendirilmelidir.
- Feokromasitoma paroksismal semptomları olan ve akut hipertansiyon başlangıcı olan gebelerde akla gelmeli, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsiden ayırt edilmelidir.
- Yirminci gebelik haftasından önce hipertansiyonu olan gebelerde, özellikle paroksismal ataklar varsa ve terleme, çarpıntı ve/veya baş ağrıları eşlik ediyorsa veya akut ve/veya dirençli hipertansiyon varsa tanıdan şüphelenilmelidir.
- Feokromasitoma tanısı için plazma ve idrar katekolamin metabolitleri ölçümü kullanılmalıdır. Normalin üst sınırının 2 katından yüksek değerler tanı koydurur.
- Tümör lokalizasyonu için kontrastsız MRG görüntüleme tercih edilmelidir.
- Tıbbi tedavi genellikle etkili ve iyi tolere edilir. Feokromasitoma tanısı doğrulandıktan sonra α-blokaj tedavi başlatılmalıdır.
- Gebelik sırasında feokromasitomaya yönelik yapılan cerrahi genellikle güvenli olmakla beraber medikal tedaviye oranla daha olumlu sonuçlarla ilişkili değildir. Bu nedenle gebelik sırasında yalnızca α-adrenerjik blokajla tıbbi yönetim düşünülebilir.
- Gebelik sırasında cerrahi yapılacaksa ikinci trimester tümörü çıkarmak için en güvenli zaman olarak kabul edilir.
- Gebelik sırasında tıbbi olarak yönetilen hastalarda, sezaryen üzerinden birkaç hafta geçtikten ve uterus involusyonu geliştikten sonra tümör rezeksiyonu yapılabilir.
- Doğumun zamanlaması ve şekli uzman bir ekip tarafından değerlendirilmeli, fetal iyilik hali ve maternal hipertansiyonun kontrolüne ilişkin değerlendirmelere dayanmalıdır. Vajinal doğum seçilmiş vakalarda uygun olabilir, ancak büyük ve/veya biyokimyasal olarak aktif tümörleri olan gebeler için sezaryen tercih edilmelidir.

11.5 Gebelik ve Adrenokortikal Karsinom

Adrenokortikal karsinom, tahmini insidansı milyonda bir ile iki vaka arasında olan nadir bir tümördür. Son derece kötü bir prognoza sahip olup 5 yılda %30'dan az bir sağkalım oranı söz konusudur. Adrenokortikal karsinom; kortizol, androjen, östrojen ve aldosteron gibi çeşitli hormonların aşırı üretimine bağlı farklı belirti ve bulgulara neden olur. Gebelikte adrenokortikal karsinom, eşlik eden hiperkortizolemi ve hiperandrojenemiye bağlı olarak fertilitenin azalmış olmasından dolayı oldukça nadirdir. En yaygın prezentasyon virilizasyon, hipertansiyon ve prematürenin eşlik ettiği Cushing sendromudur. Önceki çalışmalar hiperkortizolizmin kendisinin sık görülen maternal morbidite ve kötü fetal prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Gebelik sırasında tanı konulduğunda bildirilen olumsuz fetal sonuçlar arasında erken doğum, intrauterin büyüme geriliği, ölü doğum ve intrauterin ölüm yer almaktadır. Gebelikle ilişkili adrenokortikal karsinomlar genellikle daha ileri bir evrede ve gebe olmayan hastalarda gözlemlenenden daha büyük tümörler şeklinde tespit edilmektedir. Fetal prognoz; erken doğumlar, intrauterin gelişme geriliği, ölü doğumlar ve intrauterin ölümler nedeni

ile kötü olmakla beraber hiperkortizolizmin tedavisiyle iyileştirilebilir. Gebelikle ilişkili adrenokortikal karsinomun prognozu, gebe olmayanlara oranla son derece kötüdür ve daha kısa sağkalım süreleri sözkonusudur. En önemli prognostik faktörler tümör evresi ve ilk tanı anındaki maternal yaştır.

Adrenokortikal kanserlerin yaklaşık %60'ı hormon fazlalığı bulguları ile ortaya çıkmaktadır. Genellikle sadece Cushing sendromuyla (%45) veya hem glukokortikoidlerin hem de androjenlerin aşırı üretimine bağlı Cushing sendromu ve virilizasyon bulguları (%25) ile ortaya çıkarlar. Hastalar glukoz, potasyum, kortizol, ACTH, 24 saatlik idrar serbest kortizolü, gece tükürük kortizolü, adrenal androjenler (DHEA-S, androstendion, testosteron, 17-hidroksiprogesteron) ve serum estradiol gibi laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir. MRG, sınırlı radyasyon maruziyeti ve vena kavanın lokal invazyonu ve tutulumu hakkında bilgi sağlaması nedeni ile tercih edilmesi gereken radyolojik görüntülemedir.

Gebelikte adrenokortikal karsinomun yönetimi için öneriler kısıtlıdır. MRG değerlendirmesinden sonra adrenal cerrahi düşünülmelidir. Tümörün tam rezeksiyonu en iyi prognoza sahip en etkili tedavi olduğundan, gebeliğin herhangi bir trimesterinde önerilmelidir. Preterm doğum yüksek olduğundan, obstetrik ve neonatal ekiple iş birliği önemlidir. Gebelikle ilişkili tümörlerin çok kötü prognozu göz önüne alındığında, adrenal bezle sınırlı tümörlerde bile mitotan tedavisi önerilebilir. Mitotan gebelik sırasında önerilmez, ancak doğumdan sonra reçete edilebilir. Mitotan kullanırken emzirme önerilmez. Tümör ilk trimesterde, özellikle ileri evrelerde teşhis edilirse, gebeliğin sonlandırılması ebeveynlerle görüşülebilir. Nadir olması nedeniyle tedavi; üçüncü basamak bir merkezde, her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi stratejisiyle, multidisipliner bir yaklaşım ile planlanmalıdır.

11.6 Gebelik ve Adrenal İnsidentaloma

Adrenal insidentaloma genel popülasyonda klinik pratikte sık olarak görülmesine rağmen hamilelik sırasında nadiren tanımlanmıştır. Bu muhtemelen gebelik sırasında obstetrik ultrason dışında diğer radyolojik görüntülemelerin az yapılmasından kaynaklıdır. Genel olarak, gebelik sırasında adrenal insidentalomaya yaklaşım, hormonal hipersekresyonu dışlamak ve görüntüleme özelliklerine göre benign ve malign lezyonları ayırt etmek üzerine temellendirilmelidir. Bunun için yapılması gereken testler ilgili bölümde aktarılmıştır. (Bkz. Adrenal İnsidental Kitlelere Yaklaşım). Gebelik sırasında östrojen aşırı salgılanmasının tümör ilerlemesi için bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir. Hormonal olarak aktif veya malign bir adrenal tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının gebelik sırasında mı yapılması yoksa ertelenmesi mi gerektiği, risk ve fayda arasındaki dengeye bağlıdır. Adrenal insidentaloma tanısı almış hastalarda gebelik döneminde endokrin incelemeler ve ultrasonografi ile yakın gözlem yapılması ve cerrahi müdahalenin doğumdan sonraya bırakılması uygun bir yaklaşım olabilir.

11.7 Gebelik ve Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal korteks steroidogenez bozukluğu ile giden ve otozomal resessif (OR) geçen bir hastalıktır. En sık görülen enzim eksikliği 21 hidroksilaz (%90'ı) ve 11 beta hidroksilaz (%5'i)'dır. 21 hidroksilaz eksikliği, bu enzimi kodlayan, CYP21A2 genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. KAH'ye yol açan diğer hastalıklar; yan

zincir klivaj (P450 scc), 17-alfa hidroksilaz ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliğidir.

21 hidroksilaz eksikliğinde; kortizol ve aldosteronda eksiklik, androjende ise fazlalık görülür. Adrenal korteks steroidegenezdeki bozukluk, kortizol ve aldosteron eksiliğine neden olurken, bu durum negatif feedback ile ACTH artışına yol açar. Artan ACTH ise, 21 hidroksilaz enzim eksikliğinde, adrenal androjen sentezinin artmasına neden olur.

Klasik 21 hidroksilaz eksikliği olan hastaların, tuz kaybettirici formu (SW) şiddetli olup, %75 hastada 21 hidroksilaz aktivitesi hiç yoktur. Klasik basit virilize (SV) tipinde ise; 21 hidroksilaz aktivitesi %1-5 arasındadır. Bu hastalarda bir miktar aldosteron üretildiği için, yeni doğan dönemde akut tuz kaybettirici tablo görülmez.

Non-klasik 21 hidroksilaz (NKKAH) eksikliğinde enzim aktivitesi %20-70 arasında olup, klinik hafif ya da asemptomatiktir. KAH'de; genotip-fenotip ilişkisi olup, bu ilişki 21 hidroksilaz aktivitesi < %1 ise, daha belirgin hale gelmektedir. Yani klasik formlarda; genotip-fenotip ilişkisi belirgin iken, daha az şiddetli ve hafif formlarda fenotipde farklılıklar görülebilir.

KAH'li kadınlarda infertilite nedenleri

KAH 'li kadınların %30-60'ında adet düzensizlikleri görülür. Uzun süreli artmış androjen erken puberte, akne, hirsütizm, menstrasyon bozukluğu ve infertiliteye neden olur. NKKAH olan kadınlar normal kadın genitaliası ile doğarlar. Çoğunlukla asemptamatiktirler. Bu hastalarda tanı; bazen erken puberte, bazen de infertilite ile konulur.

Klasik KAH'li kadınlarda rutin tedavi ile, doğurganlık oranları %7-60 oranındadır. Tedaviye uyumsuz KAH'larda ise bu oran %40'lardadır.

NKKAH'li kadınlarda ise infertile daha az oranda görülür. Genel olarak, bu hastaların %57,2'sinde herhangi bir tedavi olmaksızın doğal olarak gebelik saptanırken, %42,8'i inde ise tedavi ile gebelik sağlanır.

KAH'de infertiliteye neden olan durumlar;

1. Androjen fazlalığı, folikülogenezi ve yumurtlamayı baskılar.
2. Adrenal bezden salgılan progesteron, testosteron, androstendion veya estradiol; gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) siklüsünü bozarak kadınlarda oligoovülasyon veya anovülasyona yol açar
3. Yüksek progesteron, uterus endometriumunda bazı değişiklikler yaparak embryo implantasyonunu bozar.
4. Yüksek progesteron serviksde bazı değişikliklere yol açarak, gebe kalmayı önleyebilir. Servikal mukusu kalınlaştırır ve sperm hareketliliğini kısıtlar.
5. 46XX de virilizasyona neden olarak, atipik genitale neden olur. İlk trimesterde androjen artışı, urethra ve vajenin birleşerek, urogenital sinüsün oluşmasına, daha sonraki dönemlerde ise labial fusion ve klitoromegaliye neden olur. Genital virilizasyona bağlı ürogenital anomaliler ve sonrasında genital cerrahiye ihtiyaç duyulması vajinal ilişkiyi engelleyip,

gebelik sonuçlarını etkileyebilir. Ek olarak, cerrahi komplikasyon ve estetik sonuçlar nedeniyle libidoda azalma görülebilir.

KAH'li kadınlarda fertilite desteği

KAH'lı hastalarda fertilitenin sağlanmasının en önemli koşulu yeterli glukokortikoid ve mineralokortikoid desteği sağlamaktır. Bu tedavi ile Progesteron düzeyi 2 nmol/L'nin altında olmalıdır. Eğer bununla sağlanamıyorsa, glukokortikoidlerin dozu artırılmalıdır. KAH tedavisinde kısa yarı ömrü ve mineralokortikoid etkisi nedeniyle hidrokortizon tercih edilir. Gebelik planlayan kadınlarda tedavi için hidrokortizon 10-15 mg/gün 2-3 doza bölünerek ve yüksek doz gece alınacak şekilde kullanılması önerilir. Ancak bazen 17 OH progesteronu daha etkin baskılamak için, gece veya 8 saatde bir alınan, uzun etkili bir glukokortikoide (GK) ihtiyaç duyulabilir. Bu durumda mevcut hidrokortizon tedavisine, ek olarak 1-2 mg prednizolon başlanabilir. Ya da günde üç kez, 2-5 mg prednizolon verilebilir. Hidrokortizon ve prednizolon plasentadan geçerken inaktive alduğu için, fetüs fazla androjen etkisinden korunur. Ancak dexametazon ise inaktive olmadan direkt fetusa geçer, bu yüzden de önerilmemelidir. Deksametazon bu hastalarda sadece erken doğum durumunda fetüs akciğer maturitesi için verilir.

Fertilitenin sağlanması için bilateral adrenalektomi en son durumda tercih edilebilir. Ancak bu da gebelikte yaşanacak adrenal kriz olaylarını artıracağı için önerilmemektedir.

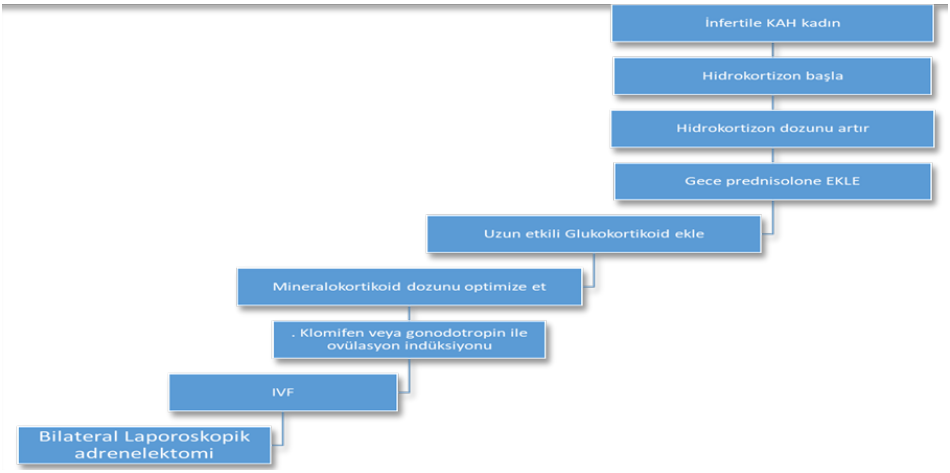
NKKAH'lı kadınların çoğunda spontan gebelik gerçekleşir. Ancak NKKAH hastaların %10-30'da subfertilite ve %25'inde spontan düşük yapma riski vardır. Bundan dolayı; NKKAH'li kadınlarda doğurganlık bozulmuş ise; prednizon veya hidrokortizon kullanılabilir. Ancak, gebelik sırasında NKKAH tedavisiyle ilgili net öneri yoktur.

Hem klasik hem de NKKAH için, fertilite yalnızca glukokortikoid tedavisiyle sağlanamıyorsa; klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri düşünülebilir.

KAH'li kadınlarda fertilite desteği Şekil 11.4'de gösterilmiştir.

1. Hidrokortizon başla
2. Hidrokortizon dozunu artır
3. Gece prednizolon ekle
4. Uzun etkili glukokortikoid ekle
5. Mineralokortikoid dozunu oprimize et
6. Klomifen veya gonodotropin ile ovülasyon indüksiyonu
7. İn vitro fertilization (IVF) : IVF ve preimplantasyon genetiği özellikle;
    - Her iki ebeveynin de klasik CYP21A2 mutasyonu taşıyıcısı olduğu,
    - Bir ebeveyn klasik KAH taşıyıcı, diğeri KAH hasta
    - Herhangi bir çiftin daha önce klasik KAH'den etkilenmiş bir çocuğu olduğu durumlarda faydalıdır

8. Laporoskopik bilateral adrenalektomi



Şekil 11.4. KAH'li kadınlarda fertilite desteği

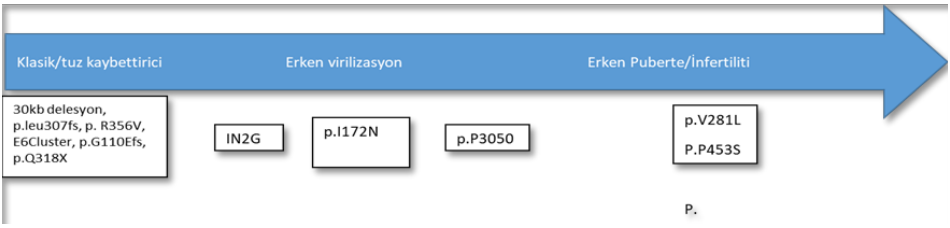
KAH hastalarında Prenatal Değerlendirme

KAH'li hastalarda aile planlaması yapılmalı ve hastalığı ile ilgili bilgi verilmelidir. Gebelik öncesi hem hastaya, hem de eşine genetik test yapılmalıdır.

Konjenital adrenal hiperplazi , en sık görülen (klasik tipi; 1:16.000-nonklasik tipi 1:600 doğum) genetik hastalıklardan birisidir ve otozomal resesif aktarılır. Hastalığın anlaşılması ve bu hastaların yönetimi için, genetik özelliklerinin bilinmesi gereklidir. Bunun için de;

1. Özellikle genotip-fenotip ilişkisine bakılmalıdır.

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgularında 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar nokta mutasyonları, eksilmeler (deletions) veya eklenmeler (insertions) ve gende karmaşık yeniden düzenlemeler (complex rearrangements) şeklinde bildirilmiştir. Bunlardan sık rastlanan 9-10 mutasyonun, klasik KAH olgularının %90-95'ni kapsadığı gösterilmiştir. Buna göre öncelikle hastada bulunan mutasyonun şiddeti belirlenerek, bu mutasyonun hangi kliniğe neden olacağı belirlenmelidir. Şekil 11.5'de 21 hidroksilaz eksikliğinde sık görülen mutasyonlar ve klinik özellikleri gösterilmiştir.



Şekil 11.5. Hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak oluşan KAH 'de sık görülen mutasyonlar*

2. İki allelde hangi mutasyonların olduğuna bakılmalıdır.

KAH OR geçen bir hastalıktır. Hastalığın görülmesi için aynı gen lokusunda iki allelde de mutasyonun olması gereklidir. Klasik KAH 'lı hastalar KAH için belirli gen lokusunda iki mutant allel taşırlar. Mutasyonlar her iki allelde aynı (homozigot) ya da farklı (compound heterozigot) olabilir. Önemli olan bu mutasyonların her ikisinin de ciddi olmasıdır.

NKKAH hastalarında ise; aynı şekilde aynı gen lokusunda iki allelde de mutasyon olması gereklidir. Bu mutasyonların her ikiside aynı(homozigot) olup, hafif form olabilir. Ya da her iki allelde farklı (heterozigot) olup; mutasyonlardan biri hafif, diğeri ciddi formda olabilir. Kliniğin şiddeti daha az etkilenen mutasyona (hafif) bağlı olacağı için de, bu hastalar NKKAH olarak görülürler.

Taşıyıcı olanlarda ise tek allelde mutasyon vardır. Bu mutasyon hafif ise NKKAH taşıyıcısı, şiddetli ise KAH taşıyıcısı olurlar.

3. Her iki partnerin genotiplemesi yapılıp; doğacak çocukların genotip olasılığı belirlenmelidir.

Bu nedenle; klasik KAH hastası, KAH olmayan bir partner ile evlenirse, doğacak çocukların hepsi KAH taşıyıcısı olacaktır. Klasik KAH olan bir hasta, KAH taşıyıcı birisi ile evlenirse bu durumda da doğacak çocukların %50 si hasta, %50'si taşıyıcı olacaktır.

NKKAH bir kişi, sağlam bir partner ile evlenirse; doğacak çocukların hepsi taşıyıcı olacaktır. NKKAH olan bir hasta, taşıyıcı bir partneri varsa; bu durumda %50 taşıyıcı, %25'i ise NKKAH, %25 ise KAH olacaktır.

Bu nedenle, bireysel riski daha iyi belirlemek için gebelikten önce, her iki ebeveyne de CYP21A2 genotiplemesi yapılmalıdır. 21-hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanan KAH'yi de içeren rutin genetik taşıyıcı taraması, aslında Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG) tarafından tüm gebe hastalara ve gebe kalma arzusunda olanlara önerilmektedir. Özellikle infertilite durumlarında ve tüp bebek (IVF) uygulamalarında, bu öneri daha da kuvvetlenmektedir.

4. Gebelik öncesi deksametazon verilmesi

Gebeliğin 9. haftasından önce deksametazon verilmesi, fetal adrenal androjen üretimini baskılayıp, ürogenital organogenez döneminde dış dişi genital organlarının virilizasyonunu önleyebilir. Ancak böyle bir rutin uygulama yoktur. Bu durum etkilenmemiş fetüsü riske sokacaktır. Dexametazonun fetal beyin gelişimi ve doğum sonrası büyüme üzerindeki kötü sonuçları vardır. Prenatal deksametazon; sadece klasik KAH'ı olan dişi fetuslarda yararlı olacaktır. Yani sekiz fetusun sadece birinde yararlı olacaktır. Bu yüzden klasik KAH olan kadınlarda partnere bakılarak, karar verilmesi gereklidir. Eğer partner taşıyıcı veya hasta ise, bu durumda dexametazon verilir. Dexametazon 20µg/kg/gün dozunda 3'e bölünerek verilir. En erken 5-7. Haftalarda prenatal non-invazif testler (fetal Y kromozom DNA'sı) ile fetusun cinsiyeti belirlenir. Fetus dişi ise, bu durumda dexametazona devam edilir. Fetus erkek ise dexametazon kesilir. Dişi fetuslarda, cinsiyetin belirlenmesi ve KAH prenatal testi için, 10-12. Haftalara kadar beklenir. Bu dönemde korion virüs biyopsi ile cinsiyet ve prenatal KAH tanısına bakılır. Eğer cinsiyet kız ve KAH için klasik bir mutasyon taşıyorsa, dexametazona

devam edilir. Korion virüs biyopsisi yapılamıyorsa, bu durumda 16-22. Haftalarda amniosentez yapılarak duruma karar verilir.

NKKAH'li kadınlar gebe kaldıklarında kesinlikle partnerlerın genetik incelemesi yapılmalıdır. Partner KAH için klasik mutasyon taşıyorsa, bu durumda 5-7. Haftalara kadar fetusda hiperandrojenizmi engellemek için, dexametazon verilebilir. Bu dönemde yapılan prenatal non-invazif testler (fetal Y kromozom DNA'sı) ile fetusun cinsiyeti belirlenir. Fetus dişi ise, bu durumda dexanetazona devam edilir. Fetus erkek ise dexametazon kesilir. Dişi fetuslarda, cinsiyetin belirlenmesi ve KAH prenatal testi için, 10-12. Haftalara kadar beklenir. Bu dönemde korion virüs biyopsi ile cinsiyet ve prenatal KAH tanısına bakılır. Eğer cinsiyet kız ve KAH için klasik bir mutasyon taşıyorsa, dexametazona devam edilir. Korion virüs biyopsisi yapılamıyorsa, bu durumda 16-22. Haftalarda amniosentez yapılarak duruma karar verilir.

KAH ve gebelikte izlem

KAH'lı hamile kadınlar en azından üç aylık periyotlar halinde uzman merkezlerde izlenmelidir. Ancak verilen tedavinin etkinliğini ölçen, güvenli bir parametre yoktur. 17 OH progesteron gebelik sırasında plasentadan da üretildiği için ve androstenodion gebelikte de artacağı için güvenilir gösterge değildir. Trimester spesifik androjen referans aralıkları mevcut değildir. Renin ise mineralokortikoid(MK) etkinlik için zayıf bir göstergedir.

Bu yüzden tedavini etkinliği için, klinik parametrelere bakılmalıdır. Aşırı (Cushingoid özellik, diyabet, kilo alımı veya hipertansiyon gibi) ve yetersiz tedavinin(virilizasyon) semptomları kontrol edilmeli ve Glukokortikoid(GK) dozları buna göre ayarlanmalıdır. Genel olarak gebelik öncesi verilen GK ve MK dozları, 1. ve 2. trimester yeterli olur. Ancak 3. trimesterde dozun %20-%40 oranında artırılması önerilir. Ayrıca progesteron MK ile mineralokortikoid reseptörü için yarışır. Bundan dolayı dozun artırılması gerekse bile, hidrokortizonun MK etkisi yeterli olacaktır.

KAH'de gebelik yüksek risklidir. Bu nedenle, bu gebeler yüksek riskli gebelik konusunda deneyimli obstetrikçi ve endokrinolog tarafından takip edilmelidir. Bu gebeliklerde;

1. İntrauterin büyüme geriliği
2. Düşük
3. Erken doğum
4. Korioamnionitis
5. Sezeryan
6. Gestasyonel diabetes mellitus (DM)
7. Hipertansiyon riski artmıştır

KAH'li kadınlarda gebelikte kronik hipertansiyon ve preeklempsi riski artmıştır. Ayrıca glukokortikoid kullanımı ile birlikte bu durum intraüterin büyüme geriliği ve ölü doğum riskini de artırabilir. Bundan dolayı, üçüncü trimesterden başlayarak fetal büyüme ultrason ile takip edilmelidir. Intrauterin büyüme geriliği tespit edilrse, göbek arter dopler bulgularına göre, doğum eyleminin zamanı belirlenmelidir.

Gestasyonel diyabet riskiyle ilgili sonuçlar çelişkilidir. Ancak glukokortikoidlere maruz kalmanın glikoz intoleransını artırabileceği göz önüne alındığında, bu hastaların özellikle pregestasyonel DM ve gestasyonel DM açısından ayrıca değerlendirilmesi ve takip edilmesi gereklidir.

KAH'li kadınlar enfeksiyona yakalanma açısından daha fazla risk altındadır. Doğum, yüksek enfeksiyonoranlarıyla ilişkilidir. Bu nedenle, hastalar korioamnionitis açısından ayrıca değerlendirilmelidir. Erken membran rüptürü ile birlikte yüksek ateş varsa antibiyotik tedavisi değerlendirilmelidir. Ayrıca sezaryandan önce profilaktik olarak antibiyotik verilmelidir.

KAH ve doğum

Doğum eylemi ve doğum sırasında, doz ayarlamaları diğer stresli durumlarda olduğu gibi yapılmalı ve doğum eyleminin başlangıcında 100 mg hidrokortizon i.v. uygulanmalı, ardından 200 mg/24 saat sürekli infüzyon veya her 6 saatte bir 50 mg uygulanmalıdır.

Doğumda stres doz glukokortikoid verildiği için, doğumdan sonra azaltılarak fizyolojik doza getirilmelidir.

Tüm yenidoğanlar doğum sonrası neonatal tarama programına göre KAH açısından taranmaktadır. Ancak yenidoğanın adrenal fonksiyon taraması gerekmez.

KAH'li kadınlar kronik glukokortikoid tedavisi gördüklerinden, enfeksiyon riskleri yüksektir. Bu nedenle, doğum sonrası enfeksiyon açısından ayrı değerlendirilmelidir. Hidrokortizon, prednizolon ve prednizon anne sütüne çok az oranda geçmektedir. KAH kadınlar emzirmeye teşvik edilmelidir

TEMD Öneriler

- En sık görülen konjenital adrenal hiperplazi, 21-hidroksilaz eksikliğidir.
- Non-klasik tip daha fazla gözlenir.
- Klasik KAH hastalar zaten glukokortikoid (hidrokortizon) ve mineralokortikoid tedavisi almaktadır.
- Non-klasik adrenal hiperplazi (NKKAH) hastaları çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak subfertilite ve düşük bu hastalarda görülebilir.
- Bu hastalarda fertiliteyi sağlamak amacı ile glukokortikoid verilebilir (hidrokortizon veya prednizolon)
- Her iki grup hastada gebelik öncesi partnere genetik tarama önerilmelidir.
- KAH yönetiminde sadece annenin genetik taraması yeterli değildir. Babanın da genetik taraması yapılmalıdır.

11.8 Gebelikte Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik; kortizol ve/veya aldosteronun yeterli üretilmemesi sonucu ortaya çıkan bir tablo olup; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç grupta incelenir. Primer adrenal yetmezlik, adrenal bez disfonksiyonu ile ilişkili olup, otoimmün adrenalitis gelişmiş ülkelerde

en sık görülen nedenidir. Sekonder adrenal yetmezlik, primer adrenal yetmezlikten daha sık olup, en çok hipofiz adenomu, hipofiz cerrahisi ve radyoterapiye bağlı olarak görülür.

Adrenal yetmezlik nadir görülen bir hastalık olup, prevelansı; 50–60/ 100.000'dır. Gebelikte adrenal yetmezlik ise, çok nadir bir durumdur. Adrenal yetmezlik 100 000 gebede yaklaşık 9,6 oranında görülür. Gebelikte adrenal yetmezlik iki farklı şekilde görülebilir. Gebelik öncesi başlayıp, gebelikte devam edebilir. Ya da gebelikte ilk kez görülüp, tanı konulanilir. Hastaların %75'inde adrenal yetmezlik gebelik öncesinde başlarken, diğer %15'inde ise gebelikte tanı konur.

Gebelikte Hipofiz-Adrenal Aksındaki Fizyolojik Değişiklikler

Gebelikte 11. haftadan beri başlayarak, gebelik sonuna kadar devem eden; CRH, ACTH ve kortizolde artış vardır. Genel olarak, plazma kortizolü gebelikte iki-üç kat artar. Serbest kortizol ise ikinci trimesterde 1,4 kat, üçüncü trimesterde 1,6 kat artar. Doğumdan sonraki haftada normale döner. Plazma ACTH düzeyi de 12. haftadan başlayarak, 37. haftaya kadar 15 kat artar. Doğumdan sonrada normale döner. Gebelikteki aktive olan bu ACTH-kortizol aksından şunlar sorumludur;

- Gebelikte negetif feed-back sistemi düzgün çalışmaz. ACTH'ye karşı adrenal yanıt artar. Buna karşın hipotalamik-hipofiz ünitesinin kortizolden gelen negatif geri bildirime duyarlılığı azalır ve bu da hiperkortizolizme neden olur. Bu arada kortizol plasental CRH'yı da uyarır.

- Plasental CRH, maternal CRH'ya benzer ve daha potent bir yapıya sahiptir. CRH 8. Haftadan başlayarak artış gösterir. İlk pikini 35. Haftada, daha sonrada doğumda yapar. Doğumdan sonrada 24 saat içinde normale döner.

- CRH pituiter bezden ACTH salımını artırır. Ancak CRH'da ki artış çok yüksek olmasına rağmen, ACTH'da ki artış paralel değildir. Gebelikte CRH artışı ile bereber, CRH binding protein (CRHBP)'de yükselir. CRH bu proteine bağlandığı için, aslında total CRH artar. Serbest CRH çok yükselmez. Bu yüzden de ACTH'daki artış, CRH'daki artış ile paralel değildir.

- Ancak üçüncü trimesterde CRHBP düşüşüne bağlı olarak, serbest CRH artar. Bu yüzden de üçüncü trimesterde kortizol ve ACTH en yüksek düzeyine varır.

- Plazma CBG'deki artış total kortizolü artırır. Ayrıca gebeliğe spesifik plasental CBG 'de bulunmaktadır. Plasental CBG'in glikolize olduğu için, yarı ömrü uzundur. Ayrıca gebelikte progesteronda çok yüksektir. Progesteron da CBG'ne bağlanabilir. Bu durum da serbest kortizolün artışına neden olur.

Gebelikte artan östrojene bağlı, renin–anjiotensin– aldosteron sistem (RAAS) aktive olur. Böylelikle gebelikte kan basıncı korunur. Buna bağlı plazma renin aktivitesi (PRA) ilk tirmesterden sonra artarak, son trimesterde 3-7 katına varır. Aldosteron ise ilk trimesterden sonra 5-7 kat artarak, son trimesterde 10-20 katına varır. Ancak aldosteronun bu artmış etkisi progesteron ile dengelenir. Plasentadan salgılanan prostoglandin; vazodilatasyon sağlayarak, anjiotensin 2'nin etkisini inhibe eder. Aynı zamanda progesteron mineralokortikoid reseptörlere etki ederek, mineralokortikoid reseptör antagonisti olarak da davranır.

Annede kortizol düzeyi artmasına rağmen, fetüs bu artışdan korunur. Fetus, plasental 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz 2 (11β HSD2) enzimi ile kortizolün fazla olan etkisinden korunur. Bu enzim ile kortizol kortizona çevrilir. 11 betahidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 ise kortizonu kortizole çevirir Bu iki enzimde plasentada farklı lokalizasyonlarda bulunur. 11β HSD2 sinsisyal trofoblast hücrelerde bulunurken, 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz 1(11β HSD1) maternal desidual hücrelerde bulunur. Her ne kadar plasenta annedeki kortizol artışına rağmen, fetüsü korusa bile, fetüsdeki kortizolün %25'i maternal orijinlidir.

Gebelikte adrenal yetmezlik klinik bulguları, gebelik semptomlarını taklit ettiğinden tanısı zordur. Aynı zamanda laboratuvar olarak da, gebelikte aldosteron ve kortizol fizyolojik olarak arttığı için, bu da tanıyı zorlaştırmaktadır.

Gebelikte adrenal yetmezlik ciddi olup, hayati önem taşır. Tedavi edilmeyen adrenal yetmezliğin, hem anne hem de fetüs üzerinde olumsuz etkileri vardır. Gebelikte adrenal yetmezlik ile birlikte yorgunluk, halsizlik, mide bulantısı, kusma, kilo kaybı, hipotansiyon ve hipoglisemi annede görülen en önemli bulgulardandır. Tedavi edilmeyen adrenal yetmezliğin fetüs üzerinde de etkileri vardır. Bunlar; intraüterine büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, oligohidroamnios ve intrauterin fetal ölümdür.

Gebelikte Adrenal Yetmezlik Tanısı

Gebelikte adrenal yetmezliğin tanısı; klinik bulgu, laboratuvar ve gerekirse görüntüleme ile konur.

Klinik

Adrenal yetmezliğin klinik bulguları ile gebelikte görülen kllinik bulgular birbirleri ile benzerdir ve çoğu zaman örtüşür. Her ikisinde de mide bulantısı, kusma, yorgunluk ve halsizlik görülür. Gebelikte fizyolojik olan bu bulgular, hiperemesis gravidarum ile birlikte artar. Ancak bu bulguların sabit etmesi, aynı zamanda ilk trimesterden sonrada devam etmesi, adrenal yetmezliği düşündürmelidir Ayrıca gebelikte görülen adrenal yetmezlikte bu bulgulara karın ağrısı ve ishalde eklenebilir.

Hiperpigmentasyon primer adrenal yetmezliğin önemli bir bulgusudur. Hiperpigmentasyon adrenal yetmezlikte özellikle oral ve bukal mukozada görülür. Kolazma da gebelerde ortaya çıkan hiperpigmentasyondur. Kolazma göbek, meme uçları, boyun ve yüz bölgesinde görülebilir. Gebelik sonrası kaybolur.

Adrenal yetmezlikte hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyon saptanır. Gebelikte ise artan progesteronun vazodilatasyon yapması nedeni ile hipotansiyon ve ortostatik hipotansiyon görülebilir.

Sekonder adrenal yetmezlikte bu bulgulara ek olarak, kitle etkisine bağlı semptomlar görülebilir. Bu durum kitle etkisine bağlı olarak; baş ağrısı, skotom ve çift görme gibi görme

bozukluklarına neden olabilir. Sekonder adrenal yetmezlik diğer hormon eksiklikleri ile beraber seyredebilir.

Öyküde aynı zamanda otoimmün bir hastalık vardığı da adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında önemlidir. Özellikle otoimmün bir tiroid hastalık varlığı ya da tip 1 diyabetes mellitusu olan gebe kadınlarda adrenal yetmezlik açısından ayrıca bir değerlendirmeyi gerektirir.

Otoimmün hastalık, allerji, astım veya dermatit gibi hastalıklarda glukokortikoid kullanılması, glukokortikoide bağlı adrenal yetmezliğine neden olabilir. Bundan dolayı da ilaç öyküsünün alınması gereklidir. Erken doğum öyküsü olan kadınlarda deksametazon veya betametazon fetal akciğer maturasyonu için kullanılır. Normalde planlanan doğumdan 2-7 gün önce akciğer maturasyonu için yapılmalıdır. Kullanılan bu kortikosteroid doğum sonrası bir adrenal yetmezlik yapabilir

Gebelik ve gebelikte görülen adrenal yetmezlik ayrıcı tanısı Tablo 11.4'de gösterilmiştir.

Tablo 11.4 Gebelik ve gebelikte görülen adrenal yetmezliğin ayırıcı tanısı

	Gebelik	Gebelikte adrenal yetmezlik
Mide Bulantısı	+	+
Kusma	+	+
Karın ağrısı	-	+
İshal	-	+
Yorgunlık	+	+
Halsizlik	+	+
Ateş	-	+
Baş ağrısı	-	+ (sekonder)
Özgeçmişte otoimmün hastalık	-	+
İlaç öyküsü	-	+
Hiperpigmentasyon	+ (kolasma)	+ (primer)
Hipotansiyon	+	+
Görme alanı bozuklukları	-	+ (sekonder)
Hiponatremi	+	+ (≥5 mmol/L)
Hiperpotasemi	-	+

Tablo 11.4 Gebelik ve gebelikte görülen adrenal yetmezliğin ayırıcı tanısı

Hipoglisemi	+	+ (sekonder)

Laboratuvar

Gebelikte sodyum düzeyi az miktarda düşebilir. Ancak ≥5 mmol/L düşme adrenal yetmezliği düşündürür. Özellikle devam eden ve açıklanamayan ortostatik hipotansiyon ile hiponatremi birlikteliği adrenal yetmezliği düşündürür. Aynı zamanda hiperpotasemi ve hipoglisemi olması da adrenal yetmezlik tanısını kuvvetlendirir (Tablo 11.4).

Gebelikte pek çok hormonun referens aralıkları değiştiği için laboratuvar tanısı da zordur.

Gebelikte adrenal yetmezlik laboratuvar tanısı için;

1. Sabah kortizol düzeyi

2. Standart doz (250 µg) kortikotropin (ACTH 1–24) test değerleri göz önüne alınır.

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. Geç gebelikte düşük kortizol ile birlikte, ACTH'nın ≥ 22 pmol/L olması primer adrenal yetmezliği gösterir. Bu durumda standart doz kortikotropin testi yapılmalıdır. Sekonder adrenal yetmezlikde ise, ACTH'nın çok düşük olması beklenmez.

Bazal kortizol düzeylerine göre adrenal yetmezlik tanısı konulması zordur. Ancak Lee arkadaşları trimester spesifik kortizol değerlerinin 10. 87µg/dl (1.trimester), 16.31 µg/dL (2. trimester) ve 21.75 µg/dl (3. trimester) altında olması durumunda, adrenal yetmezlik şüphesinin artığını bildirmişlerdir.

Standart doz (250 µg) kortikotropin (ACTH 1–24) testinde; 1. Trimesterde kortizolün 25 µg/dL; ikinci trimesterde 29 µg/dL ve üçüncü trimesterde 32 µg/dL üstünde olması adrenal yetmezliği ekarte ettirir (Tablo 11.5). Kortikotropin stimülasyon testi, hastalığın başlangıç döneminde, adrenal atrofi henüz gelişmemiş olabileceğinden normal olabilir.

Kosintropin, FDA tarafından gebelikte C kategorisi'nde olan bir ilaçtır. Ancak bu durum yüksek doz kosintropin için geçerlidir. Bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde, kosintropin yüksek dozlarda kullanılabilir. Dolayısı ile tanı amaçlı tek bir doz kosintropinin kullanılması güvenli olarak kabul edilebilir. Hipogliseminin fetüs için riskleri nedeniyle insülin tolerans testi yapılmaz. Gebelikte metirapon stimülasyon testinin kortizol sentezini inhibe ederek adrenal krizi tetikleme riski vardır. Bu yüzden yapılmamalıdır.

Mineralokortikoid eksikliğinin değerlendirilmesi gebelikte bir diğer zorluktur. Ödem ve hipotansiyon semptomları normal gebelikteki değişikliklerle karışabilir. Plazma aldosteron ve renin düzeyleri aslında gebelikte artar. Ancak progesteronun zıt etkileri nedeniyle de yorumlanamaz.

Dikkate alınması gereken diğer testler adrenal otoantikorlardır. Primer adrenal yetmezliği olan hastaların %90'ında 21-hidroksilaz antikoru pozitiftir.

Tablo 11.5 Gebelikte adrenal yetmezlik tanısı için kullanılan bazal ve kortikotropin uyarı testi sonrası kortizol değerleri *

	Bazal kortizol, µg/dL	Kortikotropin uyarı testi, µg/dL
1. Trimester	10.87	25
2. Trimester	16.31	29
3. Trimester	21.75	32

Görüntüleme

Eğer adrenal antikorlar pozitifse, adrenal görüntüleme genellikle gerekli değildir. Görüntüleme gebelikten sonraya ertelenmelidir. Ancak tüberküloz, metastaz, enfarktüs veya kanama gibi patolojiler düşünülüyorsa; ekarte etmek için gadolinyumsuz magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. Hipofiz tümörü, hipofizit veya yer kaplayan lezyondan şüphelenilen sekonder adrenal yetmezlikte ise; baş ağrısı ve görme alanı bozukluklar varsa, gadolinyumsuz hipofiz MRG yapılmalıdır.

Tedavi

Adrenal yetmezlik tanı ve tedavisi Endokrinolog tarafından yönetilmelidir. Gebelikte trimestere spesifik fizyolojik değişiklikler olacağından, glukokortikoid ve mineralokortikid ihtiyacı da trimestere spesifik olur. Ayrıca adrenal yetmezliği olan gebelerin, adrenal kriz açısından eğitimleri yapılmalıdır. Bu yüzden de ideal olarak; gebe kalmadan önce veya erken gebelikte danışmanlık verilmelidir. Özellikle; ateş, ishal, giripal enfeksiyon veya bunun gibi stres oluşturan dorumlarda adrenal kriz önleme açısından, glukokortikoid dozunun iki veya üç katına çıkarılması konusunda hasta bilgilendirilmelidr.

Hidrokortizon, gebelikte tercih edilen glukokortikoiddir. Önerilen doz vücut yüzeyine göre 12-15 mg/m2'dir. Günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir. Gebelik öncesi hidrokortizon kullanan hastalarda, hidrokortizon ile devam edilir. Ancak gebelik öncesi; kortizon asetat, prednisolon ve prednizon gibi diğer ajanları kullanan kadınların gebelikten önce bu tedavileri, zaten iyi bir şekilde yerleşmiş ise ve hidrokortizona geçiş mümkün değilse, bu ilaçlar ile devam edilebilir.

Gebe kadınlar, hidrokortizon dozu için her trimester ayrı olarak değerlendirilmelidir. Hidrokortizon dozu gebe kadınlarda, özellikle 3. trimesterde artırılmalıdır. Hidrokortizon dozunun 24. gebelik haftasından itibaren %20-40 oranında artırılması en uygun yaklaşımdır. Ancak sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda glukokortikoid gereksinimi daha az olabilir. Bu yüzden glukokortikoid dozu hasta bazında ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Adrenal yetmezlikli tüm gebe kadınlar, üç ayda bir, kilo, kan basıncı, glisemik kontrol ve elekrolit takibi ile değerlendirilmelidir.

Fizyolojik glukokortikoid replasmanın hem anne hem de fetusda zararlı bir etkisi yoktur. Ancak glukokortikoidlerin fazla dozda verilmesi; annede olumsuz kardiyometabolik sonuçlara neden olabilir. Annede hiperkortizolizemi ise, düşük doğum ağırlıklı bebek, prematürite, fetal adrenal hipoplaziye yol açarken, çocuklukta obezite riskinin artırır.

Ancak doz ayarlamalarında bireyler arası değişkenlik olduğu için, her hasta ayrı olarak değerlendirilmelidir.

Fludrokortizonda genellikle doz ayarlaması gerekmez çünkü artan hidrokortizon dozunun küçük bir mineralokortikoid etkisi vardır (yaklaşık 10 mg hidrokortizon 0,025 mg fludrokortizona eşittir). Mineralokortikoid replasmanının yeterliliğini izlemek zordur. Çünkü gebeliğin fizyolojik bulguları, mineralokortikoid eksikliği ile karışabilir. Ek olarak, gebelik sırasında renindeki fizyolojik artış nedeniyle, plazma renin düzeyi ile de tedaviyi yönlendirilmez. Bu nedenle, mineralokortikoid dozajı çoğunlukla serum sodyum, potasyum, yatar ve ayakta kan basıncı ve ortostatik hipotansiyon ile belirlenir.

Doğum sırasında stres dozunda hidrokortizon uygulanmalıdır. Doğum aktif evresinin başında; (servikste 4 cm'den fazla açıklık ve bir saat boyunca her 5 dakikada bir kasılmalar) 100 mg IV hidrokortizon bolus olarak yapılmalı ve ardından 24 saat içinde 200 mg hidrokortizon verilmelidir. Hidrokortizon dozu, anne iyiyse doğumdan sonraki birkaç gün içinde normal gebe olmayan replasman dozuna düşürülmelidir.

Hidrokortizonun %0,5'inden azı anne sütüne geçer ve bu nedenle emzirmek güvenlidir. Benzer şekilde, prednizonun %0,35-0,53'ü ve prednizolonun %0,09-0,18'i anne sütüne geçer. Bundan dolayı bu ilaçlarda laktasyon döneminde kullanılabilir. Kortizon asetatın ekzojen uygulamadan sonra anne sütüne geçmesine dair farmakolojik dozlarda hiçbir çalışma yoktur, ancak özellikle adrenal yetmezlik replasman tedavisi için kullanılan dozlarda güvenli olduğu düşünülmektedir. Mineralokortikoid dozu, gebelik sırasında artırılmışsa doğumdan sonra gebe olmayan doza düşürülmelidir.

Adrenal kriz adrenal yetmezliğin ilk bulgusu ya da yetersiz tedavi edilmiş adrenal yetmezlik sonucu olabilir. Adrenal yetmezliği olan gebe kadınların %6-8'inde görülür. İlk trimester ve peripartum riskin en yüksek olduğu zamandır. Ancak hiperemesis gravidarum, adrenel yetmezliği maskeleyebilir yada semptomlarını artırabilir. Bu arada fetal kortizolün bir kısmı da anneye geçerek, gebelikteki hafif adrenel yetmezliği maskeleyebilir. Postpartum dönemde kortizolün devreden yok olması ile adrenal yetmezlik ağırlaşarak, aderenal krize yol açabilir.

TEMD Önerileri

- Gebelikte primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni Addison hastalığıdır.
- 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.
- Bu yüzden semptom ve bulgular ile birlikte, gebe kadınların ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmalı, özgeçmiş-soygeçmiş ve ilaç öyküleri alınmalıdır.
- Tanıda kortizol değeri için belirli bir spesifik değer olmamasına karşın; Trimester spesifik kortizol değerlerinin 10. 87µg/dl (1.trimester), 16.31 µg/dL(2. trimester) ve 21.75 µg/dl (3. trimester) altında olması durumunda, adrenal yetmezlik ileri tanısı için, ileri testlere başvurulmalıdır.
- Primer adrenal yetmezlikte standart test; ACTH stimülasyon testi (250 mcg iv)'dir.
- Hidrokortizon bebeğe geçmediği için tedavide tercih edilir. Dozu vücut yüzeyine göre 12-15mg/m^2 hesaplanır. Günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü öğleden sonra verilir.
- Emzirme süresince hidrokortizon tedavisine devam edilir

Kaynaklar

1. Zhu C, Cai S, Zhong X, Huang L. Pregnancies complicated with functioning adrenal adenomas causing severe obstetric outcomes: a 20-year experience at a tertiary center. BMC Endocr Disord. 2024 Jul 24;24(1):122.
2. Younes N, St-Jean M, Bourdeau I, Lacroix A. Endogenous Cushing's syndrome during pregnancy. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Feb;24(1):23-38.
3. Hamblin R, Coulden A, Fountas A, Karavitaki N. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy. J Neuroendocrinol. 2022 Aug;34(8):e13118.
4. Kyriakos G, Farmaki P, Voutyritsa E, et al. Cushing's syndrome in pregnancy: a review of reported cases. Endokrynol Pol. 2021;72(1):64-72.
5. Ahmed M, Bashir M, Okunoye GO, Konje JC. Adrenal disease and pregnancy: an overview. The Obstetrician & Gynaecologist 2021;23:265.
6. Manoharan M, Sinha P, Sibtain S. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum - an overview. J Obstet Gynaecol. 2020 Aug;40(6):749-758.
7. Li S, Yang C, Fan J, Yao Y, Lv X, Guo Y, Zhang S. Pregnancy-induced Cushing's syndrome with an adrenocortical adenoma overexpressing LH/hCG receptors: a case report. BMC Endocr Disord. 2020 May 11;20(1):62.
8. Forestiero V, Sconfienza E, Mulatero P, Monticone S. Primary aldosteronism in pregnancy. Rev Endocr Metab Disord. 2023;24(1):39-48.
9. Ahmed M, Bashir M, Okunoye GO, Konye JC. Adrenal disease and pregnancy: an overview. Obstet Gynaecol. 2021; 23:265–77.
10. Sneha Vidyasagar, Sailesh Kumar, Adam Morton. Screening for primary aldosteronism in pregnancy. Pregnancy Hypertens. 2021; 25:171-174.
11. Zelinka T, Petrák O, Rosa J, Holaj R, Štrauch B, Widimský J Jr. Primary Aldosteronism and Pregnancy. Kidney Blood Press Res. 2020;45(2):275-285.
12. Sanga V, Rossitto G, Seccia TM, Rossi GP. Management and Outcomes of Primary Aldosteronism in Pregnancy: A Systematic Review. Hypertension. 2022 Sep;79(9):1912-1921.
13. Saito J, Mito A, Yakuwa N, Kaneko K, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A. Eplerenone levels in maternal serum, cord blood, and breast milk during pregnancy and lactation. Hypertens Res. 2021 Jul;44(7):879-881.
14. Pacak K, Taieb D. Phaeochromocytoma and pregnancy: looking towards better outcomes, less fear, and valuable recommendations. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):2-3.
15. Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF Jr, Neumann HPH; International Pheochromocytoma and Pregnancy Study Group. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective

cohort study and systematic review of literature. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Jan;9(1):13-21.
16. Manoharan M, Sinha P, Sibtain S. Adrenal disorders in pregnancy, labour and postpartum - an overview. J Obstet Gynaecol. 2020 Aug;40(6):749-758.
17. Langton K, Tufton N, Akker S, Deinum J, Eisenhofer G,et al. Pregnancy and phaeochromocytoma/paraganglioma: clinical clues affecting diagnosis and outcome -a systematic review. BJOG. 2021 Jul;128(8):1264-1272.
18. Clifton-Bligh RJ. The diagnosis and management of pheochromocytoma and paraganglioma during pregnancy. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Feb;24(1):49-56.
19. Gruber LM, Young WF Jr, Bancos I. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Pregnancy: a New Era. Curr Cardiol Rep. 2021 May 7;23(6):60.
20. Maher JY, Gomez-Lobo V, Merke DP. The management of congenital adrenal hyperplasia during preconception, pregnancy, and postpartum. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Feb;24(1):71-83.
21. Nowotny HF, Tschaidse L, Auer MK, Reisch N. Prenatal and Pregnancy Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 2024 Oct;101(4):359-370.
22. Yavaş Abalı Z, Kurnaz E, Güran T. Antenatal Diagnosis and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency and Congenital Adrenal Hyperplasia Screening in Newborns. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2025 Jan 10;17(Suppl 1):33-43.
23. Pereira N, Lin-Su K. Reproductive Function and Fertility in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. European Mediacal Journal Repro Health. 2018;4(1):101-107.
24. Ming Yang, Perrin C White, Genetics and Pathophysiology of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 110, Issue Supplement1, February 2025, Pages S1–S12.
25. Lekarev, Oksana et al. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocrinol Metab Clin N Am 2015; 44 :705–722.
26. Ulla Feldt-Rasmussen. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis in assisted reproduction and pregnancy, European Journal of Endocrinology.2024; 190(1)R,10–R20.
27. Lee JH, Torpy DJ. Adrenal insufficiency in pregnancy: Physiology, diagnosis, management and areas for future research. Rev Endocr Metab Disord 2023;24: 57–69.
28. Alexandraki KI, Kaltsas GA. Adrenal insufficiency and pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2022 Jun 1;29(3):277-283.
29. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Apr;78(4):497-502.
30. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1533-40.

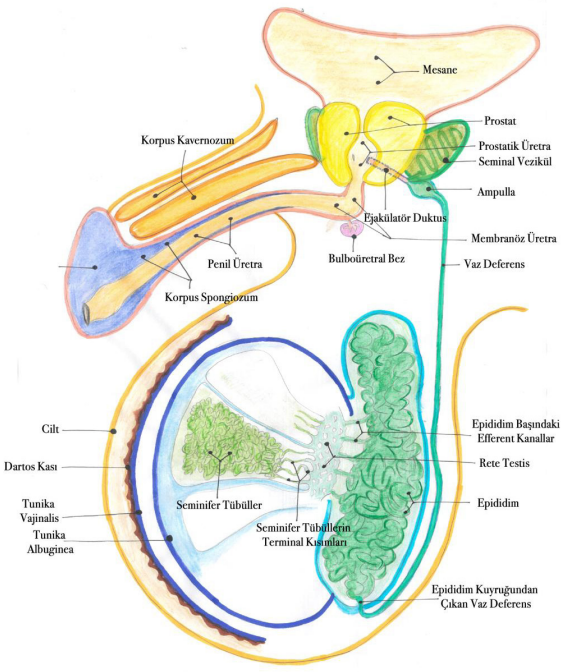
Bölüm
12

Reprodüktif Sistem Anatomi ve Fizyolojisi

12.1 Anatomi

12.1.1 Erkek Reprodüktif Sistem Anatomisi

Erkek üreme sistemi testisler, epididimis, vas deferens, seminal veziküller, prostat bezi, bulbo-üretral bezler ve penisten oluşur (Şekil 12.1). Testisler skrotumun içinde bulunan ve testosteron ile sperm oluşumunu sağlayan organlardır. Boyutları 4-5 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2.5 cm derinliğinde olup hacimleri 15-25 ml'dir. Testisin üst polünde saplı bir yapı bulunur ve buna apendiks testis denilir. Testisin kan akımı esas olarak internal spermatik arterin dalı olan testiküler arterden sağlanır. Pampiniform pleksuslar testiküler venlerin birleşmesiyle oluşur. Bu yapı yakındaki arterlerde olan kanın sıcaklığını ters akım nedeniyle düşürerek testislerdeki ısıyı sabit tutarlar ve kaliteli sperm üretiminde önemli rolleri vardır.



Şekil 12.1. Erkek reprodüktif sistem anatomisi

Testis

Dıştan içe doğru olacak şekilde tunika vaginalis, tunika albuginea ve tunika vaskülosa olarak adlandırılan 3 farklı tabakayla çevrelenir. Tunika albuginea düz kas hücrelerinden oluşur ve kontraksiyon özelliği nedeniyle testise arterial kan akışını sağlamada. Ayrıca seminifer tübüllerdeki sıvının epididime doğru olan ilerlemesine yardımcı olur. Tunika albuginea testiküler mediasteni oluşturmak için testiste içe doğru invazyon gösterir. İntersitisyel doku testis volümünün %20-30'unu oluşturmaktadır. Mediastinum testis tunika albugineanın iç yüzeyine yakın 200-300 koni şeklinde lobül oluşturur. Bu lobüllerin içinde seminifer tübüller bulunur. Seminifer tübüller kıvrımlı ve uzundur. Bunlar rete testise doğru uzanan yapılardır. Bu tübüller germ hücreleri ile sertoli ve fibrokisitik hücreler gibi destek hücrelerini içerir. Leydig hücreleri ise sertoli hücrelerinin etrafındaki dokuda bulunur ve testosteron üretir. Seminifer tübüller apekse doğru uzanarak tübülü rektiyi oluştururlar. Bu tübüler ağ rete testisi oluşturur ve bu yapı 12-20 efferent duktus aracılığıyla epididimisin baş kısmına doğru anastomoz oluşturur. Duktus eferenste silialı ve siliasız hücreler vardır. Silialı hücreler spermin duktus eferensten epididimise taşınmasına yardım ederler.

Epididimis

Testislerin posterolateral yüzünde bulunur ve baş, gövde ve kuyruk olmak üzere 3 bölümü vardır. Epididimisin baş kısmından kuyruğa doğru epitel boyutu azalırken lümeni ise genişlemektedir. Esas ve bazal hücre olmak üzere 2 tip hücresi vardır. Esas hücrelerin absorbsiyon ve sekretuvar fonksiyonları vardır. Epididimiste esas hücreler daha fazla olmakla birlikte bu hücrelerin arasına serpiştirilmiş olarak bazal hücreler de bulunmaktadır. Epididimisin epitel yapısı değişkenlik gösterir. Düşükten yüksek küboidal epitele doğru dönüşüm vardır. Bu yapı fibröz bir kılıf tarafından çevrelenir. Epididimisin kuyruk kısmında lobüller kalınlaşarak ve düzleşerek vas deferensi oluştururlar.

Vas deferens

Duktus deferens olarak da adlandırılır. Tübüler yapıdadır ve embriyolojik olarak mezonefrik kanal kökenlidir. Vas deferens epididimisten ayrılırken 2-3 cm kıvrımlı seyreder, daha sonra ise düz olarak devam eder. Toplam uzunluğu 30-35 cm'dir. Vas deferens spermatik kordonun posterorunda damarların arkasında seyrederek internal inguinal kanaldan pelvise giriş yapar ve prostatın arka tabanına ulaşır. Vas deferensin 5 bölümü vardır. Birincisi, kılıfı olmayan tunica vaginalis içindeki epididimal segmenttir. İkincisi skrotumun içinde, üçüncüsü inguinal kanal içindeki segment, dördüncüsü retroperitoneal segmenttir. Beşinci segment ise vas deferens ampullasıdır. Vas deferens lümeni, segmente bağlı olarak 0,2- 0,7 mm arasında değişir. Vas deferens'in dış çapı 1,5- 2,7 mm arasında değişir. Epitel hücre yüksekliği, testisten seminal veziküle kadar vaz deferensin uzunluğu boyunca kademeli olarak

azalır. Vas deferens'in kas tabakası proksimalden distale doğru giderek azalır.

Seminal Veziküller

Mesane ve prostatın arkasında konumlanmış iki adet viskoz organdır. Bu yapı vas deferens'in lateral bir çıkıntısıdır. Hacmi 3-4 ml'dir ve obstrüksiyon olmadığında tipik olarak 5-7 cm uzunluğunda ve 1,5 cm genişliğindedir. Seminal vezikül, oldukça kıvrımlı tek bir tüptür ve birkaç çıkıntı oluşturur. Seminal vezikül ile vas deferens'in birleşmesi, ejakülatör kanalı oluşturur. Seminal vezikül ve vas deferens'ten gelen düz kas kılıfları, prostat tabanında prostat kapsülü ile birleşir. Seminal veziküllerin boşaltım kanalı, prostata girerken ampuller vas deferens kanalı ile birleşir. Boşalma kanalları, vas deferens ve seminal vezikülün birleştiği yerdedir. Boşalma kanalı üç ayrı anatomik bölgeye ayrılmıştır. Bunlar, ekstraprostatik bölge (proksimal), intraprostatik bölge (orta) ve distal bölgedir. İlk iki bölgenin aksine, distal bölge kas tabakasıyla çevrili değildir ve verumontanumdaki boşalma kanalı ağzında anatomik bir sfinkter oluşturmaz. Kas tabakaları, seminal vezikülün duvar kalınlığının %80'ini oluşturur. Ejakülatör kanallar, seminal veziküllere benzer mikroanatomik mimariye sahiptir, ancak seminal vezikülde bulunan dış dairesel kas tabakası yoktur.

Penis

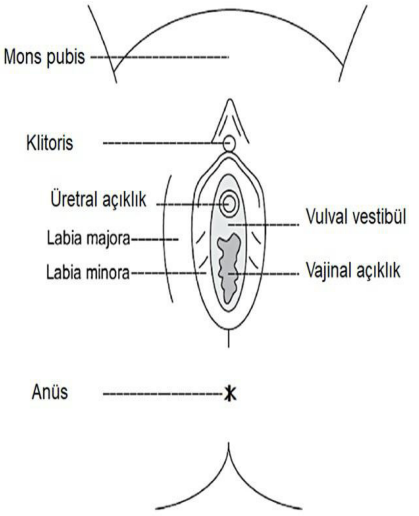
Penisin glans, gövde ve kök olmak üzere 3 bölümü vardır. Dorsalde 2 adet korpus kavernosum ile ventral kısımda üretranın da içinde bulunduğu korpus spongiosadan oluşur. Ereksiyon parasempatik etkiyle korporal alanların kan ile dolması ile oluşur. Bulbospongiosus ve iskiokavernöz kasları, korpuskavernosadan kan akışını önlemek için damarları sıkıştırır. Ereksiyon gerçekleştiğinde kavernosum'un erektil dokusu sertleşir ve genişler. Emisyon fazı sempatik sistem tarafından yönetilir ve semen, vas deferens'ten ejakülatör kanallara çıktığında ve seminal bezlerden gelen sıvı eklendiğinde gerçekleşir. Ejakülasyon fazı sempatik yanıtla oluşur ve semen, üretranın dış üretral açıklığından çıktığında gerçekleşir. Boşalmadan sonra penis, sarmal helisin arterlerinin sempatik uyarımı ve daralması, bulbospongios ve iskiokavernös kaslarının gevşemesi ile kanın kavernöz boşluklardan ayrılmasına izin verir ve ereksiyon biter.

12.1.2 Kadın Reprodüktif Sistem Anatomisi

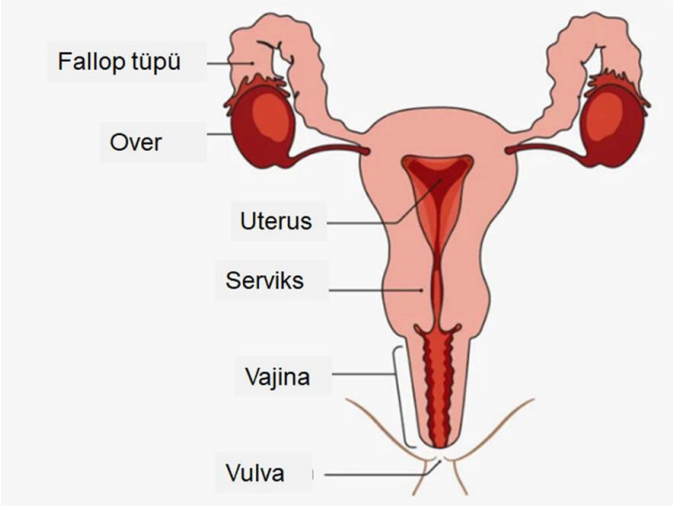
Erken intrauterin dönemde iki cinsiyette de primitif andiferansiye üreme sistemi kadın üreme sistemidir. Cinsiyete uygun diferansiasyonun ilk aşaması gonadal, ikinci aşaması ise fenotipik cinsiyeti belirleyen üreme sisteminin diferansiyasyonudur. Genotipi XY olan embryoda gonadal diferansiyasyon testisler yönünde olur ve testosteronun etkisiyle üreme sistemi (iç ve dış genital organlar) erkek üreme sistemine diferansiye olur. Genotipi XX olan embryoda gonadlar overlere diferansiye olurken, testosteron yokluğunda üreme sistemi kadın üreme sistemi olarak gelişimini

sürdürür.

Kadın üreme sistemi dış (Şekil 12.2) ve iç genital organlardan (vajina, serviks, uterus, fallop tüpleri ve overler) (Şekil 12.3) oluşur.



Şekil 12.2. Kadın dış üreme organları



Şekil 12.3. Kadın iç üreme organları

Dış Genital Organlar (Vulva)

Dış genital organların bütününe vulva denir. Vulvanın ön kısmında, pubik kemik üzerinde, ters üçgen biçimde yerleşmiş olan yağ yastıkçığı mons pubistir. Puberteyle beraber pubik kıllarla kaplanır. Buradan perineye doğru uzanan, dışı pubik kıllar ile kaplı, iç kısmı kıl içermeyen, sebase bezlerin yer aldığı iki taraflı katlantıya labia majora adı verilir. Labia majora arasındaki yarığa pudental yarık (kleft) adı verilir. Labia majoranın hemen iç tarafındaki kıl folikülü içermeyen, daha koyu renkli ve daha ince yapılı katlantılar olan labia minora yer alır. Labia minora vasküler, duyusal nöronlar ve sebase bezler açısından oldukça zengindir. Labia minora üretra ile üreme yolunu korur. Superior kısımları birleşerek 4-7 cm uzunluğundaki klitorisi çevreler ve superiorda prepisyum klitoridisi oluşturur. Klitoris erkeklerdeki glans penisin eş değeridir. İki adet korpus kavenozum ve glanstan oluşur ve prepisyumla örtülüdür. Erektil bir organdır ve cinsel uyarı, orgazm açısından oldukça hassas olduğu gibi cinsel ilişki sırasında üretrayı travmadan koruma görevi de vardır. Labia minora arasındaki yarığa vulval vestibül adı verilir. Burada vajinal açıklık, üretral açıklık, vetsibüler bezler ve büyük vestibüler bezlerin çıkışları yer alır. Labia minoranın hemen iç kısmında vajina girişini örten ince membrana hymen adı verilir. Bu membrandaki parsiyel açıklık vajinal sekresyonların ve menstrüel kanın akışını sağlar. Vajinal açıklık, üretral açıklıktan daha geniş olup, anatomik olarak önde üretranın ve arkada anüsün arasında bulunur ve Bartolin bezlerinin (büyük vestibüler bezler) çıkışları ile çevrelenmiştir.

İç Genital Organlar

Üreme yolu (vajina, uterus ve fallop tüleri) ve gonadlar (overler) olarak sınıflanabilir.

Vajina

Üreme yolunun ilk kısmıdır, fibromusküler dokudan oluşur ve ortalama 7-9 cm boyutunda bir kanal şeklindedir. Vulvayı uterusa bağlar. Vajinal duvarın açıklığa bakan distal 1/3'ü boyunca, esneme ve uzamayı sağlayan ruga adı verilen katlantılar vardır. Vajina superiorda, içine doğru uzanan serviksin vajinal uzantısını çevreler ve serviks ile arasındaki boşluğa forniks (anterior, posterior ve lateral forniks) adı verilir. Bartolin bezlerinin sekresyonu ve servikal glandlar vajinal kayganlığı sağlar. Vajina cinsel ilişki ve doğumda rol oynar.

Uterus

En büyük üreme organıdır. Armut şeklinde olup, nulipar bir kadında 2,5x5x7,5 cm boyutundadır. Antevert (serviks vajina arası açı; yaklaşık 90 derece) ve antefleks (uterus gövdesi-serviks arası; yaklaşık 120 derece) pozisyonda durur. Mesanenin arkasında ve rektumun önünde yerleşmiştir. Fundus, gövde, istmus ve serviks olmak

üzere dört bölümden oluşur. Uterusun fallop tüpleriyle bağlandığı yerin üstünde yer alan bölüm fundustur ve fallop tüpleri uterin kavitenin periton boşluğuna açılmasını sağlar. En büyük bölüm olan gövde (korpus), istmus yolu ile servikse bağlanır ve uterus serviks yolu ile de vajinaya açılır. İstmus alt segment sezaryen kesinin yapıldığı bölgedir. Endopelvik fasyanın bütünleşmesi ile ligamentler ve bu ligamentlerin de (puboservikal, transvers, servikal, kardinal ve uterosakral) periton katlantısı tarafından çevrelenmesiyle broad ligament oluşur. Bu ligamentler uterusun ve iç genital organların anatomik stabilitesinden sorumludur. Ligamentlere rağmen uterus intraabdominal basınç artışında pelvise, rektum ve mesane tamamen dolunca da abdomene doğru yer değiştirebilir. Uterusun ağırlıklı olarak kastan oluşur ve bu kas yapıya miyometriyum denir. Uterus iç yüzeyini örten membrana endometriyum adı verilir. Endometriyum miyometriyumla komşu olan bazal ve buradan rejenere olan, uterin kaviteye bakan ve daha yüzeyde yer alan fonksiyonel endometriyum adlı bölümlerden oluşur. Fetüs uterus içerisinde yerleşip büyür. Bunun dışında uterus kan akımının pelvis ve dış genital organlara yönlendirilmesinde de rol oynar.

Fallop Tüpleri

Over-uterus bağlantısını sağlayan tüp şeklinde iki organdır. Fallop tüpleri infundiblum, ampulla, istmus ve intramural (interstisyum) parça olma üzere dört bölümden oluşur. Uçlarda fimbria adı verilen parmaksı çıkıntıları olan parçası infundiblumdur ve tubal ostium aracılığıyla peritoneal kaviteye açılır. Fertilizasyon genellikle en büyük parça olan ve infundiblumun bitimindeki ampullada gerçekleşirken, tubal ektopik gebeliklerin de büyük çoğunluğu ampullada yerleşir. İstmus, tüpleri uterusa bağlayan dar kısımken, intramural parça ise miyometriyal duvarını kateden bölümdür. Tubal hücreler silialı hücrelerdir ve östrojen hücrelerin siliya sayısını arttırır. Siliyer hücrelerin aralarında ise peg (çivi) hücreler bulunur. Bu hücreler apikal granüller içerir ve ürettiği tubuler sıvı ile ovum, sperm ya da zigot için besin desteği sağlar. Östrojen peg hücrelerin boyutunu arttırırken, progesteron sekretuvar granül sayısını arttırır. Siliyer hareket fimbrial uçtan uterusa doğru iken, tubal sıvı tam tersi yönde hareket eder. Fallop tüplerinin görevi ovum ve spermi ya da zigotu, fertilizasyonun ya da duruma göre implantasyonun gerçekleşeceği uterin boşluğa taşımaktır.

Overler

Oval şekillidir ve yaklaşık 7.5x4x2.5 cm boyutundadır. Uterusun iki yanında, üreterlerin anteriorunda ve eksternal ilyak damarların posteriorunda, pelvik boşluğun lateralinde yer alan ovaryen çukurda yerleşmişlerdir. Broad ligament içinde yer alan ovaryen ligament yoluyla uterusa, infundibulopelvik ligamentle fallop tüplerine ve overin suspensör ligamenti ile de karın duvarına bağlanırlar. Sinir, damar ve lenfatiklerin giriş yeri olan anteriordaki mezo ovaryum dışında tamamen peritonla

kaplıdırlar ve binlerce follikül içerirler. Ultrasonografide stroma merkezde, korteks ise periferde ekojen bir yapı şeklinde seçilebilir. Overlerin görevi olgunlaşmış ovum yapmak, östrojen ve progesteron salgılamaktır. Gelişen bir ovum içeren enkapsüle keseye ovaryen follikül adı verilir. Matürasyon bitiminde follikül ve ovaryen duvar yırtılır ve ovum seerbest hale gelir. Fimbrialar tarafından yakalanan ovum ampulla içine girer ve burada spermle karşılaşır ise fertilizasyon gerçekleşir. Oluşan zigot tubuler siliyer ve musküler hareket sayesinde uterusa doğru yönlendirilir. Yaklaşık beş gün sonra uterus boşluğuna ulaşarak bundan bir gün sonra implante olur.

12.2 Fizyoloji

12.2.1 Erkek Reprodüktif Sistem Fizyolojisi

Testisler erkek üreme sisteminin temel bileşenidir ve Sertoli ve Leydig hücrelerini içerir. Sertoli hücreleri spermatogenezde sperm hücrelerini besler ve desteklerken, Leydig hücreleri testosteron sentezinden sorumludur.

Erkek üreme sisteminin fizyolojisi, hipotalamus-hipofiz-gonad ekseni tarafından kontrol edilir.

- Hipotalamus, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH): Hipofiz bezini uyararak gonadotropinlerin salınımını sağlar.
- Hipofiz, Gonadotropinler: Lüteinleştirici Hormon (LH) ön hipofizden salınarak Leydig hücrelerini uyarıp testosteron üretimini sağlar. Follikül Uyarıcı Hormon (FSH) ise sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezi destekleyen faktörlerin salgılanmasını sağlar.
- Testisler, androjen ve sperm üretiminden sorumludur.

Bu eksende herhangi bir aksaklık olması infertilite ve diğer üreme sorunlarına yol açabilir.

Hipotalamus ve Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

Beyin, hipotalamusun medial bazal kısmında yer alan birkaç yüz kadar gonadotropin salıcı hormon (GnRH) nöronları (başlıca medyal bazal hipotalamusun arkuat nükleusunda yer alırlar) ile erkek üreme sistemini kontrol eder. GnRH, hipotalamo-hipofizer portal sistem üzerinden, ön hipofize taşınarak gonadotropin üretimini ve salınımını uyarır. Dolaşımdaki düzeyi çok düşüktür ve klinik amaçlarla ölçülmesi zordur. Bu nedenle LH veya serbest α-alt birimi, GnRH pulsatilitesini yansıtması açısından kullanılabilir.

GnRH nöronları, beynin farklı bölgelerinden (örneğin, kisspeptin nöronları),

testislerden ve yağ dokusu gibi periferik endokrin bezlerden (örneğin, leptin) uyarıcı ve inhibe edici birçok sinyal alır. Bu nedenle merkezi sinir sisteminin (MSS) nöromodülatör sistemleri, periferik endokrin düzenleyiciler ve çevresel faktörler (stres, beslenme yetersizliği, obezite, ilaçlar gibi) GnRH salgısı üzerinden erkek üreme sistemini etkileyebilir.

GnRH, hipofizer gonadotrop hücrelerde yer alan kendi yüzey reseptörlerine bağlanır. İnsanlarda bu reseptörler genellikle Gq/11 proteinlerine bağlıdır ve bu yolla hem fosfolipaz C-β'yi aktive ederek protein kinaz C (PKC) ile MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) sinyal yolaklarını başlatır hem de kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz II'yi (CaMkII) aktive eder. Hem PKC hem de kalmodulin bağımlı kinazlar, birçok transkripsiyon faktörünü fosforilasyonla aktive eder, bu da LHβ, FSHβ ve ortak α-alt birimlerinin sentezini artırarak LH ve FSH salınımını sağlar.

GnRH reseptörü ayrıca Gs proteini yoluyla da siklik adenosin monofosfat (cAMP), protein kinaz A (PKA) ve cAMP yanıt element bağlayıcı protein (CREB) yollarını aktive eder ve gonadotropinlerin sentezini ve salınımını başlatır.

Hipofiz ve Gonadotropinler

LH ve FSH ortak bir α-alt birimi ve kendine özgü bir β-alt biriminden oluşan heterodimerlerdir. Ortak α-alt birimi LHβ- veya FSHβ-alt birimiyle birleşir. Daha sonra farklı glikozilasyon işlemlerine uğrar ve böylece mikroheterojenlik gösteren izoform LH ve FSH molekülleri oluşur. Glikozilasyon derecesi, tüm glikoproteinlerde olduğu gibi gonadotropinlerin de yarı ömrünü ve reseptöre bağlandıktan sonraki sinyal iletimini, dolayısıyla biyolojik aktivitesini etkiler. Glikozilasyon artışı yarı ömrü uzatır. Buna göre yarı ömürler; hCG> FSH> LH> serbest α-alt birimi şeklindedir. LH'nın yarı ömrü yaklaşık 40 dakika iken FSH'nınki 4 saat civarıdır.

Erkeklerde LH ve FSH salgısı, hipotalamustan GnRH'nın 90-120 dakikada bir pulsatil salınması ile gerçekleşir. LH, Leydig hücrelerini uyararak testosteron üretimini uyarırken, FSH, Sertoli hücrelerini uyararak inhibin B üretimini sağlar. İnhibin B ise ön hipofizden FSH salgısını negatif geri bildirimle inhibe eder. Testosteron vücutta androjen reseptörlerini uyarır ve hipofizer LH ve FSH salgılarını negatif geri bildirimle inhibe eder. Ayrıca GnRH üretimini de baskılar.

Testisler, klasik pozitif ve negatif geri bildirim mekanizmalarıyla kontrol edilir. Bu süreçte, ana pozitif düzenleyiciler LH ve FSH'dir. Başlıca görevleri testosteron ve sperm yapımıdır.

Testosteron Yapımı

Dolaşımdaki LH'nın, Leydig hücrelerinin yüzeyindeki LH ve hCG için G proteinine bağlı reseptöre (LHCGR) bağlanması ile Gs proteinini aktive olur. Bunu cAMP bağımlı PKA aktivasyonu izler. Aktif PKA steroidogenezi ve testosteron biyosentezini düzenleyen proteinlerin üretimini artırır. PKA ile düzenlenen başlıca steroidogenez proteinleri şunlardır:

1. Steroidogenezi akut düzenleyici protein (StAR): Mitokondriyel dış membrandan iç membrana kolesterolün taşınmasını sağlayan proteindir.

2. P450 11A1: Kolesterolü pregnenolona dönüştüren enzim (steroidogenezin ilk hız kısıtlayıcı adımı).

3. P450 17A1: Pregnenolonu 17α-hidroksipregnenolona dönüştüren enzimdir (testosteron biyosentezinin ikinci adımı).

Leydig hücrelerinde kolesterolün iç mitokondriyel membrana taşınmasının ardından, kolesterol pregnenolona dönüştürülür ve pregnenolon, CYP17A1 tarafından 17α-hidroksipregnenolona dönüştürülür. Testosteron biyosentezi, endoplazmik retikulumda bir dizi enzime bağlı olarak devam eder ve Δ5 steroid biyosentez yolu kullanılır. Testosteron daha sonra aktif metabolitleri olan estradiol ve dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülebilir. Testosteron, Leydig hücrelerinden pulsatil LH uyarısı sonucu spermatik vene ve ardından genel dolaşıma salınır. Testisler günde yaklaşık 7000 µg testosteron üretir ve dolaşımdaki testosteronun ana kaynağıdır. Testosteron, genç erkeklerde günlük bir döngü gösterir ve sabah saatlerinde maksimum, akşam saatlerinde minimum seviyelere ulaşır. Yaşla birlikte bu sirkadyan değişim azalır.

Serum testosteronunun %0,5-3'ü serbest, %30-44'ü seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı, %54-68'i ise albüminle bağlıdır. Serbest testosteron ve albüminle bağlı testosteron biyolojik olarak aktif testosteron olarak kabul edilir. SHBG'ye bağlı testosteron ise hedef dokularda biyolojik etkinlik için yeterince serbest kalamaz. SHBG, karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen ve testosteron ile DHT'yi yüksek afiniteyle bağlayan bir proteindir. Estrojenler ve tiroid hormonları SHBG üretimini artırırken, androjenler ve insülin bu üretimi azaltır. Normal erkeklerde, SHBG ve testosteron arasındaki etkileşime bağlı değişiklikler, androjenlerin fizyolojik etkilerini genellikle etkilemez. Ancak, testosteron replasman tedavisi gören veya negatif geri bildirim düzenlemesi bozulmuş erkeklerde, SHBG'nin değişimi serbest testosteron konsantrasyonlarını etkileyebilir. Bu tür değişiklikler, gonadotropin sekresyonunu etkileyerek testosteron üretimini düzenler. Klinik durumlarda SHBG değişiklikleri çok önemlidir, çünkü serum total testosteron düzeyleri SHBG seviyelerindeki değişikliklerden etkilenir. Bu nedenle, doğru serbest testosteron ölçümleri, hipogonadizm tanı ve tedavisinde gereklidir.

Testosteron, hedef dokularda aktif olarak 17β-estradiol ve DHT'ye dönüşür. Bu metabolitler, vücuttaki en güçlü endojen östrojen ve androjen formasyonlarıdır ve testosteronun biyolojik etkilerini belirler. Testosteron, aromataz (P450 19A1) enzimi tarafından estradiola dönüştürülür. Bu dönüşüm, esas olarak yağ dokusunda gerçekleşir, ancak beyin, kemik, meme, karaciğer, kan damarları ve testislerde de görülür. Bu dönüşüm, puberte döneminde epifizlerin kapanmasını, kemik mineral yoğunluğunun korunmasını, yağ kütlesi birikimini ve HDL kolesterol düzeylerini düzenler. Estradiol eksikliği, özellikle erkeklerde, cinsel fonksiyon kaybı ve sıcak basmaları gibi belirtilere yol açabilir. Aromataz geni (CYP19A1) inaktif olan bazı erkeklerde uzun boy, osteoporoz, düşük kemik yaşı ve düzensiz metabolizma gibi belirtiler görülür. Estradiol tedavisi, kemik yaşı ve mineral yoğunluğunu artırabilir. Bu, estradiolün kemik, metabolizma ve testis fonksiyonu üzerinde önemli bir rol oynadığını gösterir.

Testosteron, 5α-redüktaz (SRD5A1 ve SRD5A2) enzimleri tarafından DHT'ye dönüştürülür. DHT, testosterondan 2,5-3 kat daha güçlü bir androjendir ve prostat, epididim, seminal veziküller gibi dokularda yoğun olarak bulunur. DHT, özellikle dış genital organların ve prostatın gelişimi için kritik bir rol oynar.

Testosteron ve DHT, karaciğerde glukuronidasyon ve sülfatlama ile daha hidrofilik bir hale getirilerek idrar ve safra yoluyla atılır. Epitestosteron, testosteronun biyolojik olarak etkisiz bir epimeridir ve böbreklerden idrarla atılır. Testosteron ve epitestosteron arasındaki oran (T/E oranı), sporcularda dopingle ilgili analizlerde kullanılır. Eğer bu oran şüpheli bir seviyeye (4:1) çıkarsa, doping testi yapılır. Testosteronun metabolizması, yaşlı erkeklerde azalır, bu nedenle hipogonadizmli yaşlı erkeklere genellikle daha düşük dozlarda testosteron önerilir.

Androjenler, hedef dokularda AR (androjen reseptörü) ile bağlanır ve bu bağlanma, AR'nin nükleusa geçişini başlatır. AR-testosteron kompleksi DNA ile etkileşime girer ve androjenle düzenlenen genlerin transkripsiyonunu kontrol eder. AR, X kromozomunda yer alan ve farklı fonksiyonel bölgeleri olan bir reseptördür. Progesteron reseptörü, glukokortikoid reseptörü ve mineralokortikoid reseptörü gibi diğer steroid hormon reseptörleriyle yüksek oranda benzerlik gösterir. Bu benzerlik, bazı progestinlerin (örneğin, medroksiprogesteron asetat) AR agonisti etkinliği göstermesine ve bazı mineralokortikoid antagonistlerinin (örneğin, spironolakton) AR antagonist etkisi göstermesine neden olabilir. DHT, AR ile testosterondan daha yüksek afiniteye sahip olup, daha fazla stabilite ve daha yavaş bir ayrılma hızıyla bağlanır, bu da DHT'ye daha güçlü bir androjen etkinliği sağlar.

Androjenler, genellikle AR üzerinden gen transkripsiyonu ile uzun vadeli etkiler gösterir, ancak bazı etkileriyse hızlı ve nongenomik olabilir. Beyin, kas, kardiyovasküler dokular ve bağışıklık hücrelerinde androjenlerin nongenomik etkileri keşfedilmiştir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda testosteronun hızlı vazodilatör etkisi buna örnek olarak verilebilir.

Fetal yaşamın erken dönemlerinde, testosteron üretimi fetal testislerde başlar ve başta anneye ait hCG (human chorionic gonadotropin) tarafından, sonra ise fetal hipofizden salgılanan LH tarafından düzenlenir. Testosteron düzeyleri, yetişkin erkek seviyelerine yakınlaşır ve DHT'ye dönüşüm erkek iç ve dış genital yapılarının normal gelişimi için kritik öneme sahiptir. Testosteron düzeyleri ikinci trimesterin sonlarına kadar yüksek kalır ve üçüncü trimesterde düşer. Doğumdan sonra, LH salgısı artar ve 3-6 ay arasında testosteron seviyelerinde bir artış gözlemlenir. Bu artış, normal penis büyüklüğünün gelişimine ve testislerin inmesine yardımcı olur. Ayrıca, FSH'nın artışı, Sertoli hücrelerinin çoğalmasını ve spermatogonyal gelişimi uyarır. Ergenlik döneminde, testosteron seviyeleri, hipotalamusun GnRH salgısı ve hipofizer gonadotropin üretiminin uyarılmasıyla yetişkin erkek seviyelerine yükselir Testosteronun ve aktif metabolitleri olan estradiol ve DHT'nin artışı, erkeklerde sekonder cinsel özelliklerin (erkekleşme) gelişmesini sağlar. Ergenlikte testosteronun etkisiyle görülen değişiklikler Tablo 12.1'de tanımlanmıştır.

Tablo 12.1 Ergenlikte testosteronun etkileri

Penis ve skrotumun büyümesi, skrotumda kırışıklıklar ve pigmentasyon
Prostatın ve seminal veziküllerin büyümesi, cinsel bez sekresyonu ve semen üretimi
Androjen bağımlı kıllanma ve erkek tipi kıl dağılımı (yüz, kulak yolu, göğüs, koltuk altı, pubik bölge, iç uyluk, bacaklar, kollar)
Sebum üretiminde artış
Büyüme hormonu (BH) ile birlikte IGF-1 üretimi
Uzun kemiklerde büyüme ve epifizin kapanması
Kemik mineral yoğunluğunun artışı ve pik kemik kütlesine ulaşma
Kas kütlesinde (özellikle omuz ve pektoral kaslarda) ve gücünde artış
Vücut yağının azalması ve erkek tipinde yeniden dağılımı
Larinksin büyümesi ve ses tellerinin kalınlaşması (daha düşük ses tonuna neden olur)
Eritropoezin uyarılması ve hematokrit artışı
HDL kolesterolün azalması

Testosteron ve aktif metabolitleri, sperm üretiminin başlamasına, libido (cinsel ilgi, istek ve motivasyon), motivasyon, sosyal saldırganlık ve bilişsel işlevlerin (örneğin, görsel-uzamsal yetenekler) artmasını sağlar.

Yetişkinlikte normal testosteron düzeyleri, ergenlikte meydana gelen değişikliklerin korunmasına yardımcı olur. Ergenlikte testosteronun indüklediği bazı androjenik değişiklikler kalıcıdır. Örneğin penis boyutu, skrotum gelişimi, uzun kemik büyümesi, ses telleri kalınlığı ve ses tonu gibi bazı vücut değişikliklerinin idamesi için testosteron gerekli değildir.

Kırk yaşından itibaren, testosteron ve sperm üretimi yavaş ve değişken bir hızda azalmaya başlar. Yaşlanmayla testosteronda görülen bu azalma, kas kütlesi, kemik mineral yoğunluğu, libido, enerji ve canlılık, ruh hali, bilişsel işlevler, sperm üretimi ve ereksiyon fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Ancak, yaşla bağlı testosteron düşüşünün bu fonksiyonel değişikliklere ne ölçüde katkı sağladığı net değildir.

Erkek fertilitesi; genetik faktörler, hormonal dengeler, çevresel toksinler, beslenme ve yaşam tarzı gibi çeşitli unsurlardan etkilenir. Testosteron seviyelerinin düşmesi, sperm üretimini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca sigara, alkol tüketimi ve stres gibi faktörler sperm kalitesini azaltabilir.

İnsülin-like faktör 3 (INSL3) ise Leydig hücreleri tarafından üretilen ve dolaşıma salınan bir peptit hormondur. Düzeyi Leydig hücrelerinin sayısını ve farklılaşma durumunu yansıtır. INSL3 düzeyi ergenlik boyunca artar ve 18 yaş civarında erişkin düzeylerine ulaşır. 35-40 yaşından sonra ise düşmeye başlar.

FSH, Sertoli hücrelerinin yüzeyindeki FSH reseptörlerine bağlanarak Gs proteini aktive eder ve cAMP üretimini artırır. Bu, PKA'yı aktive eder ve diğer sinyal iletim proteinlerini (örneğin, PI3K, MAPK) harekete geçirir. PKA, Sertoli hücrelerinin gen ekspresyonunu etkiler ve inhibin B gibi hormonları üretmesini sağlar. Testosteron ise Sertoli hücrelerinde androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler

Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar kan-testis bariyerini oluşturur. Bu bariyer, seminifer tübülleri, bazal ve adluminal bölümlere ayırarak, gelişen germ hücrelerinin dış etkenlerden ve immün sistemden korunmasını sağlar. Sertoli hücreleri, hücrelerin yapısal bütünlüğünü koruyan pek çok protein üretir. Bunlar arasında, claudin 3 (Sertoli hücrelerinin sıkı bağlantılarının korunmasında önemli olan bir hücre adezyon molekülü), kadherinler, lamininler, kollajen türleri (tip I ve IV) ve proteoglikanlar (heparin ve kondroitin gibi) yer alır.

Gelişmekte olan germ hücrelerine besin sağlayan, düzenleyici faktörleri ve besinleri içeren tubuler sekresyona seminifer tubul sıvısı adı verilir. Bu sıvı ayrıca spermatozoaları seminifer tubul lümeninden rete testis, efferent kanallar ve epididimise taşır.

Sertoli hücreleri ayrıca erkek üreme fonksiyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynayan diğer hormonları da üretir. Bu hormonlar, FSH tarafından uyarılır ve AMH (Anti Müllerian Hormon), inhibin B, aktivin A, estradiol gibi hormonları içerir.

Spermatogenez

Puberte ile başlayan spermatogenez için hem LH hem de FSH gereklidir. Ancak

bilimsel veriler yüksek serum FSH konsantrasyonlarının, düşük LH ve intratestiküler testosteron konsantrasyonlarına rağmen spermatogenezi başlatmaya yetebileceğini göstermektedir. İntratestiküler testosteron düzeylerinin normalin %10'u kadar olan seviyelerde bile spermatogenez korunabilir, ancak sperm üretimini desteklemek için gereken minimum konsantrasyon henüz belirlenmemiştir.

FSH, spermatogonyaların olgunlaşması, erken mayoz ve pachytene spermatositlerinin korunmasında önemli rol oynar. LH, mayozun tamamlanması ve spermiasyon (olgun spermatozoaların salınımı) üzerinde etkilidir. FSH ve LH (intratestiküler testosteron aracılığıyla) spermiyogenez üzerinde benzer etkiler gösterir.

Normal erkeklerde LH, intratestiküler testosteron düzeylerini serum testosteron düzeylerinden 100-200 kat daha yüksek tutar. Intratestiküler testosteron, testislerde aktif metabolitlere (estradiol ve DHT) dönüşür. Testosteron ve estradiol, hipotalamus ve hipofiz bezinde GnRH ve gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek negatif geri bildirim yapar. Ayrıca, Sertoli hücrelerinden üretilen inhibin B, FSH sekresyonunu baskılar. DHT'nin, gonadotropinlerin fizyolojik negatif geri bildirim düzenlemesindeki rolü ise sınırlıdır. Bunun dışında kisspeptin adlı peptitin de steroid negatif geri bildirim sinyallerinin GnRH nöronlarına iletilmesinde rol oynayabileceği ve gonadotropin salınımını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Kisspeptin nöronları, γ-aminobutirik asit (GABA) nöronları gibi diğer nöronlarla etkileşerek GnRH sekresyonunu dolaylı olarak düzenler. Hem AR hem de östrojen reseptör alfa (ERα) içerir. İnsanlarda KISS1 veya KISS1R mutasyonları, hipogonadotropik hipogonadizm ve bozulmuş ergenlik gelişimine neden olur.

İnhibinler ise TGFβ süper ailesine ait heterodimerik glikoproteinlerdir ve inhibin B, insanlarda en önemli inhibin türüdür. İnhibin B, Sertoli hücreleri tarafından FSH uyarısıyla üretilir. FSH salgısını baskılamak için TGFβR3 ve ACVR2B reseptörlerine bağlanır. Ergenlik döneminde inhibin B seviyeleri artar, bu da FSH seviyeleriyle paralel olarak Sertoli hücrelerinin çoğalmasını ve spermatogenezi destekler. İnhibin B, spermatogenezin ve Sertoli hücre fonksiyonunun biyokimyasal belirteci olarak kullanılabilir.

Aktivinler, gonadotropinlerin FSHβ sentezini artırarak FSH sekresyonunu uyarır. Follistatinler, aktivinlerin etkilerini antagonize eder ve FSH sekresyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Hem Sertoli hücrelerinde hem de germ hücrelerinde üretilirler ve testis gelişimi ile fonksiyonunu düzenlerler.

12.2.2 Kadın Reprodüktif Sistem Fizyolojisi

Kadın üreme sisteminin gelişiminin ve fonksiyonunun fizyolojisinde ana etmen

hipotalamo-hipofizer-gonadal eksendir. Henüz farklılaşma göstermemiş gonadın overe farklılaşması, testise farklılaşmasından daha basit basamaklar içerir. Embryoda Y kromozomu üzerinde bulunan cinsiyet belirleme bölgesi (SRY) yoksa gonadal doku over olarak farklılaşırken, AMH'nın yokluğunda iç genital yapılar da dişi yönünde gelişir ve dış genitaller de testosteronun ve dihidrotestosteronun yokluğunda dişi yönünde farklılaşır.

Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal Eksen

Eksenin temel görevi overlerden östrojen salınımını sağlamaktır. Hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofiz bezine ulaşarak gonadotrof hücreleri uyararak folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımını uyarır. FSH gonadal inhibin salınımını uyarırken, LH ise gonadlardan progesteron salınımını uyarır. Eksen puberteyle birlikte sekonder seks karakterini etkiler. GnRH ve gonadotropinlerin etkileri pulsatil salınımlarına bağlıdır. Pulsatilite her 90- 120 dakikada bir gerçekleşir ve sıklığı ve yoğunluğunda anormallik olması infertilite veya hipogonadizmle sonuçlanabilir.

Hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen de kadınlarda zona retikularisten androjen salgılanmasını sağlayarak pubertenin başlamasında önemli rol oynar.

Kadınlarda Üreme Hormonları

Kadın üreme sisteminde östrojen, progestesteron, androjenler, aktivin, inhibin (A ve B) ve follistatin en önemli hormonlardır.

Dolaşımda östrojen östradiol, östron ve östriol olmak üzere üç şekilde bulunur. En potent olanı östradioldür ve overdeki granüloza hücrelerinde, FSH ve LH'nın etkisiyle androjenden üretilir. Östradiol ve androstenedionun bir metaboliti olan östron ise periferik yağ dokuda aromataz enzimi ile üretilir. Dehidroepiandrostenedionun (DHEAS) metabolitlerinden birisi olan olan östriol en zayıf etkili östrojendir. Östrojenler dolaşımda albumine ve seks hormon bağlayıcı globulin'e (SHBG) bağlanarak taşınır. Sadece %2-3'ü serbest yani biyolojik olarak aktiftir. Östrojenler nükleer reseptörlerine (α ve β) bağlanır. Bu reseptörler, bulundukları dokuya ve yoğunluklarına göre agonist veya anatagonist etki gösterebilirler. Selektif östrojen modulatuvar ilaçlar (SERMs), bu mekanizma ile fonksiyon görürler.

Östrojenler uterusta mitotik aktiviteyi ve anjiogenezi artırarak endometriyumu uyarırken memede duktal hücreleri ve bağ dokuyu uyarır.

Progesteron overde teka ve granüzola hücrelerinde üretilir. Birincil görevi üreme sistemini fetal implantasyona hazırlamaktır. Aynı zamanda oositlerin maturasyonunu sağlar. Zona pelusidayı eriten endometriyal protein sentezini artırır. Gebelik süresince

myometriyumun kasılmasını önler. Prostaglandinlerin salınımını azaltır ve α-blokaj yapar. Lobular gelişimi sağlayarak memeyi laktasyona hazırlar. Hücresel etkileri, östrojenle yakından ilgilidir. GnRH pulsatilitesini etkiler, LH salınımı düşerken FSH artar.

Menstrüasyon Döngüsü

Foliküler faz, ovulasyon ve luteal faz olmak üzere üç fazdan oluşur.

Hipotalamusun arkuat nükleusundan salınan GnRH portal sistem ile taşınarak anterior hipofizden LH ve FSH salınımı uyarır. FSHve LH, G-protein aracılı reseptörler aracılığıyla P450scc yolağını uyararak steroid sentez basamaklarını başlatır. İlk basamak olan kolesterolden pregnenolon sentezi, hız kısıtlayıcı basamaktır. GnRH'nın pulsatilite frekansındaki değişkenlik döngünün düzenlenmesinde temel faktördür. Pulsatilite frekansı azalınca FSH artar ve LH azalır. Pulsatilite frekansı artınca tam tersi olur.

Folliküler fazda, GnRH'a yanıt olarak FSH ve LH salınır. Büyüyen follikülerden östrojen salınımı artar. İlk başta östrojen FSH ve LH sekresyonunu inhibe eder. Hemen ovulasyondan önce ise östrojen, FSH ve LH üzerine pozitif feedback etki gösterir veolgunlaşan oosit follikülden ayrılarak ovulasyon gerçekleşir. Oosit fallop tüpüne geçer. Ovulasyon sonrası foliküler kalıntılar 'korpus lüteum'u oluşturur. Korpus luteum östrojen ve progesteron üreterek endometriumu proliferatif fazdan sekretuvar faza geçirir. Eğer ovulasyon sonrasındaki 14 günde fertilizasyon ve implantasyon gerçekleşmezse, korpus luteum dejenere olur ve böylece östrojen ve progesteron düzeyleri düşerek endometriyumun hormonal uyarısı sonlanır ve menstrüal kanama gerçekleşir. Eş zamanlı olarak da yeni bir döngü başlar.

Folliküler Faz

FSH granulosa hücrelerini uyararak hem granulosa hem de teka tabakasını oluşturur. Teka hücreleri kolesterolü androstenediona dönüştürecek enzimlere sahipken, östrojen ve progestreona dönüştürecek enzimlerden yoksundur. Granüloza hücreleri, teka hücrelerinde sentezlenen androstenediondan östrojen ve progesteron üretebilirler. Teka ve granüloza hücreleri FSH'nın steroidogenez üzerine etkisini arttırırlar ve LH reseptör sayısını da artırırlar. Bu LH reseptörleri, azalmış olan FSH düzeyi karşısında FSH reseptörü gibi davranarak östrojen düzeyini artırırlar. Foliküler fazda östrojen FSH'ya negatif, LH'ya pozitif feedback etki yapar. Sonucunda, sadece LH uyarısına, FSH inhibisyonuna maruz kalan follikül, dominant follikül haline gelir. Parsiyel FSH uyarısı alan artık folliküller, bu sürece devam edemez ve dejenere olurlar.

Puberte

Puberte biyolojik ve cinsel gelişimin olgunlaşma dönemidir. Bu dönemde sekonder seks karakterleri, önemli bilişsel yetiler ve psikososyal özellikler belirgin değişikliğe uğrar. Aynı zamanda üreme döngüsünün başlangıcıdır. Kadında sekonder seks karakterleri olan memede büyüme ve pubik tüylenme, östrojen düzeyinin artmasına bağlı olarak gelişir.

Pubertal uyarıyı başlatan etmen net olarak bilinmemekle birlikte ilk değişiklik GnRH pulsatilitesindeki değişimdir. Pubertenin beş aşaması vardır; adrenarş, gonadarş, telarş, pubarş ve menarş. Andrenarş genelde 6 yaş civarında düşük düzeyde androjen salınımıyla başlar. Takiben 2-3 yıl içinde hipotalamo-hipofizer-ovaryen eksenin aktivasyonuyla boyda uzama telarş ve pubarş başlar. Beyaz ırkta telarş yani meme gelişiminin başlaması genelde ilk görülen puberte bulgusu olarak kabul edilse de çoğu bilim insanı, sıklıkla gözden kaçan hızlı boy uzamasının telarştan önceki ilk puberte bulgusu olduğu konusunda hemfikirdir. Pubik tüylenmenin görüldüğü dönem ise pubarş olarak adlandırılır. Menstrüel kanamanın başladığı dönem (ortalama 12 yaş) olan menarş ise pubertenin son evresidir. Telarşın 7 yaşından önce başlaması erken puberte (puberte prekoks) olarak adlandırılır.

Menopoz

Over aktivitesinin bitmesiyle başlayan ve en az 1 yıl boyunca menstruasyonun görülmediği dönemdir. Öncesinde, yani perimenopozal dönemde 1-2 yıl süreyle adet döngüleri düzensizleşir. FSH, LH ve östradiol seviyelerinde belirgin değişiklikler izlenir. Mentrüel kanama tamamen kesildiğinde ise östradiol ve inhibin B biyokimyasal olarak ölçülemez düzeydedir ve bu nedenle santral 'negatif feedback etki ortadan kalktığından FSH ve LH yükselir.

Over fonksiyonlarının kaybıyla aniden ortaya çıkan sıcak basması ve kızarma, gece terlemeleri, vajinal kuruluk, ağrılı cinsel ilişki, dış ve iç genital organlardaki duyusal nöronların kaybı ve cinsel isteksizlikle birlikte kemik kitlesinde de hızlı bir azalma görülür. Östrojenin lipid metabolizması üzerindeki anti-aterojenik etkisi ortadan kalktığından ve vasküler dirençte oluşan değişikler aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Perimenopozal dönemde progesteron seviyesi östrojenden daha düşükse, karşılanmamış östrojenin endometriyum üzerindeki etkisi nedeniyle anovulatuvar kırılma kanamaları, endometriyal hiperplazi ve endometrial kanser görülebilir.

Kaynaklar

1. 1.Parviz K Kavoussi. Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System. Campbell-Walsh-Wein Urology. Twelfth edition.2021:1370-1389, Elsevier
2. 2. H T Nguyen , J Etzell, P J Turek. Normal human ejaculatory duct anatomy: a study of cadaveric and surgical specimens. Urol. 1996;155(5):1639-42.
3. 3. Peter Sam, Chad A. LaGrange. (2023) Anatomy, Abdomen and Pelvis, Penis In: StatPearls [Internet].

Treasure Island (FL): StatPearls Publish

4. 4. Krissi H, Ben-Shitrit G, Aviram A, at all. Anatomical diversity of the female external genitalia and its association to sexual function. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 196 (2016) 44–47.
5. 5. Grazziotin A, Gambini D. Anatomy and physiology of genital organs – women. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 130 (3rd series), Neurology of Sexual and Bladder Disorders. Vodusek DB, Boller F. Eds., Elsevier BV, 2015.
6. 6. Melmed, S. Auchus, R.J.Goldfine, et al. Williams textbook of endocrinology. Elsevier Health Sciences, 2024.
7. 7. Jameson, J. L., & De Groot, L. J. (2015). Endocrinology: adult and pediatric E-Book. Elsevier Health Sciences.
8. 8. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al. Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(7):2647–2657. 9. Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. Semin Cell Dev Biol.2016;59:10–26.
9. 10. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(3):203–216.

Bölüm
13

Erkek Hipogonadizmi

13.1 Tanım

Erkek Hipogonadizmi iki ana işlevin yeterince yerine getirilememesi demektir: (i) Androjen üretiminin yeterli olmaması (ii) üreme için gerekli olan sperm üretim aşamalarının aksamasıdır. Androjen yetmezliği, ilişkili semptom ve bulgular ile uygun koşullarda alınan kan örneklerinde düşük testosteron düzeyleri ile saptanır. Erkekte hipogonadizm, testis kaynaklı ise hipergonadotropik hipogonadizm yani primer hipogonadizm, hipofiz veya hipotalamus kaynaklı ise hipogonadotropik hipogonadizm yani sekonder hipogonadizm şeklinde olabildiği gibi kombine (miks) sorunlar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu sorunlar konjenital-doğuştan ortaya çıkabileceği gibi edinsel olarak çeşitli durum ve yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bir erkekte hipogonadizm saptanması halinde bunun etyolojik nedenleri de ortaya konmalıdır.

13.2 Görülme sıklığı

Hipogonadotropik hipogonadizm, prevalansı henüz belirlenmemiş nadir bir hastalıktır, erkeklerde 1:4–10.000 ve kadınlarda yaklaşık 3–5 kat daha düşüktür. Avrupa Erkek Yaşlanma Çalışmasında (EMAS), 40-79 yaş aralığındaki 3.000'den fazla erkekte prevalansın %2,1, 40-49 yaş aralığında %0,1, 50-59 yaş aralığında %0,6, 60-69 yaş aralığında %3,2 ve 70-79 yaş aralığında %5,1 olduğu gösterildi. Erkeklerin %75'inin yaşlılığa kadar testosteron seviyelerinin azalmasına rağmen normale yakın bir seviyede koruduğu da bilinmektedir. Aynı çalışmada sekonder erkek hipogonadizm prevalansı %11,8 idi, ve bunların %2'sinde aşikar hipogonadizm ve %9,5' inde subklinik hipogonadizm saptanmıştı. Sınıflamalarda yer alan etyolojik sebeplerin sık rastlananların insidans ve prevalansları aşağıdaki tablodadır (Tablo 13.1). Ülkemiz ile ilgili insidans ve prevalans için sağlıklı çalışmalar yoktur.

Tablo 13.1. Erkek hipogonadizmine yol açan belli başlı hastalıklarda insidans ve prevalans

	ERKEK HİPOGONADİZMİNE YOL AÇAN HASTALIKLAR	İNSİDANSI	PREVALANSI

Tablo 13.1. Erkek hipogonadizmine yol açan belli başlı hastalıklarda insidans ve prevalans

PRİMER HİPOGONADİZM KONJENİTAL VE GENETİK SEBEPLER	Klinefelter Sendromu	9-2:10.000 D	>5:10.000 muhtemelen %0.2-0.3
	Konjenital bilateral anorşi	0.5:10.000 D	<5:10.000
	Down Sendromu	10-30:10.000 D	Bilinmiyor
	Noonan Sendromu	4-10:10.000 D	<5:10.000
	Myotonik distrofi	1-4:10.000 D	<5:10.000
	Otoimmün Poliglandüler Sendromlar	<5:100.000 D	<5:10.000
	Erkek dış genital organ anomalileri ile birlikte 46XY	<1:10.000 D	<5:10.000
	Wolfram sendromu	<1:10.000 D	<5:10.000
	Ataksi-telenjiektazi	<1:10.000 D	<5:10.000
	PraderWilli Sendromu	<1:10.000 D	<5:10.000
PRİMER HİPOGONADİZM-EDİNSEL NON İYATROJENİK SEBEPLAR	Bilateral testiküler travma	<1:10.000 OY	MN
	Testiküler torsiyon	<1:10.000 OY	<5:10.000
	Bilateral orşiektomi(testis kanseri dışında sebeplerle)	<1:10.000 OY	<5:10.000
	Orşit-infeksiyona bağlı	<1:10.000 OY	MN
SEKONDER HİPOGONADİZM KONJENİTAL VE GENETİK SEBEPLER	Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm/Kallmann Sendromu	1:4000-1:30.000 erkek D	MN
	Konjenital hipopituitarizm	1-3:10.000 D	MN
	Adrenal hipoplazi ile birlikte Konjenital Hipogonadotropik hipogonadizm	<1:10.000 D	MN
	Holoprosensefalopati	1:10.000 D	MN
	Septo-optik displazi	1:10.000 D	MN
	CHARGE sendromu	<1:10.000 D	MN
	Bardet-Biedl sendromu	<1:10.000	MN
	Selektif Luteinizan hormon sentez defektleri	<1:10.000 D	MN
SEKONDER HİPOGONADİZM EDİNSEL NON-İYATROJENİK SEBEPLER	Hipofiz makroadenomları	<1:10.000 OY	<5:10.000
	Kafa travması	40:10.000 OY	Sıklığı bilinmiyor muhtemelen >5:10.000
	Pituiter apopleksi	<1:10.000 OY	<5:10.000
	Hemokromatozis	Nadir	Nadir
	Endojen Cushing Sendromu	<1:10.000 erkek OY	<5:10.000
	Prostat kanser tedavileri		55-70 yaş arası %2-3

Tablo 13.1. Erkek hipogonadizmine yol açan belli başlı hastalıklarda insidans ve prevalans

HİPOGONADİZM İYATROJENİK SEBEPLERİ	Sistemik kemoterapi		MN
	Radyoterapi (iyi huylu beyin tümörleri) Hipofiz adenomları İyi huylu hipofiz dışı beyin tümörleri	<1:10.000 OY 1:10.000 OY	<5:10.000 <5:10.000
	Kemik İliği Transplantasyonu için Tüm Vücud radyoterapisi	<5:10.000	<5:10.000
D: doğumda bir; OY: olgu-yıl; MN: muhtemelen nadir			

13.3 Sınıflama

Erkek hipogonadizminin sınıflaması ilk bakışta basit gibi gözükmekle beraber genetik tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte giderek karmaşıklaşmış ve detaylanmıştır. Yaşlanan nüfusla birlikte kronik hastalıkların artışı hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerindeki etkileri anlama zorunluluğunu getirmiştir. Bu kılavuzda klasik yaklaşım içinde kalınmakla beraber genetik hastalıkların ağırlık kazanmaya başladığı görülecektir. Fonksiyonel nedenlerde bir 3.ana grup olarak sınıflamaya eklendi. Hipogonadizm ve nedenleri ile ilgili sınıflama Tablo 13.2' de verilmiştir.

Tablo 13. 2. Erkek Hipogonadizminin Etyolojik Sınıflaması

	PRİMER HİPOGONADİZM	SEKONDER HİPOGONADİZM
KONJENİTAL	Klinefelter sendromu	İzole GNRH yetmezliği
	Diğer kromozom anomalileri	Konjenital Hipogonadotropik hipogonadizm - Anosmisiz GnRHR/GnRH GPR54/Kiss1 LH ve FSH β-subunit
	FSH ve LH reseptör genlerinde mutasyonlar	Kallmann Sendromu-Anosmik Kal1 (X-linked) FGFR1/FGF8 (otozomal dominan) PROKR2/PROK2 (otozomal dominan / resessif)
	Kriptorşidizm, anorşi	Konjenital Adrenal Hiperplazi ile birlikte
	Androjen sentez hastalıkları Androjen Rezistans Sendromları 5-α reduktaz eksikliği	GNRH yetmezliği ile birlikte mental retardasyon / obezite Laurence Moon Biedl sendromu Prader Willi

Tablo 13. 2. Erkek Hipogonadizminin Etyolojik Sınıflaması

	Myotonik distrofi	Ön hipofiz hormon yetmezliklerinin idyopatik formları (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, Pit1, SOX3, SOX2, LEPR/LEP v.s)
		Seksüel gelişim bozukluklarının bazı formları
		Kraniofasiyel anomaliler ile birlikte giden konjenital anomaliler (CHARGE send.)

	PRİMER HİPOGONADİZM	SEKONDER HİPOGONADİZM
EDİNSEL	İnfeksiyonlar; (Kabakulak Gibi)	TÜMÖRLER
	Radyasyon	Benign tümör ve kistler
	Alkile Ajanlar	Kraniyofarinjioma
	Suramin	Germinoma, meninjioma, glioma,astrositoma
	Glukokortikoidler	Metastatik tümörler (meme, akciğer, prostat)
	Ketokonazol	Kafa travması /vasküler / radyasyon/ patlayıcıya maruz kalma-blast etki
	Çevresel Toksinler	Pitüiter apopleksi
	Travma	
	Testiküler Torsiyon	
	Otoimmün Hasarlar	

FONKSİYONEL HİPOGONADİZM	**Kronik sistemik hastalıklar** (Kalp, renal, solunum) **Yaşlanma ve Yaşlanma ile ilişkili hastalıklar** Akut hastalıklar Kronik karaciğer hastalıkları Kronik renal yetmezlikler HIV infeksiyonu Çöliyak Hastalığı Malabsorbsiyon Orak hücreli anemi Diğer Endokrin Hastalıklar: (Hipotiroidi, Hiperprolaktinemi, DM, Cushing has.) Anoreksi, bulimmia Post androjen kullanımı COVİD **İnfiltratif Hastalıklar** Hemokromatozis, demir yüklenmesi Granulomatöz hastalıklar, sarkoidoz Histiositozis **İLAÇLAR;** Mariuana, opioidler, cannabinoidler, anabolizan steroidler, östrojenler, glukokortikoid, antipsikotikler, antidopaminerjikler, Uyku Bozuklukları Sigara ve içki kullanımı İdyopatik

13.4 Klinik bulgular

Testosteronun fetal, prepubertal ve postpubertal erişkin yaşamda farklı rolleri olduğundan, androjen eksikliğinin belirtileri ve bulguları cinsel gelişimin aşamasına ve yaşa bağlı olarak farklılık gösterir. (Tablo 13.3)

Tablo 13.3. Erkeklerde androjen eksikliğinin kliniği

SEKSÜEL	FİZİKSEL	PSİKOLOJİK
Fetal Androjen Eksikliği		
	Ambigous genitalia (pseudohermafrodit görünüm) veya normal dişi genitalia Mikrofallus (klitoromegali gibi) Pseudovaginal- perineoskrotal hipospadias Bifid skrotum Kriptoşidizm	
Prepubertal Androjen Eksikliği		

Tablo 13.3. Erkeklerde androjen eksikliğinin kliniği

Gecikmiş puberte Libido kaybı Spontan ereksiyonda azalma Memenin büyümesi ve hassasiyeti Azalmış güç ve fizik performans Ejakulasyon kaybı İnfertilite Aspermi/oligospermi/ azospermi	Önükoidizm Infantil genital yapı Küçük testis Erkek tipi saç modeli gelişmemesi, Akne olmaması Boya göre orantısız uzun kollar ve bacaklar Kas gelişim zayıflığı, pubertal yağ dağılımı Tiz ses Azalmış pik kemik kütlesi ve osteopeni/poroz Jinekomasti Küçük prostat	Azalmış motivasyon İnsiyatif almada güçlük Depresif duygu durum İrritabilite Uyum güçlüğü
Erişkin (postpubertal) Androjen Eksikliği		
Eksik seksüel gelişim Libido kaybı Seksüel aktivitede azalma Sabah sertlik kaybı Meme hassasiyeti İnfertilite Aspermi/azospermi/ oligoospermi	Önükodizm Küçük veya küçülmüş testis (<6 ml) Saç dökülmesi , Vücut kıllanmasında azalma Tıraş olma sıklığının azalması Jinekomasti Kas gücünde azalma Fiziksel performansta kayıp Osteopeni/poroz Düşük travmalı/kompresyon kırıkları Boy kısalması Prostatta küçülme/ PSA 'da azalma Anemi, Metabolik sendrom bulguları	Azalmış enerji-motivasyon, Depresyona eğilim hali, Konsantrasyon güçlüğü, Bellek zayıflığı Sıcak basması, Terleme Uyku bozukluğu

Öykü ve Fiziksel Muayene

Şikayetler; hipogonadizmin sınıflandırılmasında geçen hastalıklar, tedaviler ve aile hastalık öyküleri de dahil edilerek değerlendirilmelidir.

Prepubertal androjen eksikliğinden şüphelenilen hastalarda, androjen eksikliği kliniği tablosundaki belirti ve bulgular aranmalıdır. Antropometrik ölçümler, koku alma testleri yapılmalıdır. Meme, testis ve skrotum muayenesi yapılması uygun olur. Prader orşiometresi ya da daha iyisi skrotal ultrason kullanılmalıdır. Normal prepubertal testis boyutu yaklaşık 4 ml'den küçük hacimlidir. Testis büyüklüğü 4 ml'den büyükse ergenliğin başladığını gösterir. Erişkinlerde normal testisler 15-30 ml hacmindedir. Klinefelter sendromlu erkeklerde testis küçük (genellikle <3 ml) ve sert ele gelir. Adölesan dönemde Tanner ölçeğinin kullanılması hem tanı hem de tedaviden alınan yanıtı değerlendirilmesinde yardımcıdır.

Yetişkinlikte edinilen androjen eksikliğinin fiziksel bulguları genellikle prepubertal androjen eksikliğinden daha silikdir. Boy kaybını (>5 cm) tespit etmek porotik kırıklar için şüphe uyandırmalıdır. Hipogonadizmli hastaları değerlendirmede ülkemize validasyonu yapılmış anketler (Amerikan Üroloji Derneği'nin) Ageing Male Symptome Score (AMS), International Prostate Symptom Score (IPSS) kullanılabilir.

Seksüel Disfonksiyon

Androjen eksikliği azalmış libido, erektil disfonksiyona yol açar. Androjen eksikliği olan birçok erkekte yoğun uyaranlara karşı ereksiyon tepkisi korunabilir, bu da cinsel işlev için androjen gereksiniminin değişken olduğunu gösterir. Yaşlanmayla birlikte artan yaygın bir durum olan erektil disfonksiyonun (ED) 40-70 yaş arasındaki erkeklerin %35'inde olduğu tahmin edilmektedir. ED tanısı için, tıbbi, psikiyatrik bir anamnez ve ilaç kullanım hikayesi sonrası iyi bir fizik muayene yapılması gereklidir. Orta yaş üzerindeki olgularda metabolik hastalıklar unutulmamalıdır. Psikojenik kökenli ED genellikle aniden ortaya çıkar, geçicidir, aralıklıdır veya stresli bir durumla ilişkilidir, yalnızca bazı partnerlerle ortaya çıkar mastürbasyonla ortaya çıkmaz. Spontan sabah ereksiyonları genellikle psikojenik sertleşme bozukluğunda devam eder ancak organik nedenli olanlarda kaybolur.

Androjen eksikliği ED'dan şikayet eden erkeklerin %15-20'sinde görülür. Bu nedenle serum testosteron seviyelerinin ölçülmesi önerilir. Erken boşalmanın nedeni genellikle performans kaygısı gibi psikolojik bir rahatsızlıktır, nadiren organik bir nedenin sonucudur.

Boşalmanın olmaması veya azalması üretra anormalliklerinden de kaynaklanabilir. Diyabet, sempatolitik ilaçlar, torakolomber sempatektomi, geniş batın ve pelvik cerrahiler, otonomik nöropati, mesaneye retrograd boşalma yaparak boşalmanın olmamasına veya azalmasına neden olabilir. Androjen eksikliği olan erkekler de libido azalması ve ED ile birlikte orgazma ulaşılamayabilir.

13.5 Laboratuvar

Erkek hipogonadizminin tanısı, androjen eksikliğiyle uyumlu klinik görünümler ve kesinlikle düşük serum testosteron seviyeleri ile konulur. Yalnızca düşük testosteron seviyelerinin yaygınlığı, klinik androjen eksikliğinden çok daha yüksektir. Androjen eksikliğinin derecesi ve süresi klinik belirtiler üzerinde etkilidir.

Testosteron Ölçümleri

Testosteron seviyeleri hem biyolojik hem de test değişkenliği gösterebilir. Androjen eksikliğinin biyokimyasal tanısı, en az farklı haftalarda 2 kez ve sabah saat 11:00 öncesi ve açlıkta bakılan, tutarlı ve kesin olarak düşük serum testosteron seviyelerinin gösterilmesi ile konur. Hipogonadizm tanısı herhangi akut veya subakut hastalık sırasında yapılmamalıdır. Dolaşımdaki testosteronun alt eşik seviyesi kavramı tartışmalıdır. Genel olarak, androjen eksikliğinin semptom ve belirtileri genç sağlıklı erkekler için TT 300 ng/dL (3,0 ng/mL / 10,4 nmol/L)'dir. Testosteron analizleri için ölçüm yöntemi olarak sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi önerilir. Dolaşımdaki testosteronun önemli bir oranı (%30 ila %40) SHBG'ye sıkıca bağlı olduğundan, SHBG konsantrasyonundaki değişiklikler toplam

testosteron seviyelerini etkileyebilir. SHBG'yi artıran/azaltan nedenler aşağıda tablo da sunulmuştur (Tablo 13.4). Bir hastada SHBG düzeyini etkileyen koşullar mevcutsa veya TT normal aralığın alt sınırına yakınsa, androjen eksikliğini doğrulamak için ST veya BAT ölçümleri yapılmalıdır.

Tablo 13. 4. SHBG düzeyini etkileyen durumlar

Azalmış SHBG	Artmış SHBG
Obezite	İleri yaş
Tip2 Diyabet	Hepatit, siroz
Nefrotik sendrom	Östrojenler
Glukokortikoid	Hipertiroidi
Progestin, Androjenler	Antikonvülzan
Tedavisiz hipotiroidi	HIV
Akromegali	
SHBG gen mutasyon/polimorfizm	

Serbest testosteron seviyelerinin ölçümü için altın standart yöntem denge diyalizi veya santrifüjlü ultrafiltrasyondur. ST ve BAT, TT ile SHBG ve albümin ölçümleri bir dizi formül ile de hesaplanabilir. ST, Vermeulen formulü ile (http://www.issam.ch/freetesto.htm) hesaplanabilir. ST alt eşik değeri (0.5 ng/dl) altında ise düşüktür.

Genel popülasyonda veya tüm yaşlı erkeklerde androjen eksikliği için tarama yapılması endike değildir fakat aşağıdaki klinik durumlarda serum testosteron ölçümü yapılmalıdır (Tablo 13.5)

Tablo 13. 5. Total Testosteron istenmesi gereken durumlar

- Androjen eksikliği belirti ve bulgularının olması
- Hipofiz kitlesi, hipofize radyoterapi veya diğer sella hastalıkları
- Testosteronu etkileyecek ilaçlar ile yapılan tedaviler (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 fraktür özellikle genç erkeklerde
- Tip 2 diabetes mellitus ve diğer metabolik hastalıklar
- Cinsel işlev bozukluğu

Seminal Sıvı Analizi

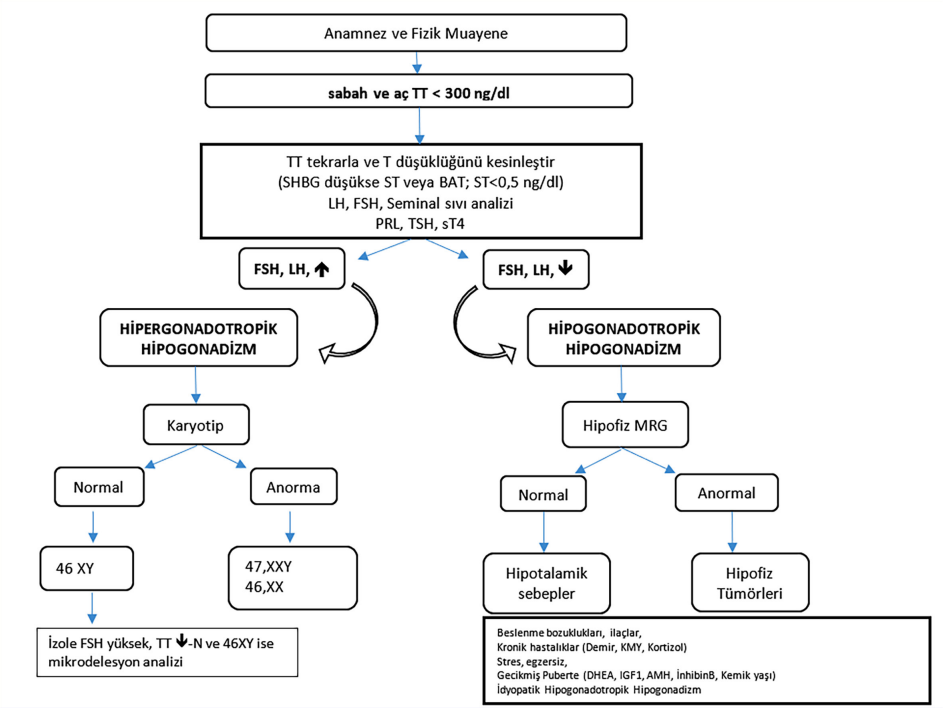
İnfertilite ana şikayet ise androjen eksikliği mevcut olsun veya olmasın, sperm üretiminin bozulma varlığını ve derecesini belirlemek için seminal sıvı analizi yapılmalıdır. Seminal sıvı analizleri, genellikle 72 saat boşalmadan uzak durduktan sonra mastürbasyonla elde edilen semen örnekleri üzerinde yapılır. En az 2 hafta arayla en az 2 seminal sıvı analizi yapılması önerilir. Ayrıca, hareketlilik, boşalma anından itibaren 1 saat içinde taze toplanmış semenden değerlendirilmelidir. Seminal sıvı analizleri, kalifiye olan özel bir laboratuvarda yapılmalıdır. Seminal sıvı analizi WHO kriterlerine göre Tablo 13.6'daki gibidir.

Tablo 13.6. Seminal sıvı analizi

Analiz parametreleri	WHO kriterlerine göre normal değerler(2021)
Sperm konsantrasyonu	>15 milyon/ml
Semen hacmi	1,5 ml
Sperm sayısı ejakülat başına	39 milyon
Sperm hareketliliği	%40
İlerleyen sperm hareketliliği	%32
Normal morfolojide sperm yüzdesi	> %4

Tanı

Hipogonadizm tanısı, androjen eksikliğiyle uyumlu semptom ve bulgulara sahip ve en az 2 kez düşük testosteron seviyeleri bulunan erkeklerde konur. Hipogonadizmi doğrulanmış erkeklerde, primer hipogonadizmi sekonder hipogonadizmden ayırt etmek için serum LH ve FSH ölçümleri yapılmalıdır.



Şekil 13.1. Erkek Hipogonadizminde tanısal yaklaşım

Primer hipogonadizmde yüksek LH ve FSH seviyeleriyle birlikte düşük serum testosteronu bulunur. Sekonder hipogonadizmde düşük veya uygunsuz normal gonadotropin seviyeleriyle birlikte düşük testosteron bulunur (Şekil.1). Yaşlanma, bazı sistemik hastalıklar, bazı ilaçlar (özellikle glukokortikoidler) hem testislerde hem de hipotalamus/hipofizde kombine

kusurlara neden olabilir ve bu da kombine primer+sekonder hipogonadizmle sonuçlanabilmektedir. Sekonder hipogonadizm ile gecikmiş pubertenin ayırıcı tanısında DHEA, IGF-1, İnhibin B ve AMH ile kemik yaşının ilaveten bakılması ayırımı sağlayacaktır. 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. Sekonder hipogonadizmde hiperprolaktinemiyi dışlamak için serum prolaktin ölçümlerini (neredeyse tüm vakalarda); kalıtsal hemokromatozisi taramak için demir satürasyonu ve ferritini, organ fonksiyon testleri, metabolik ve glisemik analizler testlere eklenmeli ve açıklanamayan durumlarda diğer endokrin hastalıklar gözden kaçırılmamalı hipofiz MR görüntüleme istenmelidir.

Hipogonadizm ve düşük travma veya kırılganlık kırığı geçiren erkeklerde, osteopeni veya osteoporozu dışlamak için KMY'yi değerlendirmek üzere DXA taraması yapılmalıdır. Primer yetmezlik düşünülen olgularda özellikle testis volümü 6 ml den düşük olanlarda mutlaka karyotip analizleri ile Klinefelter Sendromu ekarte edilmelidir. Primer hipogonadizm tanısı ve sekonder hipogonadizm tedavisi takibi açısından skrotal USG gereklidir. İzole FSH yüksekliği olan TT normal infertil hastalarda karyotipe ek olarak genetik analiz (mikrodelesyonlar vb) detaylandırılmalıdır.

13.6 Genetik

Özellikle konjenital hipogonadizm tanısında genetik araştırmalar önemli bir basamaktır. Aile hikayelerinde kalıtım ve hipogonadizm ile birlikte konjenital defektleri olan bireyler ve onların çocuklarında bu incelemeler yapılmalıdır. Genetik testte, önce gen dizisi analizi yapılır, ardından gerekirse gen hedefli analizlere geçilir. Örneğin anne tarafından erkeklerde aktarılan X bağlantılı kalıtım, bazı Kallmann sendromu vakalarıyla ilişkili KAL1 (ANOS1) mutasyonları için özgündür. Diğer mutasyonlar, dominant ve resesif veya oligogenik gibi otozomal kalıtımın özelliklerini içerebilir. Otozomal dominant kalıtım gösteren hastalar, sağlık problemini çocuklarına aktarma riskinin %50 olduğu konusunda genetik danışmanlık almalıdır. Bu olguların mini ergenlik dönemindeki yenidoğan çocuklarında hormonal araştırmalar yapılması önerilmelidir. Bu yeni doğanlar yeni GnRH ve gonadotropin uygulamaları ile sağlıklı bir şekilde takip edilebilecektir.

X bağlantılı Kallmann sendromu olan erkekler mutasyonu biyolojik kızlarına aktarır ve bu kızlar zorunlu taşıyıcı olurlar. Ergenlikten sonra bu dişilerin genetik danışmanlığa ihtiyacı vardır. Bu grup içinde bebek düşünen partnerler otozomal resesif kalıtım gösterirse, aynı Kallmann sendromu üreten mutasyonların heterozigot sağlıklı taşıyıcılarının son derece düşük insidansı nedeniyle yenidoğan kalıtım riski çok düşüktür (ebeveynlerin kan bağı olmadığı sürece). Aynı birey ve ailede birkaç farklı mutasyon söz konusu olduğunda genetik danışmanlık zordur. Genetik testlerle bile öngörülemeyebilir. Ama bu konuda da tanıya yönelik birçok gen ve sık mutasyonları içeren gen panelleri hazırlanmaktadır.

Anosmik Kallmann Sendromlu hastalar, normosmik HH'li hastalara göre daha şiddetli ve karmaşık bir fenotip geliştirmeye eğilimlidir. Bu nedenle daha klinik ayırıcı tanı sırasında aile fertleri ve hastada koku alma değerlendirmesi hatırda tutulmalıdır. Anosmik formlarda tipik ekstra-gonadal defektlerin (bimanual sinkinezi, orofasiyel kleft diş gelişim anomalileri, renal

anomaliler, işitme kaybı gibi) ve postpubertal hipogonadizm aile öyküsünün varlığı, değişken klinik ekspresyona sahip ortak bir yatkınlığı işaret edebilir. Genel olarak, bu gözlemler hipogonadizmin anlaşılmasında yol gösterici olmakta, hastaların ve ailelerinin yönetimi üzerinde olumlu bir etki yaratmaktadır.

Seks kromozom anomalilerinden biri olan Klinefelter Sendromu bilinen 47, XXY genotipinin dışında çok fazla farklı genotipleri ile birlikte tamamen normal erkek fenotipinden klasik önükoid yapıda Tanner evre 2-3 arasında fenotipik özellikleri olan bireyler olarak karşımıza çıkabilirler. Tanı da periferik lökosit karyotiplemesi klasik tipleri tanımlamada yeterli olabilir iken tartışmalı olgularda dış genital organlara yakın bölgelerden yapılacak fibroblast kültürleri de tanı da gerekebilecektir. Erken tanı yeni doğan döneminden itibaren önemlidir.

Bir başka üzerinde durulması gereken konu ülkemizde sık görülen konjenital adrenal hiperplazi formları ile birlikte gözlenen hipogonadizm formlarıdır. Günümüze kadar saptanmış olan belli başlı gen mutasyonları aşağıda Tablo 13.7'de özetlenmiştir. verilmiştir.

Tablo 13.7. Hipogonadotropik Hipogonadizm genetiğinde saptanan mutasyonlar

GEN	GEÇİŞ	Anosmik/ Normosmikmik	Gen ürünü
ANOS1 (KAL1)	X-Geçişli	Anosmik	Glycoprotein Anosmin-1
SEMA3A	Değişken geçişli OD	Anosmik-sıklıkla	Semaphorin 3A
SOX10	Değişken geçişli OD	Anosmik-sıklıkla	Sex-determining region Y-Box 10 transcription factor
IL17RD	Değişken geçişli OD/ OR	Anosmik	Interleukin-17 receptor D
FEZF1	OR	Anosmik	FEZ family zinc finger 1
FGFR1	Değişken geçişli OD	Her ikisi de olabilir	Fibroblast growth factor receptor 1
FGF8	Değişken geçişli OD	Her ikisi de olabilir	Fibroblast growth factor 8
PROK2 ve PROKR2	OR/oligojenik	Hepsi	Prokineticin 2 and its receptor
CHD7	Değişken geçişli OD	Her ikisi de olabilir	Chromodomain helicase DNA-binding protein 7
NSMF	Oligojenik	Hepsi	NMDA [N-methyl-D-aspartate] receptor synaptonuclear signaling and neuronal migration factor (NSMF)
HS6ST1	OD/oligojenik	Hepsi	Heparin sulfate 6-o-sulfotransferase 1

Tablo 13.7. Hipogonadotropik Hipogonadizm genetiğinde saptanan mutasyonlar

FGF17	OD/oligojenik	Hepsi	Fibroblast Growth Factor 17
SPRY4	OD/oligojenik	Hepsi	Sprouty homolog 4
DUSP6	OD/oligojenik	Hepsi	MKP3-Mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase
FLRT3	Belirsiz/oligojenik	Hepsi	Fibronectin leucine rich transmembrane protein 3
WDR11	Belirsiz/oligojenik	Hepsi	WD repeat-containing protein 11
AXL	Belirsiz/oligojenik	Hepsi	AXL receptor tyrosine kinase
GNRHR	OR	Normosmik	GnRH receptor
GNRH1	OR	Normosmik	PreproGnRH
KISS1R	OR	Normosmik	Kisspeptin receptor 1
KISS1	OR	Normosmik	Kisspeptin
TAC3	OR	Normosmik	Neurokinin B
TAC3R	OR	Normosmik	Neurokinin B receptor

13.7 Tedavi

Prepubertal ve yetişkin hipogonadizminde 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
- Fertiliteyi sağlamak olmalıdır.

Tedaviye başlar iken:

Hastanın temel gereksinimleri gözden kaçırılmadan talepleri de değerlendirilerek hastanın durumu tam olarak anlatılmalıdır. Hastanın öncelikle inferitiliteyi mi öncelediği yoksa ikincil seks karakterlerinin düzeltilmesinin mi daha çok öncelik taşıdığı sorgulanmalıdır.

Bundan sonra özellikle ikincil seks karakterleri yeterince gelişmemiş olan olgularda ve primer hipogonadizmli olgularda tedaviye androjen preparatları ile başlanmalıdır.

Hipogonadizmin 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 fertilite ihtiyacına göre yapılmalıdır. Amaç fertilite ise gonadotropin veya pulsatil GnRH tedavisi uygulanmalıdır.

Anti östrojen ajanlar hipotalamus ve hipofizde östrojen etkisini bloklayarak özellikle obezite ilişkili hipogonadizmi olan erkeklerde testosteron düzeyini artırıcı ve endojen testosteron düzeyini koruyucu etkisi ile hem testiküler volümü hem de spermatogenezi artırırlar. Anti-östrojen ajanlar gonadotropin düzeylerini arttırarak etki gösteren destekleyici ajanlardır. Fertilite gerekmediği zaman tedavide altın standart testosteron replasman tedavisidir (TRT).

13.7.1 Testosteron Replasman Tedavisi

Testosteron (T) replasman tedavisi için kullanılabilen pek çok T preperatı formu bulunmaktadır. Bunlar oral, intramuskuler, subkutanöz, bukkal, transdermal uygulamalar şeklinde olabilir. Oral veya parenteral yolla alındığında hızlı bir şekilde hepatik veya periferal metabolizmaya uğrar. Oral alım hepatotoksisite nedeni ile pek tavsiye edilmemektedirler. Hedef testosteron düzeyinin sağlıklı erişkin erkeklerde TT düzeylerinin 400-600 ng/dl düzeyinde tutulması önerilmektedir fakat bu düzey yaşlı erkeklerde testosteron klirensinin%20 azalma olasılığından dolayı 200/300 ng/dl olarak kabul edilebilir. Testosteron tedavisinde kullanılan preparatlar Tablo 13.8'de gösterilmiştir.

Tablo 13.8. Testosteron replasman tedavisi için kullanılan preparatlar

Testosteron tipi	Uygulama sıklığı ve dozu	Etki başlangıcı ve süresi	Önerilen ölçüm dönemi	Avantaj ve dezavantajı
Testosteron Undecanoate Nebido	3 ayda bir ABD 750 mg TR 1000 mg	1. ayda etki başlar, 3. ayda kararlı düzeye ulaşır	Planlanan ikinci doz öncesi	Stabil T düzeyi Uygulama kolaylığı Enjeksiyon yerinde ağrı Maliyet
Testosteron Enathate (veya Cypionate)	1-4 haftada bir ABD 50-75-100-200 mg TR 250 mg ester karışımı	hafta	2-3 uygulama sonrası iki doz arasında	Ucuz, Uygulama kolay Uygulama sıklığı, Dalgalı düzey Enjeksiyon yerinde ağrı
Transdermal testosterone gel/ bantları	Günlük %1-1,6-2 -gel 25-50-100 mg- Bant	3-4 saat içinde 12-24 saat	2-4 haftadan sonra uygulamadan 2 saat sonra	Daha stabil T düzeyi, uygulama kolay, eritrositoz daha az Temasla partnere geçiş, ciltte irritasyon
Testosteron Implantları (Pellets)	3-6 ay 600-1200 mg	1 ayda pik 6 ay etkisi sürebilir	1. Ölçüm 3-4 hafta sonunda, 2. ölçüm 3 ay sonunda	Uzun etki süresi Cerrahi işlem, rejekt riski, lokal irritasyon ve fibrozis

Tablo 13.8. Testosteron replasman tedavisi için kullanılan preparatlar

Oral testosterone undecanoate	Günde 2-3 defa 40-80 mg	Alımdan 3-4 saat sonra 24-48 saat	İstenen dönemde ölçülebilir	Kulanımı kolay, maliyeti düşük Etki zayıf, GİS ve hepatotoksisite riski
Nasal / Buccal testosterone	11 mg her puff	4 haftada başlar, 6-12 ayda maksimum	Kararlı düzey sağlandıktan sonra	Uygulama kolay Nazal irritasyon riski vardır

Hipogonadizm için TRT, gebe kalmayı amaçlayan hipogonadizmli erkeklerde kontrendikedir, çünkü sperm üretimi üzerinde zararlı etkileri vardır. TRT'nin kontrendikasyonları da Tablo 13.9'da sunulmuştur.

Tablo 13.9. Testosteron tedavisinde kontrendikasyonlar

- İnvaziv ileri evre prostat kanseri öyküsü olanlar
- Benign prostat hiperplazisi nedeniyle ciddi alt üriner sistem semptomu bulunanlar
- PSA> 4 ng /dL veya> 3 ng/dL olup prostat kanser riski yüksek etnik kökene mensup olanlar
- Erkekte meme kanseri
- Ciddi uyku apne sendromu
- İnfertilite tedavisi alan veya yakın zamanda çocuk sahibi olmayı planlayanlar
- Başlangıçta Hematokrit> %50 olanlar
- Trombofili öyküsü olanlar
- Son 6 ay içerisinde inme veya MI öyküsü olan hastalar
- NYHA Evre IV ciddi kalp yetmezliği olan hastalar

Testosteron tedavisi alan hastanın önce 3-6 aylık aralıklarla daha sonra yıllık takibi önerilir. TRT sürecinde takipte dikkat edilecek hususlar Tablo 13.10'da sunulmuştur.

Tablo 13.10. Testosteron tedavisi verilen hastalarda etki ve yan etkilerin değerlendirilmesi

	Takip Süresi	Değerlendirme	Öneriler
Tedavinin değerlendirilmesi	3-12 ay	TT ölçümü Etkinlik ve yan etkileri inceleyin	Hedef TT 400-600 ng/dL Tedavi dozu ve sıklığını değerlendirin
Metabolik parametreler	3-6 ay	Glisemik parametreler Lipid parametreler	Komorbid durumların tedavisi
Hematolojik inceleme	3–6 ay	Hematokrit> %54 ise tedaviye ara verin Hematokrit güvenli aralığa düşence yeniden başlanbilir	Flebotomi düşünülebilir

Tablo 13.10. Testosteron tedavisi verilen hastalarda etki ve yan etkilerin değerlendirilmesi

Solunum sistemi	3–6 ay	Hipoksi ve uyku apnesi	Uyku laboratuvarı ve Göğüs hastalıkları konsültasyonu
Kalp damar hastalıkları	6-12 ay	Risk faktörlerinin değerlendirilmesi Yeni gelişen KVS olayların belirlenmesi	Testosteron tedavisinin sonlandırılması Kardiyoloji konsültasyonu
Prostat hastalığı açısından izlem	3-12 ay	PSA >4 ng/ml olması veya bazalden 1.4 ng/ml artış Rektal muayenede anormal bulgular Alt üriner sistem semptom değerlendirme skalası	Üroloji konsültasyonu
Meme hastalığı	6-12 ay	Fizik Muayene USG inceleme Gerekirse mammografi	Klinefelterde risk daha fazla
İskelet sistemi	1-2 yıl	Lomber ve femur boyun KMD	Tedavi açısından takip

13.7.2 Gonadotropin Tedavisi-Spermatogenezin Uyarılması

Gonadotropin Releasing (Salgılatıcı) Hormon Tedavisi

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları puberte indükleyici ve fertilite sağlanması amacıyla hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Taşınabilir, deri altı bir pompayla uygulanır ve genellikle 12-24 aylık bir tedavi süresi boyunca her 90-120 dakikada bir GnRH bolusu salgılar. Doz, bolus başına 25 ila 600 ng/kg arasında değişir ve daha sonra hormonal yanıta göre titrasyon yapılır. Spermatogenez indüksiyonunun etkinliği hastanın yaşına bağlıdır ve hipogonadizmin ergenlikten sonra başladığı hastalarda daha olumlu tedavi sonuçları gözlenir. Bu popülasyonda, semen parametrelerinin normalleşmesi tipik olarak 6-7 aylık tedaviden sonra gözlemlenebilir.

Bununla birlikte, GnRH reseptör mutasyonlarının, anti-GnRH antikorlarının varlığı GnRH tedavisinin başarısızlığına neden olabilir. Tedavi sınırlamaları arasında hasta rahatsızlığı, pompa bakımı ve tedaviyi uzmanlaşmış hastanelerle sınırlayan yüksek maliyetler yer alır. Ülkemizde bu tedavi halen uygulanmamaktadır.

Gonadotropin

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

Gonadotropin Seviyesini Artıran Ajanlar

1-Antiöstrojenler: Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), farklı östrojen hedef dokularına karşı hem agonist hem de antagonist etkinlikleri olabilen ajanlardır. Gonadotropin

salınımını regüle eden hipotaloma-pitüiter merkezde östrojen reseptörüne karşı antagonistik etkileri mevcuttur. SERM ler kandaki FSH ve LH düzeylerini artırarak hem spermatogenezi hem de stereiodogenezi artırırlar. SERM ler özellikle östrojen etkisinin patogenezde rol oynadığı obez ve metabolik sendrom olan hipogonadotropik hipogonadizmde tercih edilmelidir.

2-Aromataz inhibitörleri: Testosteronun östradiyole aromatizasyonunun önlenmesini hedefleyen ilaçlardır. Özellikle serum TT/östradiol oranı <10:1 olan erkeklerde endikedir. 10 çalışmadan oluşan bir meta-analizde letrozol veya anastrozol sperm yoğunluğunu, toplam sperm sayısını, serum FSH, LH ve TT'yi artırmıştır. Fakat %15,2 oranında libido azalması, subklinik karaciğer disfonksiyonu, cilt döküntüsü, baş ağrısı ve diğer bazı rahatsızlıklar gözlenmiştir.

Tablo 13.11. Hipogonadizm tedavisinde ve fertilite beklentisinde kullanılan ilaçlar

Kullanılan ajan	Ülkemizde bulunan preparat ve isimleri	Kullanım dozu ve yöntemi
Gonadotropinler		
GnRH (Gonadorelin)	Ülkemizde bulunmamaktadır	25-600 ng/kg/bolus SC pompa ile her 90-120 dakikada bir
hCG	Pregnyl (1500IU) Choriomon (2000-5000IU) Choragon	1500-5000 IU, 2-3 kez/hafta, IM/SC 200-5000 IU 1500-5000 IU
Rekombinant hCG Koriogonadotropin alfa	Ovitrelle(250 mcg)	250 mcg (6500 ünite), 1-2 kez/hafta, SC
Saflaştırılmış/yüksek pFSH -ürofollitropin	Fostimon(75-150IU)	75-150 IU, 2-3 kez/hafta, IM/SC
Recombinant FSH (rFSH)	Puregon(300-600-90mcg) Elonva (100-150mcg) Gonal-F (75-150-300-900 mcg)	75-150 IU, 2-3 kez/hafta, SC
hMG (FSH+LH)	Meriofert(75-150IU) Menegon (75IU) Menopur (75-600-1200IU) Merional	75-150 IU, 2-3 kez/hafta, IM/SC 75 IU 75-600-1200 IU 75-100 IU
Gonadotropin seviyesini arttıran ajanlar		
Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)		
Klomifen sitrat	Klomen 50 mg Serophene	25-50 mg günlük, oral olarak
Tamoksifen	Nolvadex Tadex, tamoplex, tamoksifen BP, tamoksifen-cell, tamoxit, tamoksifen-teva	10-20 mg günlük, oral
Aromataz inhibitörleri		
Anastrozol	Arimidex, Anazol, Anastrol, Aristu ,Veridex, Santra,	1 mg, haftada 2 adet veya günde bir adet doz aralığında, oral

Tablo 13.11. Hipogonadizm tedavisinde ve fertilite beklentisinde kullanılan ilaçlar

Letrozol	Femera, Letrasan, Letrokabı, letroks, Letrol, Letu	2,5 mg, Haftada 2 adet veya günde bir adet doz aralığında , oral
Exemestane	Aromasin	25 mg oral

Hipogonadizm gonadotropin tedavi önerileri aşağıda tablolar içinde verilmiştir (Tablo 13.12 ve 13).

Tablo 13.12. Androjen eksikliğinde gonadotropin tedavisi önerileri:

• Gonadotropin infüzyon tedavisi daha erken sperm üretimi sağlamakta hastalarda daha erken cevap alınmasını sağlamaktadır ancak bu hastalarda en önemli sorun jinekomasti oluşmasıdır
• Başlangıç hCG rejimi genellikle bir haftada 2-3 kez İM.1000-2000 İÜ dür.
• hCG rejimi yerine rhCG kullanılabilir 5000 tek doz bu hastalarda yeterli olabilir testosteron cevabı olmayan vakalarda doz arttırılabir
• Klinik yanıt takip edilir ve T düzeyleri her 2-3 ayda bir ölçülür.
• hCG ve rhCG 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 enjeksiyon gerektirmesidir.

Tablo 13.13. Spermatogenezin uyarımı için gonadotropin tedavisi önerileri:

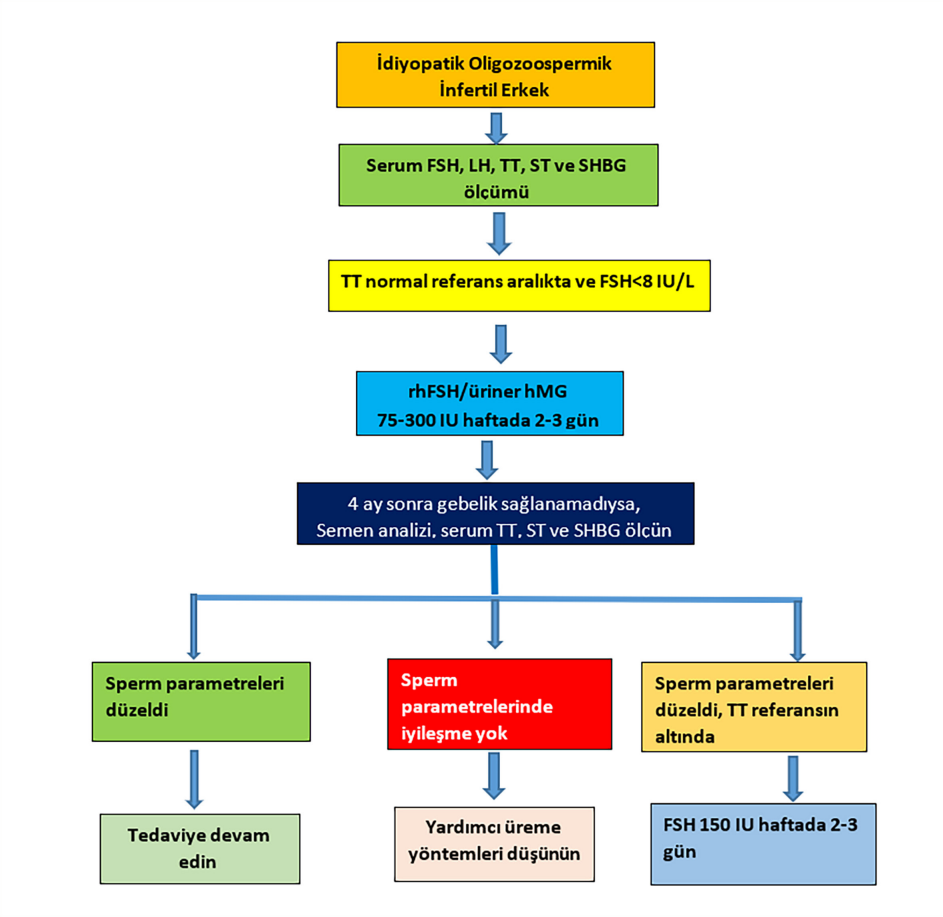
• Prepubertal Hipogonadotropik hipogonadizmde
• Kısmi gonadotropin eksikliği olan veya peripubertal hCG ile stimüle olan erkeklerde hCG tedavisi tek başına sperm üretimini başlatabilir,
• Fertilite sperm sayısı fertil olduğunu düşündüren değerlerden çok aşağı olduğunda da mümkündür.
• hCG ile tedavi genellikle 1000-2000 İÜ, 2-3 /hafta olarak başla, T aylık takip et-doz ayarla
• Sperm sayısı da bir yıllık period boyunca aralarla ölç.
• Tek başına yeterli olabilir.
• Başlangıç testis volümü başarıda etkendir.
• hCG 6-12 ay kullandıktan sonra hMG (FSH) ekle
• Partnerlerinin doğurganlık şansı azalmış hastalarda FSH tedavisi daha erken başlanabilir.
• Hastalar tedaviye devam etmeleri için yüreklendirilmeli ve sperm oluşumunun yıllar alabileceği hastalara anlatılmalıdır.
• Çalışmalar kombine pürifiye FSH ve T'nun LH veya hCG olmaksızın gerçek hipogonadotropik erkeklerde spermatogenezi stimüle edemeyeceğini gösterdi.
• Eğer spermatogenez hCG veya LH ile tedavinin 6-12. ayları sonuna kadar başlamazsa hCG enjeksiyonları ile birlikte haftada 3 kez İM. 75-150 İÜ dozda FSH preperatları başlanmalıdır.

Tablo 13.13. Spermatogenezin uyarımı için gonadotropin tedavisi önerileri:

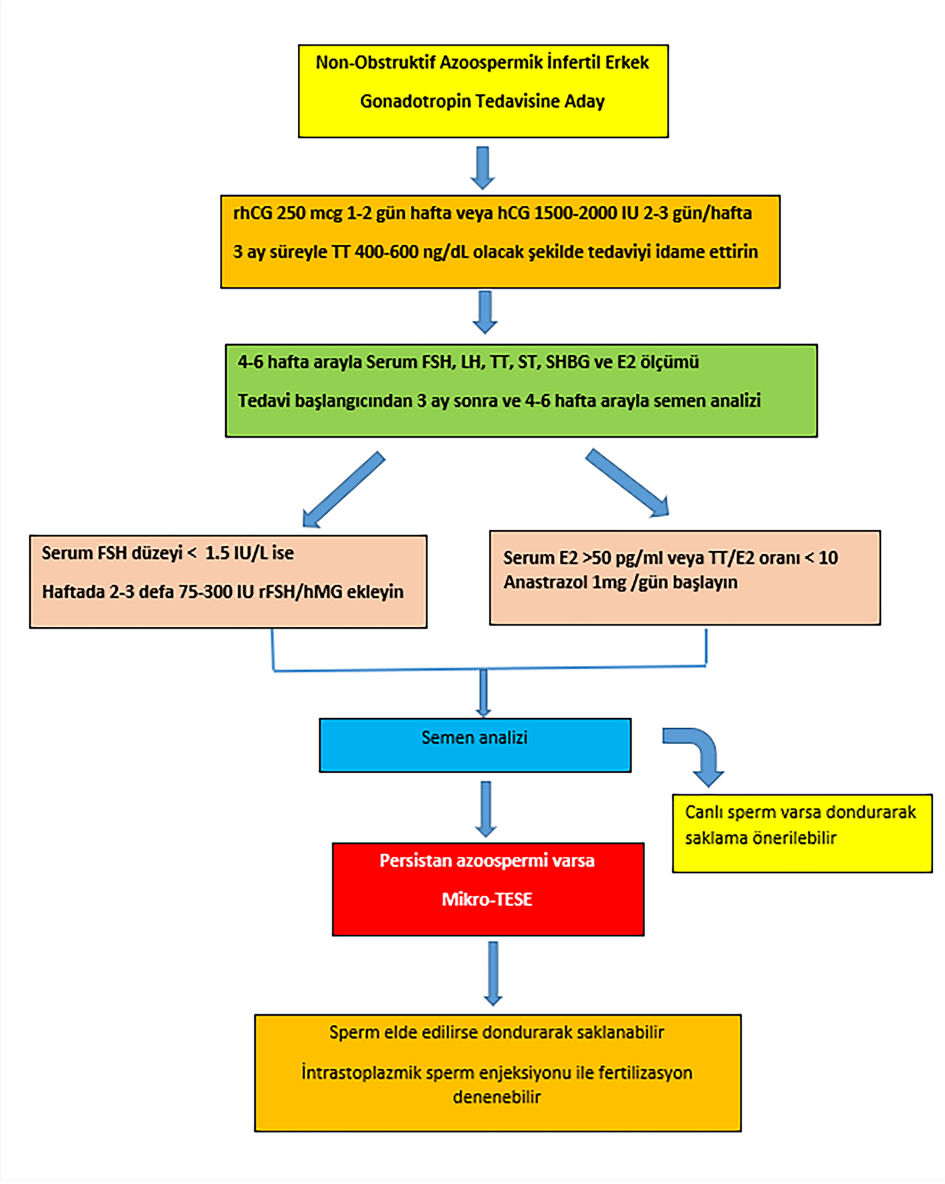
• FSH replasmanı için HMG, pirufiye FSH veya rekombinant FSH kullanılabilir
• 6 ay sonra doz, diğer 6 ay için haftada üç kez İM. 150 İÜ 'ye artırılmalıdır.
• Tedavi rejimi, hamilelik oluşursa takip eden potansiyel hamilelikler için spermatogenezin devamını sağlamak için sadece hCG'e ile değiştirilmelidir.
• hCG'ye karşı antikorlar oluşabilir ve tedaviye yanıtı önler subkutan tedavinin antikor oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.
• Gonadotropin tedavisi uygulanırken hastalara subkutan olarak ilaçları nasıl kullanacakları öğretilmelidir, böylelikle hastanın sağlık merkezlerine başvuruları azaltılarak tedaviye uyumlarına sosyal yaşantılarına katkı sağlanmış olur
• hLH seçilmiş hastalarda kullanılabilir

İnfertil ve oligospermisi olan hasta başvurduğunda ilk önce serum FSH, LH, TT, ST ve SHBG düzeyleri ölçülür. Hastanın TT normal ve FSH düzeyi 8 IU'den daha düşükse hastaya rFSH /hMG haftada 3 kez olacak şekilde başlanır, 4 ay sonra gebelik oluşmamışsa hastadan spermiogram istenir ayrıcaTT, STve SHBG değerleri tekrar ölçülür. Sperm seviyelerinde düzelme var ve TT normal seviyelerde ise tedaviye devam edilir. Sperm parametrelerinde düzelme yok ise hastaya yardımcı üreme teknikleri önerilir. Sperm değerlerinde düzelme var ancak TT düşük saptanırsa hastanın tedavisine hCG eklenir (Şekil 2).

Gonadotropin tedavisi için; azospermisi olan infertil hastaya rhCG/hMG IU subkutan uygun periyodlar ile başlandıktan sonra hastanın E2 düzeyi > 50pg/ml veya TT/ E2 <10 ise hastaya anastrazol başlanabilir. FSH, LH, TT ve ST, SHBG ve E2 düzeyleri 4-6 hafta aralıkla ölçülür ve rhCG dozlarını testosteron düzeyleri 500-900 ng/dl olacak şekilde titre edilir. Hastanın E2 düzeyi >50 pg/ml veya TT/E2 oranı <10 ise hastaya anastrazol başlanır. FSH düzeyi <1.5 IU/L ise hastaya 2-3 kez 150 ünite rFSH veya eşdeğeri başlanır. Hastanın E2 düzeyi > 50 pg/ml veya TT/ E2 <10 ise hastaya anastrazol tedavisi başlanır. Hastanın optimal hormonal tedavisi sağlandıktan sonra spermiogram istenir, hastanın yeterince sperm hücresi varsa dondurulur, hastanın dirençli azospermisi varsa mikro TESEyapılır. MikroTESE sonrası elverişli sperm varsa dondurulur veya elde edilen spermle Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) yapılabilir (Şekil 3).



Şekil 13.2. İdiyopatik oligozoospermik hastaya yaklaşım algoritması



Şekil 13.3. Nonobstruktif azoospermik hastada gonadotropin tedavi planlanması

13.7.3 Erektil Disfonksiyon Tedavisi

ED çok çeşitli nedenlerle olabilir. ED, yaşam tarzı, ilaçlar, hastalıklar, değiştirilebilir veya geri döndürülebilir risk faktörleriyle ilişkili olabilir. Tedaviye başlamadan veya başlarken riskler değiştirilebilir. Benzer şekilde, ED, eşlik eden ve altta yatan endokrin bozukluklar, diyabet vb metabolik bozukluklar ve hipertansiyon gibi bazı kardiyovasküler sorunlarla

ilişkilendirilebilir. Bunlar ED tedavisinin ilk adımında iyi kontrol edilmelidir. Genel olarak, özellikle aerobik fiziksel egzersiz, bariyatrik cerrahiler dahil kilo ile mücadele ve KVH risk faktörleri için tedavi dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliklerinin ED'li erkeklerde cinsel işlevi iyileştirmede yardımcı olabileceğini gösterilmiştir. Hastanın ihtiyaçlarını beklentilerini iyi belirlemeli, karar süreçlerine dahil edilmesi tedavide başarıyı artırabilmektedir. Tedavi edilebilir ED nedenlerini tam ve doğru tanımlayıp destek olmalıdır.

Androjen eksikliği genellikle libido kaybı ve spontan ereksiyonla ilişkilidir. Androjen eksikliğinin nedenleri ortaya konduktan sonra nedenlere yönelik tedavilerinin yanında ED tedavisinin planlanması önerilebilir. Çünkü, hormonal kaynaklı ED, psikojenik ED, postravmatik arteriyojenik ED durumlarında tedavi ile yanıt elde edilebilmektedir.

Androjen eksikliği ve cinsel işlev bozukluğu olan semptomatik erkekler özellikle de genç hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanı erektil disfonksiyonu iyileştirebilir. TRT ve riskleri takip önerileri yukarıda belirtilmiştir. ED için TRT'de hedef dozlar hastaya göre belirlenebilir, topikal uygulama yerine enjektabl formlar tercih edilebilir. ED tek başına testosteron tedavisiyle düzelmezse tedaviye Fosfodiesteraz tip 5 PDE5 inhibitörleri eklenebilir (Tablo 13.14). PDE5 inhibitörleri nitrat içeren ilaçlarla birlikte kullanılmazlar, kontrendikedir. Ayrıca PDE5 inhibitörlerinden yeterli yanıt alınamayan hastalar üroloji polikliniklerine yönlendirilebilir. PDE5 inhibitörlerinden yarar görmeyen hastalara PgE1 analogu olan alprostil, veya PDE inhibitörü olan papaverin ile kombine trimeks gibi ilaçla tedaviler yardımcı olabilmektedir. Bazı hipogonadal erkeklerde, PDE5 inhibitörü tedavisi tek başına erektil disfonksiyonu iyileştirmek için yeterli olabilir ancak azalmış libidoyu veya androjen eksikliğinin diğer semptomlarını tedavi etmek için yeterli değildir.

Hiperprolaktinemi ve androjen eksikliği olan erkeklerde testosteron replasmanı cinsel fonksiyonların düzelmesine yardımcı olmaz ve dopamin reseptör agonistleriyle ek tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Dopamin reseptör agonistleri spontan ereksiyonları uyarabilir. Dopamin reseptör antagonistleri sıklıkla libido azalması ve erektil disfonksiyonla ilişkilidir. Dopamin antagonizması (nöroleptik/antipsikotikler) endojen gonadotropin ve testosteron salgısını baskılayan yükselmiş prolaktin seviyelerine yol açar ve libido azalmasına ve erektil disfonksiyona katkıda bulunabilir.

Erken boşalmanın nedeni genellikle performans kaygısıdır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri boşalmayı geciktirir; erken boşalmada terapötik olarak kullanılır.

Tablo 13.14. ED tedavisinde kullanan PDE inhibitörleri ve PgE1 analogu

Etken Madde	Ticari İsimler	Etki Mekanizması	Kullanım Dozu	Yan Etkiler
Sildenafil	Viagra, , Sildegra, , Sinegra, Vigrande, Jeligra	(PDE5) enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, bu da peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	25, 50, 100 mg dozlarında, ilişkiden yaklaşık 30-60 dakika önce alınır. Etki si4-5 saat sürer.	Baş ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı, baş dönmesi, görme bozukluğu, mide bulantısı, kas ağrıları.

Tablo 13.14. ED tedavisinde kullanıan PDE inhibitörleri ve PgE1 analogu

Tadalafil	Cialis, Lifta, Afilta, Hardcis, Lex, Tork Longivo, Longis, Orcafil,	PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	5, 10, 20 mg dozlarında, ilişkiden 30 dakika önce alınır. Etkisi 36 saat sürebilir. Günlük 5 mg dozunda da kullanılabilir.	Baş ağrısı, dispepsi (hazımsızlık), sırt ağrısı, burun tıkanıklığı, yüzde kızarma.
Vardenafil	Levitra, Lovitrec	PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	5, 10, 20 mg dozlarında, ilişkiden 25-60 dakika önce alınır. Etkisi 4-5 saat sürer.	Baş ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı, baş dönmesi, mide bulantısı.
Avanafil	Spedra TR'de bulunmuyor	PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	50, 100, 200 mg dozlarında, ilişkiden 15-30 dakika önce alınır. Etkisi 6 saat sürer.	Baş ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı, sırt ağrısı.
Udenafil	Zydena TR'de bulunmuyor	PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	100 mg dozunda, ilişkiden 30 dakika önce alınır. Etkisi 12 saate kadar sürebilir.	Baş ağrısı, yüzde kızarma, burun tıkanıklığı.
Mirodenafil	- TR'de bulunmuyor	PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	50,100 mg dozlarında, ilişkiden 1 saat önce alınır. Etkisi 2 saat sürer.	Yüzde kızarma, baş ağrısı, mide bulantısı, gözlerde kızarıklık.
Lodenafil	- TR'de bulunmuyor	PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeylerini artırır, peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	80 mg dozunda, ilişkiden 1 saat önce alınır. Etkisi 2-4 saat sürer.	Kızarıklık, baş ağrısı, halsizlik, gözlerde kızarıklık.
Alprostadil	Caverject, Jectera	Prostaglandin E1 analoğudur; adenilat siklazı aktive ederek cAMP düzeylerini artırır, bu da peniste düz kas gevşemesi ve artmış kan akışı sağlar.	İntrakavernöz enjeksiyon şeklinde uygulanır; doz, hastanın ihtiyacına göre ayarlanır. Etkisi yaklaşık 1 saat sürer.	Peniste ağrı, priapizm (uzun süreli ereksiyon), enjeksiyon bölgesinde hematom veya fibrozis.
Papaverin	-	Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek düz kas gevşemesi sağlar, bu da peniste kan akışını artırır.	İntrakavernöz enjeksiyon şeklinde uygulanır; doz, hastanın ihtiyacına göre hekim tarafından belirlenir.	Priapizm, peniste fibrozis, hipotansiyon.
Alprostadil, Papaverin, Fentolamin	Trimix TR'de bulunmuyor	Alprostadil, PgE1analoğudur; adenilat siklazı aktive ederek cAMP düzeylerini artırır. Papaverin, PDE inhibe ederek düz kas gevşemesi sağlar. Fentolamin, alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederek vazodilatasyona katkıda bulunur.	İntrakavernöz enjeksiyonla uygulanır; doz, hastanın ihtiyacına göre hekim tarafından belirlenir. Etkisi genellikle enjeksiyondan birkaç dakika sonra başlar ve yaklaşık 30-60 dakika sürer.	Priapizm, peniste fibrozis, hipotansiyon.

13.8 Fonksiyonel Erkek Hipogonadizmi

Fonksiyonel hipogonadizm (FH); hipotalamus, pituiter bez ve testis (HPT) aksında tanımlanabilir bir organik patoloji olmadan ortaya çıkabilen hipogonadizm tipi olarak

tanımlanmaktadır. Fonksiyonel hipogonadizm HPT aksın bir veya birden fazla bölümünü birlikte etkileyebilir. Bazı durumlarda ise fonksiyonel ve organik hastalıklar bir arada da bulunabilir. Bu hastalarda testosteron düzeyleri değişken olmakla birlikte, çoğunlukla normalin alt sınırına yakın, ancak nadiren belirgin olarak düşüktür. FSH ve LH düzeyleri ise genellikle normal olarak bulunmaktadır.

HPT aksın etkilendiği düzeye göre, semptom, bulgu ve laboratuvar inceleme sonuçları değişken olabilir. Tersiyer, sekonder, primer veya hedef doku reseptörlerinde ortaya çıkan değişikliklerin her biri fonksiyonel hipogonadizme yol açabilir (Tablo 13.15).

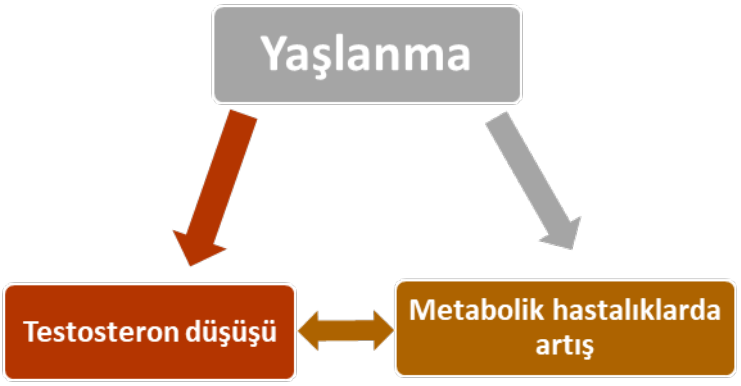
Tablo 13.15. Etkilenen organ veya hormonal aktivite bölgesine göre fonksiyonel hipogonadizm yapabilen durumlar

Primer hipogonadizm	Sekonder Hipogonadizm	Androjen rezistansı Testosteron biyoaktivitesinde azalma
▪ Yaşlanma ▪ İlaç ilişkili Ketokonazol Aminoglutetimid ▪ Mitotan ▪ Metirapon ▪ Kronik sistemik hastalıklar ▪ Glukokortikoid artışı İyatrojenik Cushing sendromu ▪ Alkol kullanımı	▪ Akut ve kronik ciddi hastalıklar ▪ İlaç ilişkili ▪ Opioid kullanımı Glukokortikoidler Anabolik androjenler Anabolik androjenik steroidler GnRH analogları Siproteron asetat Hiperprolaktinemiye yol açan psikotrop ilaçlar ▪ Malnutrisyon ▪ Yoğun egzersiz ▪ HIV/AIDS ▪ Kannabinoid kullanımı ▪ Obezite ▪ T2DM ▪ Uyku apnesi	▪ İlaç ilişkili androjen reseptör blokajı ▪ Steroidal anti-androjenler Spiranolakton Siproteron asetat ▪ Non-steroidal anti androjenler Flutamide Bicalutamide Nilutamide ▪ İlaç ilişkili 5α-redüktaz aktivitesi blokajı Finasteride Dutasteride ▪ Artmış SHBG

Günümüzde en sık karşılaşılan fonksiyonel hipogonadizm nedenleri arasında obezite, metabolik sendrom, insülin rezistansı ve diyabet gibi hastalıklar gelmekte ve bu tabloya ***Metabolik Hastalıklarla İlişkili Hipogonadizm*** denilmektedir. Ayrıca 45-50 yaşından itibaren erkelerde ortaya çıkan ve yaşlanmaya bağlı olarak testosteron düşüşüyle birlikte hipogonadizm semptom ve bulgularının bir arada bulunduğu ***Late Onset Hypogonadism*** veya ***Geç Başlangıçlı Hipogonadizm*** bir başka fonksiyonel hipogonadizm tipidir.

Günümüzde doğrudan HPT aksı, androjen reseptörlerini ve testosteron biyoaktivitesini etkileyebilen çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlardan bir kısmı testosteron düzeylerinde düşme ve seksüel disfonkisoyn yol açarken, bir kısmı doğrudan aksı baskılayarak hem hipogonadizme hem de infertiliteye yol açabilmektedir. Bu ilaçlar arasında opiodler ve anabolik androjenler önemli yer tutmaktadır. Gençler arasında hızla yayılan vücut geliştirme sporları anabolik ajanların kontrolsüz kullanımını arttırmıştır.

Aslında yaşlanma, metabolik hastalıklar, testosteron düşüklüğü veya hipogonadizm arasında karşılıklı ve sürekli bir etkileşim söz konusudur (Şekil 13.4). Bu kısır döngüde bir yandan derinleşen hipogonadizm, metabolik hastalıkların şiddetini arttırmakta, diğer yandan metabolik hastalıklar testosteron üretimi ve salınımını daha da bozmaktadır. Metabolik hastalıkların tedavisi testosteron düzeyini arttırmakta, hipogonadizm semptom ve bulgularını düzeltebilmektedir. Bunun tersi olarak hipogonad bireylerde testosteron replasman tedavisi sonrasında, vücut kompozisyonu olumlu yönde değişmekte, yağsız vücut kitlesi ve kas dokusu artarken, metabolik bozukluklarda önemli iyileşmeler elde edilmektedir..



Şekil 13.4. Yaşlanma, metabolik hastalıklar ve testosteron düşüşü arasındaki sürekli ilişki

13.8.1 Metabolik Hastalıklarda Hipogonadizm

Obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, glukoz metabolizması bozuklukları, hiperlipidemi ve hipertansiyon küresel boyutlarda artış gösteren önemli metabolik bozukluklardır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli risk faktörleri olan bu durumlar, yaşlanmayla birlikte daha da hızlı bir şekilde artmaktadır. Edinsel olarak ortaya çıkan sekonder hipogonadizmin en sık sebebi bu metabolik hastalıklardır. Burada bahsedilen metabolik hastalıkların ortak özelliği artmış ve patolojik olarak dağılmış adipoz doku varlığıdır.

Obezite ve diyabet SHBG düzeylerini ve buna bağlı olarak total testosteron düzeylerini etkileyebilen başlıca hastalıklar arasında yer alır. Bu nedenle obez bireylerde ayrıca serbest testosteron düzeylerinin ölçülmesi veya hesaplanması gereklidir. Eğer ölçülen serbest testosteron düzeyi de düşük bulunursa bu durumda obezite ilişkili testosteron düşüklüğü olduğu, ayrıca testosteron düşüşüne ait belirti ve bulgular da varsa obezite ilişkili hipogonadizm tanısı konulabilir.

Testosteron düzeylerindeki azalma neticesinde mezenkimal kök hücrelerinin kas dokusu yerine yağ dokusu yönünde transformasyona uğradığı gösterilmiştir. Artan yağ dokusunda aromataz enzim aktivitesinin arttığı, böylece daha fazla testosteronun östrojene dönüştürüldüğü, testosteron-östrojen oranının tersine döndüğü bildirilmektedir. Östrojen artışı

hipotalamo-pitüiter aksta negatif feed-back etkiyle GnRH ve FSH/LH üretimini ve pulsatil salınımını bozmaktadır. Azalan FSH ve LH sonucunda testosteron üretimi daha da bozulmaktadır.

Artan yağ dokusundan dolaşıma yüksek miktarda leptin ve adipositokin geçiş olmaktadır. Leptin artışı ve leptin direnci nedeniyle hem santral olarak gonadotropin sentezi bozulmakta hem de testiküler düzeyde hormon sentezi bozulmaktadır. Bu durum vücut yağ dağılımını daha da bozarak visseral adipositeyi arttırmakta ciddi insülin direncine zemin hazırlamaktadır.

Obezite ve hipogonadizm arasında iki yönlü bir sebep ve sonuç ilişkisi vardır. Obeziteli bireylerde hipogonadizm sıklığı artmakta, hipogonad bireylerde ise obezite sıklığı artmaktadır. Bu bir kısır döngü halinde giderek şiddetlenmektedir. Bel çevresi artışıyla hipogonadizm semptom ve bulguları arasında sıkı bir korelasyon olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada vücut ağırlığında her 4.5 kg artışın serbest testosteronda 1.35 pg/mL, total testosteronda ise 11.79 ng/dL azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. BKİ ≥ 40 kg/m2 olan bireylerde hipogonadizm sıklığının %75'e kadar artabileceği gösterilmiştir

Benzer biçimde testosteron düzeyi düştükçe vücut yağ oranı ve obezite sıklığı daha da artmaktadır. Yağ dokusu artışıyla insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve diğer hastalıkların sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili morbidite ve mortalite belirgin biçimde artış göstermektedir.

Obeziteli bireylerde fazla miktarda ve karışık besin alımıyla birlikte gastrointestinal epitelde hasar oluştuğu, GİS üzerinde geçirgenliğin arttığı ve bu bölgede ortaya çıkan endotoksineminin gonadal fonksiyonları daha da baskıladığı düşünülmektedir.

Male Obesity Related Seconder Hypogonadism (**MOSH**) veya başka bir deyişle ***Erkekte Obezite İlişkili Hipogonadizm***, çağımızın önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin gonadal sistem üzerine yukarıda saydığımız etkileri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Obeziteli erkeklerde hipogonadizm sıklığı % 40–58 arasında bildirilmektedir. Ayrıca obezitenin derecesi arttıkça bu oran daha da artmaktadır Metabolik sendromun diğer komponentleri eşlik ettiğinde oranın daha yüksek olduğu, 45 yaş üstü diyabetik olmayan obeziteli bireylerde hipogonadizm sıklığı %40 iken, diyabetik obeziteli bireylerde ise %50 oranında olduğu bildirilmiştir.

Yeterli ve sağlıklı spermatogenez için intratestiküler testosteron düzeylerinin dolaşımdaki düzeylerin 50-100 katına çıkarılması ve sertoli hücrelerine yeterince taşınması gerekmektedir. Leydig hücrelerden sertoli hücrelerine oradanda primitif germ hücrelerine yeterli testosteron geçişi sağlanmadığı veya hipogonadizmin uzun süre devam ettiği olgularda sperm yapımı da giderek bozulmakta ve infertilite ortaya çıkmaktadır. Üstelik egzojen kullnılan testosteron tedavisi bu düzeni sağlayamamakta tersine hipotalamo-hipofizer aksı baskılayarak daha da derinleştirmektedir.

Obezitenin tersi bir durum olmasına karşın, istemli veya istemsiz olarak yeterli enerji alımının olmadığı veya karşılanamayan yoğun enerji harcamaları sonrasında da hipogonadizm gelişebilmektedir. Bu durum geçmişte ***Female Athlete Triadı*** adı da verilen kalori eksikliği, adet düzensizlikleri ve düşük kemik mineral yoğunluğu tablosuyla benzerdir. Günümüzde

daha çok anoreksia nervozalı hastalarda ortaya çıkabilen hipotalamik disfonkisyona bağlı santral hipogonadizm ve testosteron düşüklüğü vardır

Tanı

Metabolik hastalıklar ile ilişkili testosteron düşüklüğü tanısı için, sabah açlıkta, 07-11 saatleri arasında en az iki farklı ölçümde total testosteron düzeylerinin <300 ng/dl olduğu gösterilmelidir. Bu hastalıklar SHBG düzeylerini etkileyebildiği için semptomatik hastalarda total testosteron düzeyleri düşük veya normal bulunabilir. Özellikle hipogonadizm semptom ve bulguları olmadığı halde total testosteron düzeyleri düşük olan bireylerde serbest testosteron ölçümlerine de bakılmalıdır. Eğer sT bakılamıyorsa albümin ve SHBG ölçümleri kullanılarak hesaplama yapılabilir. Ölçüm sonucu sT 0.5-1.5 ng/dL veya hesaplanan sT <6.5 ng/dL ise testosteron düşüklüğü biyokimyasal olarak gösterilmiş olur. Genel bir kural olarak akut hastalıklar ve biyotin kullanımı sırasında testosteron ölçümleri yapılmamalıdır.

Tedavi

Metabolik hastalıklarla birlikte ortaya çıkan testosteron düşüşü ve hipogonadizmin primer tedavisi altta yatan hastalıklarının kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla başta kilo kontrolü sağlanarak ideal vücut ağırlığına erişilmesi ve patolojik yağ dağılımından kurtulmak sağlanmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi, yeterli fiziksel egzersiz, zararlı alışkanlıkların bırakılması, düzenli ve sağlıklı bir uyku, stresten uzaklaşılması, glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve lipid düzeylerinin optimize edilmesi sağlanmalıdır.

Obeziteli ve diyabetik bireylerde glisemik kontrolü ve kilo kaybını sağlayabilecek metformin, GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT2 inhibitörü ilaçlar özellikle tercih edilmelidir. Kilo kaybı sağlayabilmek için Orlistat oral yolla kullanılabilir. Liraglutide ile yapılan çalışmalarda diyabetik ve obeziteli bireylerde hem kilo kaybı hem de testosteron düzeylerinde artış sağlanmıştır. Bu tedavilere rağmen yeterli kilo kaybı sağlanamayan bireylerde ise bariyatrik cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

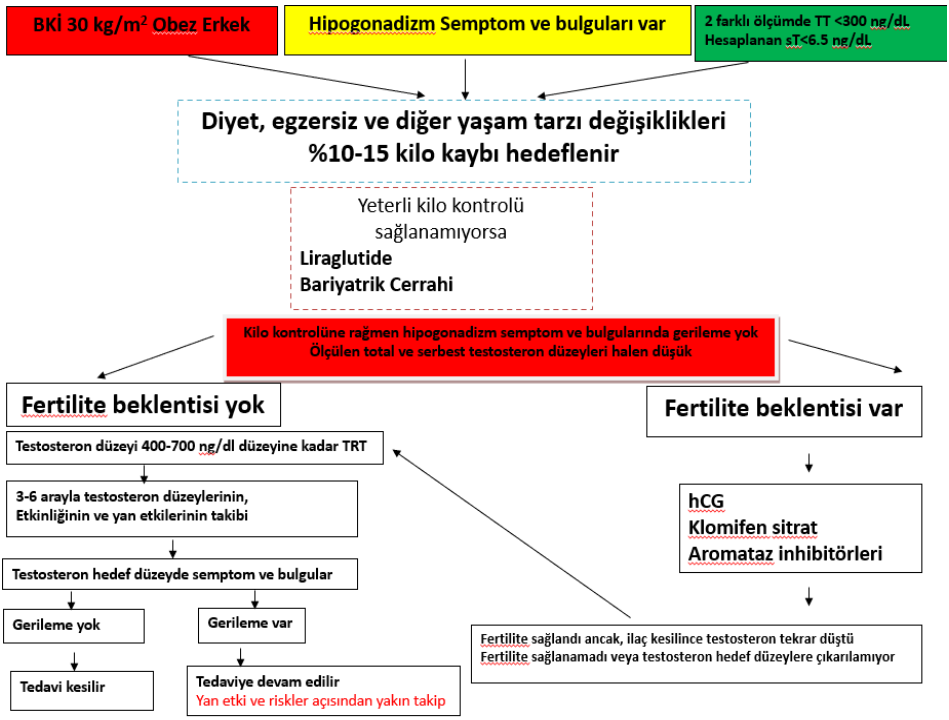
Eşlik eden hastalıklar ve kilo kontrolü sağlanmasına karşın testosteron düşüklüğü devam eden bireylerde, hipogonadizm semptom ve bulguları da aynı şekilde devam ediyorsa, ikinci basamak tedavilere geçilmelidir. Bu aşamada en belirleyici faktör ise fertilite beklentisi olup olmamasıdır. Fertilite beklentisi olmayan bireylerde testosteron düzeylerini arttırmaya yönelik aromataz inhibitörü, klomifen sitrat gibi selektif östrojen reseptör modülatörü ilaçlar veya doğrudan testosteron tedavisi düşünülebilir. Bu tedaviler sırasında hedef testosteron düzeyi 400-600 ng/dl düzeyinde olacak şekilde mevcut tedaviler ve hasta tercihi göz önünde bulundurularak en uygun tedavi seçilmelidir. Aromataz inhibitörü ve klomifen sitrat gibi ilaçların testosteron düzeylerini arttırıcı etkileri hipotalamus ve hipofiz üzerinden olduğundan bu aksın sağlam olması gerekmektedir.

Eğer hasta önceliği fertilite sağlanması yönünde ise, öncelikle hCG içeren ajanlarla tek başına tedavi düşünülmelidir. 6 aylık hCG tedavisi ile yeterli testosteron düzeyleri sağlanmasına karşın yeterli sonuç alınamayan bireylerde ise kombine hCG-hMG tedavisine geçilmelidir. En az 2 yıl süreyle kombine ve etkin dozda tedaviye rağmen yeterli iyileşme ve fertilite sağlanamayan hastalarda ise, testiküler sperm ekstraksiyonu ve in vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Testosteron düzeylerinde düşüşe yol açabilen ve seyri sırasında hipogonadizm gelişebilen metabolik hastalıklar, hipogonadizm sebepleri, bu hastalıklara yönelik tedavi önerileriyle, testosteron düzeylerini arttırabilecek diğer uygulamalar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 13.16. Metabolik hastalıklarla ilişkili hipogonadizmde temel özellikler

Metabolik hastalıklar	Mekanizmalar	Tedavi önerileri
• Obezite • Metabolik sendrom • İnsülin rezistansı • Diabetes mellitus • Hipertansiyon • Hiperlipidemi • Düşük enerji alımı veya şiddetli kilo kaybı	• Adipoz doku artışı • Leptin ve adipositokinlerde artış • Aromataz enzim aktivitesi artışı • GnRH, FSH ve LH sentezi ve pulsatil salınımında bozukluk • SHBG düzeyinde değişiklikler • Geçirgen barsak sendromu ve endotoksinemi • İleri glikozillenme ve doku hasarı • Otonom disfonksiyon • Ateroskleroz • Vasküler yetmezlik ve hipooksijenizasyon • Oksidatif stres	• Kilo kontrolü • Sağlıklı beslenme • Düzenli egzersiz • Düzenli ve yeterli uyku • Sigara ve alkolün bırakılması • Stresten kaçınmak • Glisemik kontrol • Kan basıncı kontrolü • Lipid düzeylerinin optimizasyonu • GLP-agonistleri • Bariyatrik cerrahi • Aromataz inhibitörleri • Selektif östrojen reseptör modülatörleri • Fertilitenin sağlanması • hCG ve/veya hMG • IVF yöntemleri



Şekil 13.5. Obezite ilişkili hipogonadizm hastalarında değerlendirme ve takip önerileri

13.8.2 Yaşlanma ve Erkek

Yaşlanmayla birlikte total testosteron düzeyleri her yıl yaklaşık % 1-2 oranında ve 10 yılda ortalama 110 ng/dl düşmektedir. Ayrıca SHBG düzeyi giderek artmakta, serbest ve bioavailable testosteron düzeyleri azalmaktadır. Bunun yanı sıra yaşlanan bireylerde androjen reseptörlerinde duyarlılığın azaldığı ve doku düzeyinde de hipogonadizmin geliştiği bildirilmektedir.

Çeşitli yayınlarda "*Late Onset Hypogonadism* ***(LOH)"*** *"Androgen Decline in the Aging Male* ***(ADAM)"*** ***"****Partial Androgen Deficiency of the Aging Male* ***(PADAM)"*** veya ***"Andropause"*** olarak adlandırılan bu durum orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkmakta ve yaş ilerledikçe daha belirgin hale gelmektedir. Bu hastalar için yaş sınırları kesin olarak tanımlanmamakla birlikte 40 ila 79 yaş arasındaki erkeklerin sorgulanması ve değerlendirilmesi önerilmektedir.

Geç başlangıçlı hipogonadizm düşük testosteron düzeyleriyle ilişkili olarak yetişkin bir erkekte ortaya çıkan, çok sayıda organ fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini etkileyen klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Bu bireylerde çocuk ve adolesan dönemde normal pubertal gelişim olmakta ve sekonder seks karakterleri normal olarak gelişmektedir. Yetişkin dönemde normal cinsel aktivite ve testosteron düzeylerine sahip ve çoğunlukla fertil olan bu erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte testosteron düzeyleri düşerek, spesifik ve non-spesifik hipogonadizm semptomları gelişmektedir.

Geç başlangıçlı hipogonadizm primer olarak testisler, sekonder olarak ise hipoatalamo-hipofizer sistemin etkilenmesi sonucunda gelişir. Ayrıca yaşlanmayla birlikte sıklığı giderek artan metabolik bozukluklar, daha sık opioid kullanımı ve diğer organik bozukluklar sonucunda da gelişebildiği için hem fonksiyonel hem organik bir hipogonadizm tipi olarak kabul edilmektedir.

Her ne kadar yaşlı bireylerde testosteron eksikliği ve hipogonadizm tanısı için standardize anketlerin kullanımı önerilmesede, geç başlangıçlı hipogonadizm olgularının hızla taranması ve tanınması sağlanabilir. Bu amaçla; ***Yaşlanan Erkekte Androjen Eksikliği Anketi***, (ADAM; Androgen Deficiency in the Aging Male Questionnaire), ***Yaşlanan Erkek Semptom Skalası*** (AMS; Aging Male's Symptoms Scale), ***Massachusetts Yaşlı Erkek Çalışması Anketi*** (MMAS; Massachusetts Male Aging Study Questionnaire) gibi ülkemizde de validasyonu yapılmış anketler kullanılabilir.

Bu hastalarda başvuru semptom ve bulguları bu bölümün genelinde tekrarlandığı üzere spesifik seksüel ve nonspesifik seksüel olmayan genel semptom ve bulgulardan oluşabilir. Spesifik semptom ve bulgular doğrudan testosteron eksikliğini yansıtırken, nonspesifik olanlar başta vitamin eksiklikleri olmak üzere çok sayıda hastalık ile benzerdir. Bu belirti ve bulgular aşağıdaki Tablo 13.17'de özet olarak verilmiştir.

Tablo 13.17. Geç başlangıçlı hipogonadizm olgularında spesifik ve non-spesifik semptom ve bulgular

Seksüel – daha spesifik	Non-seksüel; çoğu non spesifik
• Ereksiyon kalitesi ve süresinde azalma • Sabah ereksiyon sıklığının azalması • Libidonun, seksüel düşünce ve fantezilerin azalması • Orgazm olmakta zorluk ve orgazm süresinin kısalması • Refraktör periyodun uzaması • Ejakülasyon gücünde ve hacminde azalma • Önikoid vücut yapısı • Vücut kıllarında azalma • Testislerin volümünde küçülme • Memelerde hassasiyet ve jinekomasti • İnfertilite	Halsizlik, yorgunluk, bitkinlik Konsantrasyon kaybı Kas gücünde ve kuvvetinde azalma Sportif yeteneklerin kaybı Sinirlilik, tolerans azalması Depresyona eğilim Canlılıkta azalma ve genel iyilik halinde eksilme Gece terlemeleri, ateş basmaları Ağrılar (bel, sırt, baş), kasılmalar, tutulmalar Cildin kuruması ve incelmesi Kilo artışı ve vücutta yağlanma artışı Uyku bozuklukları Kemik kütlesinin kaybı, kırıklar ve boyda kısalma

Tanı

Yukarıda başlıca özellikleri tanımlanan bireylerde, hipogonadizm semptom ve bulguları varlığında, en az iki defa, sabah açlıkta ve 07-11 saatleri arasında ölçülen total testosteron düzeylerinin <300 ng/dL olması tanı koydurucudur. Ancak bu bireylerde SHBG düzeyini etkileyebilen durumların varlığı düşünülüyorsa serbest testosteron ölçülebilir. Eğer sT ölçüm imkânı yoksa SHBG, Albumin ve TT düzeyleri kullanılarak serbest testosteron düzeyi hesaplanabilir.

Tedavi

65 yaş üstü erkeklerde T eksikliğini düşündüren semptomlar veya durumların varlığında doğrulanmış düşük sabah testosteron konsantrasyonları varsa, klinisyenlerin olası riskler ve faydalar hakkında açık tartışmalar yapıldıktan sonra bireyselleştirilmiş bir temelde testosteron tedavisi sunmalarını öneriyoruz. Bu tedaviye başlamadan önce tüm hastalar fertilite beklentisi konusunda dikkatlice sorgulanmalı ve gerektiğinde yazılı onamları alınmalıdır. Gelecekte fertilite düşüncesi olabileceği belirtiliyorsa sperm dondurma yöntemi düşünülmelidir. Eğer fertilite beklentisi yoksa beklenen etki, yan etkiler ve kontrendikasyonlar açısından tüm bileşenler gözden geçirilerek (Tablo 13.18) testosteron tedavisi verilmelidir.

Tablo 13.18. Geç başlangıçlı hipogonadizm hastalarında temel özellikler ve tedavi seçenekleri

Tanımlayıcı özellikler	Normal pubertal gelişim ve normal sekonder seks karakterleri İleri yaşta testosteron eksikliğini gösteren semptom ve bulgular 2 defa ölçülen total testosteronun normalin altında bulunması Testosteron eksikliğinin diğer organik sebeplerinin olmaması
Tanı	Sabah açlıkta 07-11 saatleri arasında en az iki farklı ölçümde Total testosteron düzeylerinin <300 ng/dl Ölçülen sT 0.5-1.5 ng/dL veya hesaplanan sT <6.5 ng/dL
Öngörülen mekanizmalar	Yaşlanmayla birlikte azalan hipotalamo-pituiter-testis fonksiyonu ve testosteron üretiminde azalma Yaşlanmayla birlikte artan SHBG düzeyleri, azalan serbest ve bioavailable testosteron düzeyleri Yaşlanmayla birlikte androjen reseptör duyarlılığının azalması Aromataz enzim aktivitesinde artış, Testosteron/östrojen oranında düşme Yaşlanmayla birlikte hipogonadizme yol açabilen metabolik hastalıkların sıklığında artış İleri yaşlarda daha sık opioid kullanım
Tedavi önerileri	Fertilite beklentisi yoksa testosteron replasmanı; Risk faktörleri ve kontrendikasyonların belirlenmesi İlaç tipi ve uygulama şekli için hastanın tercihi, Tedavinin uygulanabilirliği veya ilacın ikame edilebilmesine göre karar verilmelidir Hasta için uygun dozun belirlenmesi Fertilite beklentisi varsa Aromataz inhibitörleri Klomifen sitrat hCG ve/veya hMG Sperm elde edilmesi, IVF/ICSI veya sperm saklanması
Tedavide Hedef	Sabah açlıkta ölçülen TT düzeyinin 400-600 ng/dl olmalı Semptom ve belirtilerin geriletilmesi İsteniyorsa fertilitenin sağlanması
Tedaviyi sonlandırma	Tedaviye yanıtsızlık, semptom ve bulgularda gerileme olmaması İlaca bağlı yan etkiler veya kontrendikasyonların gelişmesi

TEMD Önerileri

- Hipogonadizm, hipotalamo-pitüiter-testiküler aksın herhangi bir noktasında ortaya çıkan; sperm yapımında bozukluk ve/veya testosteron üretiminde yetersizlik sonucunda gelişen bir sendromdur.
- Hipogonadizme yol açabilen çok sayıda genetik bozukluk tanımlanmıştır. Hastalık izole veya kombine, konjenital veya edinsel, organik veya fonksiyonel olabilir. Ayrıca çok sayıda sistemik metabolik hastalık, çeşitli ilaçlar endokrin kirleticiler, testosteron ve türevlerinin kontrolsüz olarak uzun süreli kullanımı ve yaşlanmaya bağlı olarak ta hipogonadizm gelişebilir.
- Hipogonadizm infertilite sebeplerinden birisidir, ancak tüm infertilite vakalarında hipogonadizm bulunmayabilir.

Testosteron ölçümleri sabah 07-11 saatleri arasında aç olarak, en az 2 defa bakılmalı ve akut hastalık durumlarıyla, biyotin kullanımı sırasında bakılmamalıdır. SHBG düzeylerini etkileyen durumlarda serbest testosteron ölçülebilir veya hesaplanabilir. (https://www.issam.ch/freetesto.htm veya https://androloji.org.tr/hesap.html)

İki defa ölçülen Total testosteron düzeyleri <300 ng/dl olan bireylerde hipogonadizme ait belirti ve bulgularda varsa ayrıntılı incelemeye başlanmalıdır. Spermiogram incelemesi için en az 3 günlük cinsel perhiz sonrasında inceleme yapılmalı ve uygun bir zamanda tekrarlanmalıdır.

Tedavi seçiminde temel belirleyici faktör sekonder seks karakterlerinin gelişimi yanında, **hastanın güncel veya gelecekte fertilite beklentisi** olmalıdır.

Fertilite beklentisi olmayan hipogonadizmli bireylerde, hastanın tercihi ve ülkemizde bulunabilirlik durumuna uygun biçimde testosteron replasman tedavi başlanmalı ve 400-600 ng/dl orta normal aralık hedeflenmelidir.

Testosteron tedavisi sonrasında hipogonadizm semptom ve bulgularının bir anda, hep birlikte veya tamamen düzelmesi beklenmemeli ve hastalar beklenti içine sokulmamalıdır.

Obezite ve diğer metabolik hastalıklara bağlı olarak hipogonadizm gelişen bireylerde, testosteron tedavine başlanmadan önce, yaşam tarzı değişiklikleri ve diğer tedaviler ile kilo kontrolü sağlanmalı, optimal kan basıncı ve metabolik düzeyler elde edilmelidir. Bu hastalıklar sırasında sık görülen erektil disfonksiyonun tedavisi amacıyla ilk planda testosteron verilmesi düşünülmemelidir.

Fertilite beklentisi olan ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi yeterli bulunan hastalarda tedaviye öncelikle üriner veya rekombinant hCG tedavisi ile başlanmalı, 6 ay sonunda yeterli testosteron düzeyi sağlanmasına karşın sperm yanıtı olmayan bireylerde üriner veya rekombinant hMG ile kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.

Sekonder seks karakterleri yeterince gelişmemiş ancak fertilite beklentisi olan bireylerde ardışık hCG/hMG veya kombine hCG/hMG tedavisi başlanması düşünülebilir. hMG tedavisi için elde edilen yanıta göre 75-150-225-300 IU dozlarına erişmeden ve 2 yıl süreyle kesintisiz tedavi sürdürülmeden tedaviye yanıtsızlık düşünülmemelidir.

Hipoganzdizmli bireylerde çok sayıda vitamin, antioksidan veya gıda takviyesi önerileri yapılmasına karşın bu tedavilerin etkinliği hakkında randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Hiper-Hipo olgularında, reset tedavisi veya başka adlarla yapılmakta olan gonadotropin tedavileri için randomize kontrolü çalışmalar veya genel kılavuz önerileri bulunmamaktadır

Hiper-hipo olgularında testosteron tedavisine erken dönemde başlanmasının gelecekteki fertilite şansını azaltabileceği hastalarla paylaşılmalıdır. Bu nedenle, uygun durumda olan hastalar, sperm ekstraksiyon işlemlerinin mümkün olan en erken dönemde yapılması konusunda bilgilendirilmelidir

Hastalara Notlar

Sizde hipogonadizm adını verdiğimiz testosteron hormonu eksikliği veya sperm yapımında bozuklukla seyredebilen bir hastalık olduğunu düşünüyorsanız veya size böyle bir hastalığınız olduğu söylendiyse lütfen aşağıdaki uyarılarımızı dikkatlice inceleyin.

1. Testosteron eksikliği veya sperm hücrelerinde üretim bozukluğu ile seyreden vücudumuzun çeşitli bölgelerini ve organlarını etkileyebilen birden fazla sistemi etkileyen çok farklı hastalıkları içermektedir. Bu hastalıklar kalıtsal, doğuştan oluşmuş veya sonradan gelişen hastalıklara bağlı olabilir.

2. Kilo fazlalığı, diyabet, insülin direnci, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı gibi çok sayıda hastalıkla birlikte testosteron eksikliği veya sperm hücrelerinde üretim bozukluğu görülebilir.

3. Erkeklerde yaşlanmayla birlikte, özellikle 50 yaşından itibaren testosteron düşüklüğü ve sperm yapım bozukluğu gelişebilir. Bu durum tedavi edilebilen önemli bir hipogonadizm sebebidir.

4. Ayrıca dışarıdan alınarak kontrolsüz olarak kullanılan hormon ilaçları, vücut geliştirme merkezlerinde verilen takviye ürünler ve psikiyatrik tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar da hipogonadizme yol açabilir.

5. Tek bir defa yapılmış olan hormon ölçümü veya sperm incelemesi her zaman doğru olmayabilir. Bu nedenle testlerinizin uygun koşul ve zamanlarda tekrarlanması gerekecektir. Endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirilmeden kesin tanı ile bir tedavi başlamayınız. Altta yatan sebep çok farklı durumlardan kaynaklanabileceği için, bu hastalıkların tedavisi de birbirinden farklı olabilir.

6. ***Kendi kendinize testosteron veya benzeri hormonları içeren ilaçlar kullanmayınız.*** Hekiminiz gerekli görür ve reçete yazarsa bu ilaçları kullanabilirsiniz.

7. Bu hastalıkların tedavisi, cinsel gücü arttırmak veya sperm yapımını uyarmak için sizi tıp dışı yöntemlere yönlendiren, çok sayıda vitamin ve gıda takviyesi (içeriği belli olmayan) önerilerine itibar etmeyiniz.

Yukarıda saydığımız sebeplerle; ***mutlaka bir endokrinoloji uzmanına başvurmalısınız.*** Endokrinoloji uzmanınız hastalığınızın sebebini belirleyerek, sizin için en uygun tedaviyi verecektir. Tedaviniz için üroloji uzmanlığı gibi bir başka hekime veya bölüme gitmeniz gerekiyorsa endokrinoloji uzmanının sizi zamanında yönlendireceğinden kuşkunuz olmasın.

Kaynaklar

1. Clavijo RI, Hsiao W. Update on male reproductive endocrinology. Transl Androl Urol. 2018 Jul;7(Suppl 3):S367-S372. doi: 10.21037/tau.2018.03.25.
2. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, Raivio T, Pitteloud N. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):669-710
3. Foran D, Chen R, Jayasena CN, Minhas S, Tharakan T. The use of hormone stimulation in male infertility. Curr Opin Pharmacol. 2023 Feb;68:102333.
4. M Zitzmann 1, E Nieschlag Hormone substitution in male hypogonadism. Mol Cell Endocrinol 2000 Mar 30;161(1-2):73-88.
5. Guo B, Li JJ, Ma YL, Zhao YT, Liu JG.Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: A meta-analysis and systematic review.Andrology. 2022 Jul;10(5):894-909.
6. Esteves SC, Achermann APP, Simoni M, Santi D, Casarini L. Male infertility and gonadotropin treatment: What can we learn from real-world data? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023 Feb;86:102310. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.102310
7. Rambhatla A, Shah R, Pinggera GM, Mostafa T: et al, Pharmacological therapies for male infertility, Pharmacol Rev 2024 Oct 21: PHARMREV-AR-2023-001085.
8. Millar AC, Faghfoury H, Bieniek JM. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Transl Androl Urol 2021;10(3):1401-1409
9. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, Vanderschueren D, Wu FC. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. Andrology. 2020 Sep;8(5):970-987.
10. Jaschke N, Wang A, Hofbauer LC, Rauner M, Rachner TD. Late-onset hypogonadism: Clinical evidence, biological aspects and evolutionary considerations. Ageing Res Rev. 2021 May;67:101301. doi: 10.1016/j.arr.2021.101301
11. 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. doi: 10.1210/jc.2018-00229
12. Martin J. Campbell1 et all. Distribution of semen examination results 2020 – A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. Andrology. 2021
13. Melmed.S. Polonsky KS., LarsenPR, Kronenberg HM. Wıllıams Textbook of Endocrınology, 13th edıtıon 2016
14. A. Salonia (Chair), L. Boeri, P. Capogrosso, G. Corona, M. Dinkelman-Smith, M. Falcone, M. Gül, A. Kadioğlu. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health.Sexual And Reproductıve Health - Lımıted Update March 2025, European Association of Urology 2025
15. Alvin M. Matsumoto, MDa. Diagnosis and Evaluation of Hypogonadism. Endocrinol Metab Clin N Am 51 (2022) 47–62
16. Jaschke N, Wang A, Hofbauer LC, Rauner M, Rachner TD. Late-onset hypogonadism: Clinical evidence, biological aspects and evolutionary considerations. Ageing Res Rev. 2021 May;67:101301. doi: 10.1016/j.arr.2021.101301

Bölüm
14

Kadın Hipogonadizmi

14.1 Tanım

Kadın hipogonadizmi overlerde folikülogenezin ve seks hormon sekresyonunun bozulması ile anovulasyon ve amenore ile sonuçlanan bir hastalıktır. Amenoreye seksüel ve vazomotor semptomların eşlik etmesiyle serum estradiol konsantrasyonlarının sürekli olarak 200 pmol/L'nin altında olması olarak tanımlanır. Kadınlarda hipogonadizm, seksüel karakterlerin gelişimi, cinsel fonksiyon ve fertilite sorunlarının ötesinde kadınların genel sağlığı ile ilgili sonuçlara neden olmaktadır. Kadınların reprodüktif dönemi menarş (13 yaş civarı) ile başlar menopoz (45-55 yaş, ortalama 51 yaş) ile sona ermektedir. 40-45 yaş aralığında over fonksiyonlarının kaybı erken menopoz olarak kabul edilir. Günümüzde 40 yaş altında gelişen prematür over yetersizliği (POY) yerine primer over yetersizliği teriminin aynı kısaltma ile kullanılması önerilmektedir.

14.2 Görülme sıklığı

Erken menopoz kadınların %5'ini etkilerken, POY, cerrahi dışı olgularda 40 yaş altındaki kadınların %1'ini, 30 yaş altındaki kadınların %0.1'ini etkilemektedir. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) çalışmasında POY prevalansı %1.1 olarak bulunmuş, etnik özelliklere göre farklılıklar tespit edilmiştir (Kafkas kadınların %1'i, Afrikalı Amerikalı kadınların %1.4'ü, Hispanik'lerde %1.4'ü, Çinlilerde %0.5'i ve Japonlarda %0.1). Muhtemelen olgu tespitinin iyileşmesi ve yetişkin yaşamında daha fazla kanser sağ kalımı sonucunda, daha yakın tarihli çalışmalarda POY yaygınlığı belirgin şekilde daha yüksektir (%2-3.7).

14.3 Sınıflama

Hipogonadizm, over kaynaklı olup POY ya da gonodotropinlerin eksikliği ile sekonder/santral hipogonadizm ile karakterize olabilir (Şekil 1). Hipogonadizm pre-pubertal veya post-pubertal başlayabilir. Normal menstrüal siklusların oluşumu, hipotalamo-hipofizer-over aksı ve çıkış yolundaki kompleks etkileşime bağlıdır. Bunların herhangi birindeki bir bozukluk amenore ile sonuçlanır. Primer amenore (15 yaşına kadar menarşın olmaması) veya sekonder amenore (önceden menstruasyonu düzenli olan kadının 3 siklüsten daha fazla veya

düzensizse altı aydan daha fazla menstrüasyon görmemesi) ile ortaya çıkabilir. Primer amenore genellikle genetik veya anatomik bozukluklar ile birlikte olmasına rağmen sekonder amenore sebeplerinin hepsi primer amenore sebepleri arasında yer alır. Sekonder amenorenin en sık nedeni gebeliktir.

Tablo 14.1. Kadın Hipogonadizmi Nedenleri

1. Hipergonadotropik Hipogonadizm (POY)
• Turner Sendromu ve diğer gonadal disgeneziler
• Somatik kromozal defektler
• Otoimmun, poliglandular otoimmün sendromlar
• İdiopatik
• Kemoterapi
• Radyoterapi
• Cerrahi
• Enfeksiyonlar
2. Hipogonadotropik Hipogonadizm
• Konstitüsyonel büyüme ve puberta gecikmesi (KBPG)
• Fonksiyonel hipotalamik amenore
• Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm
• Sendromik konjenital hipogonadotropik hipogonadizm
• Kombine hipofizer eksiklikler
• Hipofiz ve sap hasarı: tümör, travma, apopleksi, radyoterapi, cerrahi
• Hiperprolaktinemi
• İnfiltratif ve inflamatuar hastalıklar
• İlaçlar
3. Diğerleri
• Polikistik over sendromu
• Tiroid disfonksiyonu
• Kontrolsüz diyabet
• Konjenital adrenal hiperplazi
• Anatomik anormallikleri
ı. Müllerien gelişim konjenital anormallikler (androjen insensitivite sendromu, 5-alfa redüktaz eksikliği)
ıı. Ürogenital sinüs anormallikleri (imperfore himen, vaginal agenezi)
ııı. Uterin adezyonlar (Asherman, tüberküloz)

Kadın Hipogonadizmi Nedenleri

POY, genellikle oligomenore veya amenore şeklinde seyreden menstrüel düzensizlik ile karakterizedir. Bu durum, anormal derecede yüksek serum FSH düzeyleri ile düşük östradiol konsantrasyonları (genellikle 200 pmol/L'nin altında) ile ilişkilidir. POY tanısı konulduktan sonra kişisel ve ailevi tıbbi öykü, karyotip analizi, **FMR1** gen taraması, **TSH** ve tiroid peroksidaz antikor konsantrasyonu ölçümü ile potansiyel olarak **NHS Genomics R402** paneli yapılmalıdır. Prepubertal başlangıçlı POY'de 46,XX, 46,XY veya Turner sendromu ile ilişkili çeşitli karyotipler dahil olmak üzere tüm gonadal disgenezi formları görülür (ancak Turner sendromu olan tüm kadınlar gonadal disgenezi göstermeyebilir; bazıları puberte sonrası POY geliştirebilir ve birkaçı menopoz yaşına kadar over fonksiyonunu sürdürebilir). Eğer belirli bir hastalık, diğer gelişimsel anomaliler nedeniyle çocukluk çağında zaten teşhis edilmemişse, gonadal disgenezi ile ilişkili POY, adolesan dönemde her zaman primer amenore ve puberte gelişiminin olmaması ile kendini gösterir. Konjenital hastalıklar genellikle primer amenore

ve pubertenin yokluğu ile prepubertal başlangıçlı POY'e yol açsa da, bu durum her zaman böyle olmayabilir. Genetik defektlerin hem primer hem de sekonder amenoreye neden olabileceği durumlar, anormal metabolitlerin birikimi sonucu gelişen tip 1 galaktozemi (GALK1 geni), FMR1 genindeki premutasyon ekspansiyonları ve mozaik Turner sendromu olan bazı kadınlardır.

Tekrarlanan örneklerde normal hormon seviyelerinin saptanması, POY şüphesini ortadan kaldırmaz. Ayrıca, kemoterapiye bağlı gelişen POY düzelebilir; ancak bu durumda over rezervi azalmış olur ve dolayısıyla ilerleyen dönemde erken menopoz riski önemli ölçüde artar

Turner Sendromu ve Diğer Gonadal Disgeneziler

Turner sendromu, kadınlarda en yaygın görülen cinsiyet kromozomu bozukluğu olup, X kromozomunun tam veya kısmi kaybı ya da X kromozomundaki yapısal anomaliler sonucu ortaya çıkabilir. Genellikle POY ile ilişkilidir ve kısa boy, kardiyovasküler anomaliler, otoimmün hastalıklar ve metabolik özellikler gibi geniş bir klinik spektrumla birliktelik gösterebilir. Mozaik karyotip genellikle daha hafif bir fenotiple ilişkilidir ve belirli karyotip/fenotip korelasyonları mevcuttur. Turner sendromlu kızların üçte birine kadarı spontan telarş gelişimi gösterebilirken, spontan menarş oranı %5–20 arasında değişmekte ve düzenli adet görenlerin oranı %10'un altındadır; bu oran mozaiklik varlığında daha yüksek, 45,X karyotipinde ise daha düşüktür.

Daha nadir görülen cinsiyet farklılaşma bozuklukları arasında, androjen sentezi veya gonadal gelişim bozuklukları yer almaktadır. 46,XY gonadal disgenezi (Swyer sendromu), yüksek gonadoblastoma riski taşır; bu nedenle tanı anında, çıkarılması gereken streak gonadların tespit edilmesi amacıyla pelvik MR görüntüleme yapılması zorunludur. Diğer nadir nedenler arasında Müllerian gelişim bozuklukları veya androjen etkilenme bozuklukları bulunmaktadır.

Cerrahi veya Kanser Tedavisi Sonrasında POY

Bilateral ooforektomi sonrasında ortaya çıkan over yetersizliğinin yanı sıra daha az radikal over cerrahisinde de POY gelişebilir. Ayrıca, kanser tanısı alıp, kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi nedeniyle over fonksiyonu hasar görmüş veya yok olmuş genç kadınların sayısı giderek artmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapinin riskleri, tedavi rejimi, doz ve uygulama yaşı ile değişir. Kemoterapi sırasında ve hemen sonrasında düşük östrojen üretimi ile amenore yaygın olup, 20 ile 35 yaşları arasında kanser tanısı almış olanların %70'inde geçicidir. İyileşme oranı, yaş ve tanıya bağlı olarak değişiklik gösterir. Over fonksiyonunu geri kazanan kadınların %90'ında 2 yıl içinde adet döngüsünün yeniden başlaması sağlanır, ancak genellikle azalmış bir over rezervi nedeniyle ilerleyen dönemlerde erken menopoz riski yüksektir.

Otoimmünite

Edinilmiş POY olan karyotipik olarak normal vakaların %30'u otoimmünite ile ilişkilendirilebilir. Ancak, gerçek otoimmün ooforit (seçici theca hücre tahribatı) nadirdir (vakaların yalnızca %4-5'inde görülür) ve ultrasonografide birden fazla folikül, normal veya yüksek serum inhibin B ve FSH'ye göre daha yüksek LH seviyeleri ile karakterizedir, bu durum diğer POY formlarından farklıdır. Otoimmün etiyoloji genellikle başka bir otoimmün hastalık mevcut olduğunda varsayılır.

Santral Hipogonadizm

Hipotalamo-hipofizer-over aks gelişiminde gelişimsel süreçlerin genetik bozulması veya yetişkinlikte nörohumoral düzenleyici yolların bozulması, hipofiz bezinden gonadotropinlerin GnRH uyarısı ile serbest bırakılmasını etkileyebilir ve bu da hipogonadotropik hipogonadizm durumunu oluşturur. Bu nedenle, santal hipogonadizm doğrudan hormon replasmanıyla düzeltilebilen tek kadın infertilite formudur; bu, gonadotropinler ile yapılabilir ya da GnRH ile ovülasyon indüksiyonu ile sağlanabilir. Bu nedenle, fertilite beklentisi POY'e göre çok daha iyidir. Santral hipogonadizm, organik ve fonksiyonel kategorilere ayrılır; organik form, genellikle kalıcı hipogonadizm ile karakterizedir ve bu durum konjenital veya edinilmiş olabilir. Konjenital formlar arasında, eğer anosmi ile ilişkili ise Kallmann sendromu, daha derin non-reprodüktif kusurlar varsa CHARGE sendromu ve daha geniş anterior pituiter disfonksiyon varsa kombine hipofiz hormon eksikliği düşünülür. Edinsel santral hipogonadizm nedenleri arasında parasellar tümörler, cerrahi, travma, hipofizit, radyoterapi, enfeksiyon, infiltratif veya metabolik hastalıklar, Sheehan sendromu yer almaktadır. Parasellar tümörler kraniyofarenjiomlar, Rathke kleft kistleri, hipofiz adenomları, gliomlar, germinomlar ve meningiomları içerir; hipotalamo-hipofiz bölgesinde kompresyon ve tahribata yol açarak gonadotropin salınımını bozabilen yer kaplayan lezyonlardır. Yetişkinlerde, prolaktinomalar en sık görülen hipofiz adenomları olup GnRH salgısını inhibe ederek veya kitle etkisiyle doğrudan hipofiz gonadotrop hücrelerin fonksiyonunu bozabilirler.

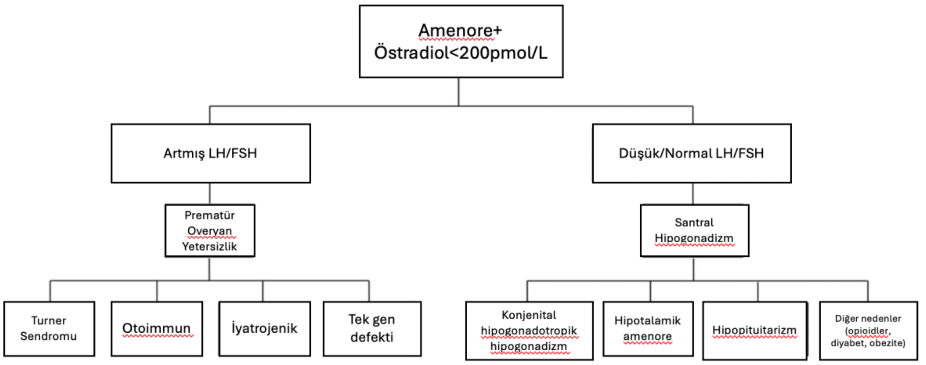
Hipotalamik Amenore

Herhangi bir akut hastalık, cerrahi, yanıklar, miyokard enfarktüsü, inme ve septik şok gibi durumlarda, hipotalamo-hipofizer-over aksın baskılandığı gözlemlenmiştir. Stres, herhangi bir kronik hastalıkta olduğu gibi, uzun süreli hale geldiğinde GnRH ile uyarılan gonadotropin salgısının baskılanması kalıcı hale gelir. Kadınlarda, bu tür fonksiyonel santral hipogonadizm en sık, kısıtlı beslenme alımı ve/veya aşırı egzersiz nedeniyle düşük yağ kütlesi ve hipoleptinemi gibi rölatif enerji eksikliği durumlarından kaynaklanabilir.

Hiperprolaktinemi

Hipoleptinemi gibi, hiperprolaktinemi de hipotalamo-hipofizer-over aksı, infundibüler çekirdekten kisspeptin salgısını inhibe ederek baskılar. Yükselmiş serum prolaktin düzeyleri, fizyolojik (örneğin stres, hastalık, uykusuzluk veya emzirme), patofizyolojik (prolaktinoma gibi) veya iatrojenik nedenlerden (yani dopamin antagonisti ilaçlar) kaynaklanabilir. Dopamin prolaktin salgısını negatif olarak düzenlerken, serotonin uyarıcı bir role sahiptir. Bu nedenle, hem dopamin-antagonisti antipsikotik ilaçlar hem de serotonerjik antidepresanlar prolaktin düzeylerini yükseltebilir ve hipogonadizmi indükleyebilir.

Kadın Hipogonadizmi



Şekil 14.1. Hipogonadizm nedenleri. Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) ölçümleri, primer ve santral nedenleri ayırt eder; en yaygın nedenler yukarıda belirtilmiştir (C.N. Jayasena, K. et al, Clin Endocrinol (Oxf) 101:5: 2024 409-442)

14.4 Klinik Bulgular

Hipogonadizmin klinik belirtileri, başlangıç yaşına, hipogonadizmin tipine ve şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kapsamlı bir öykü alınması ve fizik muayene yapılması gerekmektedir. Yakın zamanda hipotalamik amenoreye yol açabilecek stres, kilo kaybı, diyet ve egzersiz değişiklikleri hikâyesi araştırılmalıdır. Amenoreye yol açabilecek ilaç kullanım hikâyesi alınmalıdır. Başağrısı, görme alanı defekti, halsizlik veya poliüri ve polidipsi gibi diğer hipotalamik ve hipofizer hastalıkların bulguları araştırılmalıdır. Ateş basması, vajinal kuruluk, uyku bozukluğu, libido azalması gibi östrojen yetmezliği bulguları sorgulanmalıdır. Galaktore, hirsutizm, akne, düzensiz menstrüasyon, aşırı kanama, dilatasyon, küretaj, endometriozis veya endometriyal kalınlaşmaya yol açacak enfeksiyon durumları kontrol edilmelidir.

Puberte öncesi hipogonadizmi kadınlarda en sık görülen klinik bulgu, puberte başlangıcının gecikmesi veya primer amenoredir. Fizik muayene; puberte bulgularının tespiti ile başlamalıdır (boy, ağırlık, vücut kütle indeksi, kol boyu. büyüme hızının tespiti gibi). Meme gelişimi Tanner evrelemesine göre yapılmalıdır. Genital muayenede; klitoral büyüklük, pubertal kıllanma, himen yapısı, vajina derinliği, serviks, uterus ve overlerin durumu incelenmelidir. Vajinal tuşe yapılamaz ise rektal tuşe ile ya da pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Hirsutizm, akne, stria, pigmentasyon artışı, vitiligo araştırılmalıdır. POY genellikle over agenezi, kromozomal anormallikler ve over steroid üretiminde defektler gibi gibi gelişimsel bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda primer hipogonadizmin en yaygın genetik nedeni Turner sendromudur. Bu kromozomal anormallik, kadın gelişimini etkiler. Turner sendromunun en yaygın özelliği kısa boydur. Turner sendromunun klasik bulguları (düşük saç çizgisi, yele boyun, meme uçlarının birbirinden uzak yerleşimi gibi) not edilmelidir. Aort koarktasyonu riski nedneiyle kan basıncı her iki koldan ölçülmelidir. Başlangıçta overler normal bir şekilde gelişir, ancak genellikle oositlerin erken ölümü meydana gelir ve çoğu over dokusu doğumdan önce dejenerasyona uğrar. Turner sendromlu çoğu kadın infertildir ve hormon replasman tedavisi olmadan puberteye girmezler. Ancak, Turner sendromlu bazı kadınlar genç yetişkinlik dönemine kadar normal over fonksiyonlarını sürdürebilirler. Primer

hipogonadizmin diğer nedenleri arasında radyasyon, kemoterapi ve otoimmün hastalıklar yer almaktadır.

Puberte sonrası hipogonadizm geliştiğinde görülen belirtiler, oligomenore, amenore veya adet düzensizliği; libido azalması ve vajinal kuruluk gibi cinsel fonksiyon bozuklukları; yetersiz ovulasyon veya anovulasyon nedeniyle infertilite, sıcak basmaları ve aşırı terleme gibi vazomotor semptomlar; depresyon, anksiyete ve enerji kaybı gibi psikolojik belirtiler; östrojen eksikliğine bağlı osteopeni veya osteoporoz gelişimidir.

Puberte sonrası hipogonadizmi bulunan kadınlarda ise en yaygın klinik bulgu sekonder amenore olup, bu durum genellikle geri dönüşümlü fonksiyonel hipotalamik disfonksiyonun sonucudur. Fonksiyonel hipotalamik amenore, aşırı egzersiz, beslenme yetersizlikleri ve psikolojik stres gibi faktörler tarafından tetiklenebilen yaygın bir infertilite etiyolojisidir. Fonksiyonel hipotalamik amenorenin tipik bulguları arasında 6 ay veya daha uzun süren amenore, düşükten normale kadar değişen gonadotropin seviyeleri ve düşük serum östrojen seviyeleri yer almaktadır.

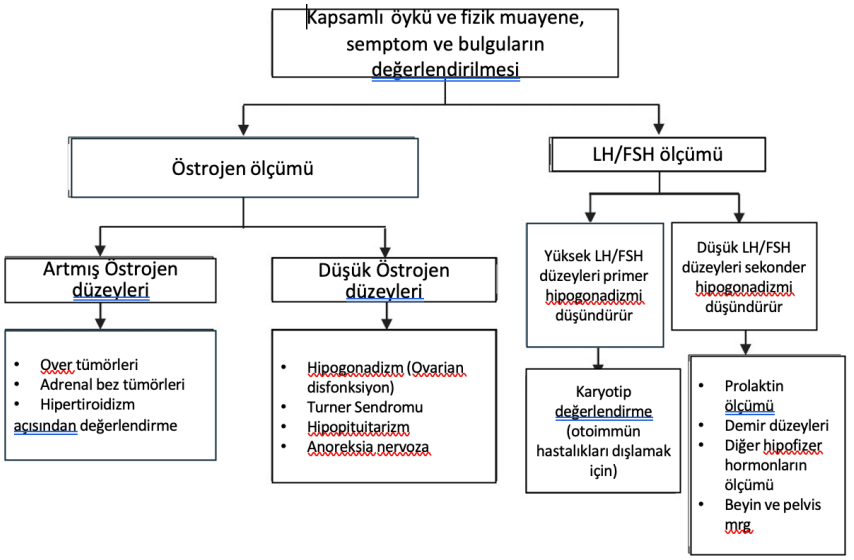
Kadınlarda sekonder hipogonadizm, hipotalamo-hipofizer-over aksta bir fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Hipogonadotropik hipogonadizmin yaygın nedenleri arasında anoreksiya nervoza, ilaçlar (örneğin, glukokortikoidler ve opioidler), anabolik steroidlerin kesilmesi, beslenme yetersizlikleri, radyasyon, hızlı ve önemli kilo kaybı (bariyatrik cerrahiden sonra olduğu gibi), travma ve tümörler bulunmaktadır.

14.5 Laboratuvar

Kadın hipogonadizmi tanısında, hormonal ve genetik testler ile görüntüleme yöntemleri önemli rol oynar. Sekonder amenorenin en önemli sebebi gebeliktir. Bu nedenle tanı için ilk basamak hCG tayinidir. Geblik dışlandıktan sonra önce progestin testi (medroksipro gesteron asetat 10 mg 10 gün) yapılmalıdır. Çekilme kanaması olursa dış genital organ anomalisi yoktur. Kanama olmaz ise östrojen ve progestin verilmelidir. Bu tedavi sonlandırıldığı halde menstrual kanama olmaz ise endometriyal kalınlaşma düşünülmelidir. Artmış LH ve FSH düzeyleri, POY ile uyumludur. Santral hipogonadizm düşük LH ve FSH seviyeleri ile karakterizedir ve hipotalamik veya hipofiz disfonksiyonunu gösterir (Şekil 2). Semptomlara dayalı ek laboratuvar testleri de gerekebilir; bunlar arasında serum demir ve prolaktin düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve kromozomal anormallikleri değerlendirmek için karyotipleme yer alır. Otoimmün hastalıkları dışlamak amacıyla, normal karyotipe sahip ve yüksek gonadotropin seviyeleri olan kadınlarda anti-overian antikor bakılmalıdır. Ayrıca, akne, hirsutizm ve/veya amenore veya düzensiz adet gören postpubertal kadınlarda total ve serbest testosteron ile 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonları ölçülmelidir. Santral hipogonadizm tanısı alan hastalarda hipotalamik-hipofizer bölgenin MR görüntülemesi yapılmalıdır. Over anormalliklerini değerlendirmek için pelvik ultrasonografi ve/veya MR görüntüleme gerekebilir.

Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olan olgularda, özellikle androjen duyarsızlığı veya ovotestiküler CGB gibi durumlarda, pelvik anatomiyi detaylı bir şekilde değerlendirmek için pelvik MR görüntüleme sıklıkla kullanılır.

Kadın Hipogonadizmi



Şekil 14.2. Kadın hipogonadizm tanısı (A. Richard-Eaglin, Male and Female Hypogonadism, Nurs Clin North Am 53(3) (2018) 395-405)

14.6 Genetik

POY

Son çalışmalar POY'un genetik nedeninin heterojen olduğunu düşündürmektedir. Tüm ekzom veya tüm genom dizileme yöntemleri, hastaların yaklaşık %30 ila %35'inde POY'nin nedenini belirleyebilir. Ek olarak, yeni genetik nedenler tanımlanmaya devam etmektedir,

POY' a neden olan en önemli genetik nedenler:

X Kromozomu Bozuklukları

Turner Sendromu

Embriyogenez sırasında oositlerin korunması için iki sağlam X kromozomu gereklidir ve cinsiyet kromozomundaki herhangi bir kayıp veya değişiklik, folikül kaybının hızlanmasına neden olur. Turner Sendromu, X kromozomunun tam veya kısmi kaybı ya da X kromozomunun yapısal anormallikleri ile karakterizedir. Genellikle POY ile ilişkilidir. Turner sendromlu hastaların yarısından azı yalnızca 45,X karyotipine sahiptir. Hastaların çoğu aslında mozaik karyotip taşır, örneğin 45,X/46,XX gibi. Bu hastalar Turner sendromunun farklı derecelerde belirtilerini gösterebilir

Diğer X kromozomu delesyonları/translokasyonları: Turner sendromuna neden olan X monozomisi ve X kromozomunun kısa kolundaki delesyonlara ek olarak, X kromozomu

delesyonları, inversiyonları ve duplikasyonları ve dengeli X kromozomu-otozom translokasyonları da POY'ın yaygın nedenleridir. X kromozomunun kısa kolundaki (Xp) terminal delesyonlar klasik Turner sendromu belirtilerine yol açarken, Xp veya uzun kol (Xq) üzerindeki diğer delesyonlar değişen derecelerde POY'a neden olmaktadır. Bu durum folikülogenezde rol oynayan çoğu genin X kromozomunun uzun kolunda bulunduğunu düşündürmektedir. X kromozomunun sentromerine yakın bölgelerinde meydana gelen delesyonlar, ergenlik gelişimini de bozan daha şiddetli fenotiplere yol açarken distal bölgelerde meydana gelen delesyonlar daha çok POY ve infertilite ile kendini gösterir. X kromozomunun uzun kolundaki distal mutasyonlara bir örnek, **FMR1 geni** (Frajil X geni) mutasyonudur. Etkilenen kadınların FMR1 geninin 5′ untranslated bölgesinde normalde 45'ten az olması gereken CCG üçlü tekrarları 50-200 arası veya 200'den fazladır. 200'ün üzerindeki tekrarlar tam mutasyona dönüşerek Fragile X sendromuna ve zeka geriliğine yol açabilir, bu durum erkek çocuklarda daha şiddetli olur. 30 yaşın altındaki spontan POY vakalarında FMR1 geni taraması önerilmektedir. Ayrıca, genetik mitokondriyal miyopatiler de POY'a neden olabilir.

Mixed Gonadal Disgenezi**:** En yaygın tür Turner sendromu ile ilişkilendirilen 45,X/46,XY mozaik paternidir. Bu hastalarda bazen işlevsel testis dokusu bulunabilir ve genital belirsizlik farklı derecelerde olabilir. Eğer disgenetik bir gonad Y kromozomu veya Y kromozomunun bir parçasını içeriyorsa, gelecekte gonadal malignite gelişme riski %10 ila %30 arasındadır. SRY geninde bir mutasyon bulunması halinde bu risk daha da artar.

Somatik Kromozamal defektler:

Galaktozemi: Galaktozemi hastası kadınlarda POY yaygındır. Bu durum, erken metabolik kontrol sağlanarak önlenemediği için, temel nedenin galaktoz metabolitlerinin toksik etkileri olduğu düşünülmektedir. Hatta galaktoz metabolizmasındaki hafif bozukluklar bile yumurtalık fonksiyonunu etkileyebilir.

Otozomal resesif genler POY'a katkıda bulunabilir ancak oldukça nadirdir. **FSH reseptör mutasyonları** POY hastalarında tanımlanmıştır. Bu bireyler, seksüel infantilizmden normal gelişim gösterdikten sonra POY'ne kadar değişen bir fenotipe sahip olabilirler

LH reseptör inaktivasyonu, normal ergenlik gelişimi olan ancak amenore görülen hastalarda tanımlanmıştır, ancak oldukça nadirdir.

Steroidogenezde rol oynayan gen mutasyonları da POY ile ilişkilendirilmiştir. Bu enzimler arasında **CYP17α ve aromataz** bulunmaktadır. **CYP17α mutasyonlarına** sahip hastalar **46, XX** veya **46, XY** karyotipine sahip olabilirler. Fenotipleri benzerdir, ancak **46, XY bireylerde** müllerian yapılar bulunmaz çünkü testislerinden **AMH** üretilir. **Aromataz eksikliği** olan bireylerde ise cinsel belirsizlik ve **klitoromegali** görülebilir.

Diğer Nadir Sendromik Defektler

FOXL2 gen mutasyonları: Blefarofimozis/Pitoz/Epikantus İnversus Sendromu (BPES) ile ilişkilidir. BPES tip I POY'a neden olur. Ayrıca, FOXL2 mutasyonları izole POY vakalarında da tanımlanmıştır.

Ataksi telenjiektazi: Dengesiz yürüyüş, ilerleyici motor dejenerasyon, telenjiektaziler ve germ hücre yetmezliği ile karakterizedir. Hastalık, genetik hasara hücresel yanıt veren bir protein kinaz olan ataksi telanjiektazi gen mutasyonlarından kaynaklanır.

Bloom sendromu (BLM): Büyüme geriliği, kanser gelişimine yatkınlık, kromozomal instabilite ve POY ile karakterizedir. Bloom sendromu, 15. kromozomda bulunan RecQ protein-benzeri-3 mutasyonlarından kaynaklanır. Bu gen, genetik hasara karşı hücresel yanıtta rol oynayan bir DNA helikazıdır

Perrault sendromu: Sensörinöral işitme kaybı, çeşitli nörolojik semptomlar, POY'liğine bağlı primer amenore ile karakterizedir.

Hipotalamik Amenore

GnRH eksikliği ile ilişkili çeşitli genetik bozukluklar tanımlanmıştır. GnRH eksikliğinin en iyi karakterize edilmiş formu, Kallmann sendromudur ve bu sendrom Kal-1 geni ile birlikte birçok başka geni de içerir. Kal-1 geni, olfaktör plakoddan hipotalamusa göç eden GnRH ve olfaktör nöronlarının hareketinde rol oynayan anosmin adlı bir adezyon molekülünü kodlar. Kal-1 geni, X kromozomunun kısa kolunda (Xp) yer almaktadır. Kallmann sendromu vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkar, ancak hastalık ailesel bir model de gösterebilir. Çoğunlukla X'e bağlı resesif kalıtım yoluyla aktarılır. Daha nadir olarak otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtım paternleri de bildirilmiştir. Kal-1 geninde mutasyonlar bulunduğunda, hastalığa anosmi ve daha nadiren orta hat yüz defektleri, böbrek anomalileri ve nörolojik yetersizlikler eşlik edebilir. Bu hastalık her iki cinsi de etkileyebilir, ancak X'e bağlı kalıtım nedeniyle erkeklerde daha sık görülür. Kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizm gelişmesine rağmen Kal-1 geninde spesifik mutasyonlar tespit edilmemiştir, bu da hastalığa neden olan başka genetik mutasyonların da olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1) genindeki heterozigot mutasyonların Kallmann sendromu vakalarında görüldüğü belirlenmiştir. FGFR1 (Kal-2 geni) ve Kal-1, gelişim sırasında aynı bölgelerde eksprese edilir ve birlikte işlev gördükleri düşünülmektedir. Bu hastalarda Kiss-1 türevli peptid reseptörü (GPR54) mutasyonları da tanımlanmıştır. GPR54'ün, GnRH üretimi veya fonksiyonu yoluyla gonadotropin üretimini nasıl düzenleyebileceğine dair çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Çeşitli çalışmalar, Kallmann sendromuna sahip olduğu düşünülen kadınların eksojen GnRH uygulanmasına farklı tepkiler verdiğini göstermiştir. Bu durum, GnRH reseptöründe bir kusur olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, GnRH reseptör mutasyonları hem erkeklerde hem de kadınlarda tespit edilmiştir ve otozomal resesif kalıtım yoluyla aktarılmaktadır.

Hipofizer Amenore

Hipofizer amenoreli kadınlarda nadir genetik kusurlar tanımlanmıştır.

FSHβ geni mutasyonları, otozomal resesif kalıtım gösterir. Düşük serum FSH, östradiol seviyeleri ve yüksek plazma LH seviyeleri ile karakterizedir. Klinik bulgular arasında sekonder seks karakterlerinin minimal gelişimi ve primer amenore bulunur.

Kombine hormon eksiklikleri de tanımlanmıştır. Prop-1ve Pit-1 gen mutasyonları, hipofiz transkripsiyon faktörünü etkileyerek gonadotropinler, TSH, PRL ve GH eksikliğine yol açar.

Bu hastalarda büyüme geriliği, hipotiroidizm ve gecikmiş ergenlik görülür ve bunlara amenore de eşlik eder.

14.7 Tedavi

Kadın hipogonadizminin tedavisi etyolojik nedenlere göre planlanmalı ve yönetilmelidir. 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. Hipogonadizm tedavisindeki temel hedefler pubertenin indüksiyonu ile sekonder seks karakterlerinin gelişimi, fertilitenin sağlanması, cinsel ve ruhsal sağlığın desteklenmesi, yeterli hormon replasman tedavisi ile kardiyovasküler ve metabolik sistem yanında kemik sağlığının da korunmasıdır.

Hipogonadizm tanısı ve eşlik edebilecek subfertilite/infertilite ve ilişkili komorbiditeler hakkında bilgi edinmek; hastalarda genellikle üzüntü, şok, kaygı, düşük benlik saygısı, depresyon ve cinsellik üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Bu süreçte birey, ebeveynler ve sağlık ekibi arasında açık diyalog ve ortak karar verme süreci hayati öneme sahiptir. Bu tedavinin postmenopozal dönemdeki replasman tedavisiyle aynı olmadığı, eksik olanı yerine koyma tedavisi olduğu, hormon tedavisi yapılmadığında kemik, kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği hastalara detaylıca anlatılmalıdır.

14.7.1 Pubertenin İndüksiyonu

Östrojen Replasman Tedavisi

Pubertenin zamanında başlatılması esastır. Östrojen tedavisinin en önemli hedefi, ergenlik sürecini taklit ederek meme gelişimi ve uterus büyümesini sağlamaktır. Transdermal östradiol (E2), replasman tedavisi için ilk tercihdir. Düşük doz transdermal östradiol ile başlanır. Transdermal E2 , matriks patchlerin (0.014–0.025 mg/24 saat) dörtte bir veya sekizde birine bölünerek 3-7 mcg/gün şeklinde uygulanabilir. Doz, yaklaşık her 6 ayda bir artırılarak 2-3 yıl içinde yetişkin replasman dozuna ulaşılır. Büyüme sırasında yüksek östrojen dozlarından kaçınılmalıdır. Yüksek dozda östrojen kullanımı epifizlerin erken kapanmasına ve yetersiz meme gelişimine (belirgin meme uçları ile az meme dokusu) neden olabilir. Cilt tahrişi veya yama kullanımına karşı toleranssızlık durumunda, oral östradiol kullanılabilir. Oral mikronize **17β-östradiol** tercih edilir ve kilo bazlı (ilk yıl 5 mcg/kg/gün, ikinci yıl 7.5 mcg/kg/gün) veya sabit dozlar (ilk yıl 0.20 mg/gün, ikinci yıl 0.4-0.5 mg/gün) şeklinde reçete edilebilir. Ayrıca östradiol replasman dozu hedef serum estradiol düzeylerine göre de ayarlanabilir. Transdermal E2 ve oral **17β-östradiolün serum düzeyleri biyokimyasal olarak ölçülebilir**. Transdermal E2 karaciğerden ilk geçiş metabolizmasına uğramaz böylece pıhtılaşma faktörleri üzerinde olumsuz etkilere neden olmaz. Östrojenler, pıhtılaşma proteinlerinin üretimini artırarak tromboz riskini arttırabilirler. Östrojen tedavisi başlanacak kişilerde kişisel ve aile öyküsünde venöz tromboembolik olay (VTE) mevcudiyeti sorgulanmalıdır. Trombofilisi olan bireylerde, VTE riskini azaltmak için puberte indüksiyonu ve hormon replasman tedavisinde **transdermal E2** tercih edilmelidir. Transdermal E2 normal fizyolojiyi tam olarak taklit edememekle birlikte kanda daha sabit ve daha fizyolojik bir estradiol düzeyi sağlar, biyoyaralanımı yüksek ancak daha pahalıdır. Transdermal E2 yamalar her gece takılır, her

sabah çıkarılır. Hasta adapte olduktan 2-4 hafta sonra sabah E2 düzeyi bakılarak doz ayarlanır. Oral estradiolün dezavantajları; kanda pik ve düşük düzeyleri vardır, normal fizyolojiyi taklit edemez. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar, koagulasyon faktörleri ve serum growth hormon (GH) -IGF bağlayıcı proteinlerini etkiler, VTE riski yüksektir ve bioyararlanımı düşüktür. Transdermal E2 ile oral E2'yi karşılaştıran uzun dönemli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır. At kaynaklı konjuge östrojen içeren preparatlar artık puberte indüksiyonu veya idame tedavisi için önerilmemektedir. Çoğu oral kontraseptif, puberte indüksiyonu için uygun olmayan yüksek dozda **etinil östradiol** içerir ve bu nedenle puberte indüksiyonu için önerilmez.

Tablo 14.2. Östrojen tedavisinde transdermal yama seçenekleri

İsim	mg/24 saat	Kullanım/ hafta
Climara	3.9 mg/12.5 cm2, 7.8 mg/25 cm2	2
Estraderm	0.05, 0.1	2

Tablo 14.3. Östrojen tedavisinde kullanılan oral tablet

Ürün	İsim	Standard doz
Estradiol acetat	Estrofem	2 mg

Tablo 14.4. Östrojen tedavisi için oral ve transdermal dışı diğer seçenekler

İsim	Tip	mg/24 saat	kullanım
Estriol	Krem	1 mg/ paket	1 /g
Vagifem	Vaginal tb	25 mcg	
Estreva	Gel	%0.1	1/g

Progesteron Eklenmesi

Yaklaşık 18-24 aylık östrojen tedavisinden sonra, tedaviye **progesteron** eklenmesi düşünülebilir. Uterusu olan bireylerde, endometrial hiperplazi riskini azaltmak için progesteron başlanmalıdır. Eğer ara kanama olursa, progesteron daha erken başlanabilir. Bazı klinisyenler, pelvik ultrason incelemeleri yaparak uterus olgunlaştığında ve endometriyum kalınlaştığında progesteron tedavisine başlamayı önermektedir. Uterusu olmayan bireylerde genellikle progesteron gerekli değildir. Progestinler, potensleri açısından farklılık gösterir ve transdermal, subkutan, intramuskuler, intrauterin, oral veya vaginal yolla uygulanabilir. Sentetik progesteronlar, tüm kombine HRT ve tüm kombine oral kontraseptif (KOK) ürünlerinde kullanılır. Bununla birlikte, didrogesteron, progesteronun bir stereoizomeri olup yapısal olarak neredeyse aynıdır. Medroksiprogesteron asetat (MPA) ve noretisteron daha güçlü endometriyal koruma sağlar, ancak aynı zamanda protrombotiktir. Bu nedenle, ilk basamak tedavi olarak mikronize progesteron, didrogesteron veya levonorgestrel rahim içi progesterone uygulama sistemi daha çok önerilmektedir.

14.7.2 Hormon Replasman Tedavisi (HRT) Rejimleri

Siklik Hormon Replasman Tedavisi (sHRT)

Siklik oral veya transdermal östrojen/progestin uygulaması, aylık vajinal çekilme kanamasını sağlar. Bu rejimde, transdermal E2 (0.05–0.1 mg) veya oral 17β-östradiol (2 mg) ile yaklaşık 2 hafta boyunca tek başına östrojen verilmesi, sonraki 7-10 gün boyunca östrojene ek olarak oral **MPA** (10 mg) veya oral mikronize **progesteron** (100-200 mg) eklenmesi ile sağlanır. Östrojen ve progesteronun 4-7 gün boyunca kesilmesi sonrası genellikle çekilme kanaması olur. Bu program, aylık adet döngüsünü sağlamak ve endometrial hiperplazi riskini azaltmak için aylık olarak tekrarlanabilir. Bu yöntem, endometriyal koruma için gereken 12-14 günlük süre dışında progesteron maruziyetini en aza indirir.

Sürekli Hormon Replasman Tedavisi (cHRT)

Sürekli hormon replasman tedavisi **100 mcg transdermal E2** ve aylık 12 gün boyunca **10 mg oral MPA** veya **oral mikronize progesteron** (100-200 mg) kullanımını içerir. Oral kontraseptifler, yalnızca ergenlik tamamlandıktan sonra kullanılmalıdır çünkü puberte indüksiyonu için östrojen dozu aşırı yüksektir. Bazı bireyler için, sürekli transdermal E2 ile birlikte **levonorgestrel içeren rahim içi araç (RİA)** kullanımı optimal olabilir. Alternatif olarak, östradiol ve progesteron ayrı ayrı da verilebilir; bu yaklaşım, östradiol dozlarının kişiye özel ayarlanmasına ve farklı progesteron seçeneklerine olanak tanır. cHRT sürekli ince bir endometriyum tabakası sağlamayı amaçlar.

Düşük dozlu vajinal östrojen preparatları, sistemik HRT'ye rağmen genitoüriner semptomlar yaşayan kadınlara semptomlarını kontrol etmeye yetecek dozlarda reçete edilmelidir. Tüm vajinal östrojen preparatlarının (pesserler, kremler ve yavaş salınımlı vajinal halkalar) bu bağlamda etkili olduğu gösterilmiştir ve düşük dozlu vajinal östrojen preparatları önemli sistemik emilime veya endometriyal hiperplaziye neden olmadığından ek progesteron verme gereksinimi yoktur.

Tablo 14.5. Östrojen ve progesteron dozları

Düşük günlük östrojen dozları	Endometrium etkinliği açısından en düşük progesteron dozları
Konjuge Östrojen: 0.3 & 0.45 mg	Medroksiprogesteron asetat (MPA): 1.5 mg
Oral mikronize: 0.5 mg	Noretindron asetat (NETA): 0.1 mg
Transdermal:14-37.5 mikrogram	Drospirenone: 0.5 mg
Climara 3.9mg/12.5cm2 (50 mcg) Climara fort 7.8mg/25 cm2 (100 mcg)	Mikronize P: 100 mg

Tablo 14.6. 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

Tablo 14.6. Reçete seçenekleri

Östrojen Progesteron Tedavisi (EPT)	CC-EPT CS-EPT	E+P (kombinasyon) patch	

Hormon Replasman Tedavisinin Monitörizasyonu

HRT' nin yeterliliğini değerlendirmek için semptom ve genel iyi olma halinin klinik olarak değerlendirilmesi, serum estradiol konsantrasyonları ve DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) ile kemik yoğunluğu ölçümü yapılabilir. cHRT kullanımı sırasında çekilme kanamasının olmaması, yetersiz doz, azalmış emilim veya tedaviye uyumsuzluktan kaynaklanabilir. Bu durumu netleştirmek için daha ayrıntılı sorgulama, serum estradiol seviyelerinin ölçümü ve endometriyal kalınlığın sonografik ölçümü yapılabilir. Bazı uzmanlar, makul bir seviyeye ulaşıldığından emin olmak için yıllık rutin serum estradiol ölçümünü önermektedir. Gerekirse, tedaviye ekstra estradiol eklenebilir, ancak bu durumda endometriyal hiperplaziyi önlemek için progesteron dozunun yeterli olması gerekir. Uluslararası Turner Sendromu Derneği'nin kılavuzunda istenen hedef estradiol değeri 350–500 pmol/L'dir. Bununla birlikte, etkinlik ve güvenlik sonuçları açısından serum estradiol testinin yapılıp yapılmamasının daha iyi olup olmadığı konusunda hâlâ yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sentetik progesteronlar, progesteron testleriyle tespit edilemez, bu nedenle tedaviyi yönlendirmek amacıyla ölçüm genellikle mümkün değildir; yalnızca mikronize progesteron kullananlarda tedaviye uyumu kontrol etmek amacıyla ölçüm yapılabilir. Aynı şekilde, genellikle KOK'lar tarafından baskılanan ancak siklik hormon replasman tedavisi ile genellikle baskılanmayan FSH konsantrasyonlarını kontrol etmek de faydalı değildir**.** Etinil estradiol (EE) bazlı KOK'lar da biyokimyasal olarak ölçülemez. 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 takvimi tutmalıdır. Bir adet döneminin ertelenmesi halinde gebelik testi yaptırmalıdırlar. Pozitifse östrojen ve progestin tedavisini durdurmalıdırlar. Östrojen tedavisi bu hastalarda ovulasyonu engellemez ve teorik olarak LH seviyesini düşürmesi ve erken luteinizasyonu engellemesi ile gebelik olasılığını artırabileceği unutulmamalıdır.

HRT Kullanılırken Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

HRT ve meme kanseri: Geçirilmiş meme kanseri öyküsü olmayanlar için, HRT'nin meme kanseri riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Geçirilmiş meme kanseri öyküsü, sistemik HRT için en önemli kontrendikasyondur. Östrojen reseptörü (ER) pozitif kanseri olan kadınlarda HRT ile meme kanseri nüks riski özellikle yüksektir. ER-negatif meme kanseri olan kadınlarda da HRT ile artmış nüks riski vardır.

HRT ve Kardiyovasküler Hastalık: Tedavi edilmeyen POY ve erken menopoz, artmış kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski ile ilişkilidir. Bu hastalıklardan korumak için de hipogonadizmi olan kadınlara HRT önerilmelidir.

HRT ve Migren: Migren, hipogonadizmi olan kadınlarda HRT kullanımı için bir kontrendikasyon değildir. Östrojenlerle aşırı ya da yetersiz replasman ve estradiol seviyelerindeki

dalgalanmalar migreni tetikleyebilir. Aura ile birlikte migreni olan hipogonadizmli kadınlarda, transdermal E2 bazlı HRT rejimi daha güvenlidir. Uygun estradiol seviyelerinin sağlanması migren açısından da faydalı olabilir.

HRT ve Jinekolojik Hastalıklar: Endometriozis ve miyomlar hormon duyarlıdır, her ikisi de hipogonadizmli kadınlarda HRT kullanımı için bir kontrendikasyon değildir. Rahmi olmayan endometriozisli kadınlarda bile, başlangıçta kombine HRT önerilir. Tercihen sürekli bir rejimde verilebilir çünkü tek başına östrojen kullanımı nüks riskini artırabilir ve olası malign niteye dönüşümüne yol açabilir.

HRT ve Obezite: Daha düşük VTE riski nedeniyle Transdermal E2 kullanımı ve yine VTE riski ve metabolik parametreler üzerinde daha az etkisi olan progesteronlardan transdermal, mikronize progesteron, didrogesteron veya intrauterin levonorgestrel tercih edilerek HRT verilebilir.

HRT ve Meningioma: Meningioma tedavisi görmüş veya takipte olan hastalarda HRT kullanımı öncesinde Nöro-onkoloji ekibi ile görüşülmelidir. Arşivlenmiş doku; Östrojen Reseptörü ve PR Progesteron Reseptörü için immün boyama ile değerlendirilmelidir. Tümörleri PR pozitif olan hastaların HRT rejimlerinde sistemik progestojen yerine intrauterin progesteron tercih edilebilir.

Özel Durumlarda HRT Kullanımı

Turner Sendromu: Turner sendromlu kadınlarda HRT bireysel olarak ele alınmalıdır. Bu hasta grubunda konjenital kardiyovasküler ve renal anomaliler, genç yaştan itibaren hipertansiyon, aortopati, karaciğer disfonksiyonu riski, otoimmün hastalığa yatkınlık, metabolik disfonksiyon, bozulmuş kemik sağlığı gibi sebeplerle ölüm oranı artmıştır. Ayrıca hastalığın genetik ve klinik spektrumu da geniştir. Tüm bu değişkenler hasta özelinde değerlendirilerek hormon replasman tedavisi planlanmalıdır. Turner sendromlu kadınlarda ergenlikte uterus büyümesinin sağlanması ve yetişkinlikte kemik sağlığının optimize edilmesi için serum estradiol konsantrasyonlarının 350-500 pmol/L hedef aralığına ulaşılması önerilmektedir. TS'li kadınlarda testosteron ve diğer androjenlerin seviyeleri düşüktür, ancak TS'de androjen eklenmesinin etkileri ile ilgili henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 14.7. Östrojen- progesteron tedavisinde oral tablet seçenekleri

	Estrogen	Progestin	Doz
Kliogest	17b-E2	NETA 1 mg	1/g
Angeliq	17b-E2 1 mg	Drosperinone 0.5 mg	1/g
Trisequens	E2 2mg	NETA 1 mg	1/g
Climen	17b- E2 2 mg	Cyproteron 1 mg	1/g
Divina	E2 2 mg	MPA 10 mg	1/g
Cycloprogynova	E2 2 MG	Norgestrel 0.5 mg	1/g

Hipotalamik Amenore: Genellikle yağ kütlesi, leptin ve Kisspeptin düzeyleri azalmıştır. Bu durum, GnRH salgısını geçici olarak baskılayabilir ve amenoreye neden olabilir. Bu hastalarla vücut yağ oranlarının üreme sağlığı üzerindeki olası etkileri hakkında konuşmak faydalı olabilir. Egzersizin azaltılması, ağırlıkta mütevazı ve kademeli artışların sağlanması amenoreyi geri döndürebilir. Hipnoterapi ve bilişsel davranışçı terapi ile hastaların çoğunda menstruasyonlar düzene girmiştir. Hipotalamik amenorede 6-12 aydan daha uzun süreli amenorelerde HRT mutlaka başlanmalıdır.

Steroidogenez bozuklukları VE XY **Cinsiyet Gelişim Farklılığı:** Bu hasta grubundaki ergenler genellikle östrojen tedavisine ihtiyaç duyar. POR, STAR, CYP11A1, CYP17A1 **POR,** varyantları olan bireyler ile gonadal disgenezili bireyler cinsiyet steroidleri sentezleyemezler. Bu nedenle, puberte indüksiyonu için östradiol tedavisi gereklidir. Uterus varlığında progesteron tedavisi eklenmelidir. Steroidogenezi etkileyen bozuklukları olan bireyler, glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi gerekip gerekmediğini belirlemek için ileri değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

46,XY gonadal disgenez veya Y kromozomu içeren mozaik Turner sendromu: Bu grup bireylerde gonad kanseri riski yüksektir. Y kromozomu varlığında, in situ neoplastik değişiklikler, gonadoblastom veya disgerminom riski nedeniyle gonadektomi gereklidir. **46, XY DSD** olan hastalarda gonadektomi zamanlaması bireyselleştirilmelidir. **Tam androjen duyarsızlığı** olan hastalarda, gonad kanseri riski daha düşüktür ve spontan puberte meme gelişimine izin vermek için gonadlar yerinde bırakılabilir. Meme gelişimi tamamlandıktan sonra bireylerde gonad neoplazi riskini göz önünde bulundurmalı ve gonadektomi yapılması düşünmelidir. Gonadektomi sonrası, östrojen idame tedavisi gereklidir. Bazı durumlarda, cinsel işlevi sağlamak için **vajinoplasti** ve/veya **vajinal dilatasyon** gerekebilir.

14.7.3 Fertilite Tedavisi

Fonksiyonel Hipogonadizmi Olan Anovulatuar Kadınlar İçin Tedavi

Anovulatuar ancak bir miktar foliküler aktivite ve endojen östrojen üretimi olan fonksiyonel hipogonadizmli kadınlarda (konjenital hipogonadotropik hipogonadizm veya hipopitüitarizmli kadınlar hariç) klomifen veya letrozol ile ovülasyon indüksiyonu önerilebilir. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu için pulsatil GnRH da kullanılabilir ancak çok maliyetli, ulaşım zor ve bu konuda tecrübe de azdır. Pulsatil GnRH yerine FSH tedavisini takiben ovulasyon için hCG veya LH tedavisi ile ovulasyon indüksiyonu yapılabilir. Bu tedavi konjenital hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda da uygulanabilir. İnfertilite çok sebepli olduğunda veya tekrarlayan ovulasyon indüksiyonu başarısızlığında invitro fertilizasyon tedavisi önerilir.

Ayrıca rekombinant leptin ve kisspeptin analogları, hipotalamik amenoreli kadınlarda doğurganlığı sağlamak için potansiyel yeni tedaviler olarak araştırılmaktadır

Santral Hipogonadizm İçin Tedavi

Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm (KHH)'li ve şiddetli GnRH eksikliği olan kadınlarda düşük AMH seviyeleri, yanlışlıkla over rezervinde azalma ve dolayısıyla kötü fertilite prognozu olduğunu düşündürebilir. Aksine, KHH'li kadınlara infertilitenin tedavi

edilebilir olduğu ve erkek faktörü olmadığı sürece üreme prognozlarının iyi olduğu bilinmektedir. Ovülasyon, pulsatil GnRH tedavisi veya FSH tedavisi + hCG/LH ile sağlanabilir. KHH'li kadınların çoğu endojen LH üretemediğinden, teka hücrelerinden androjen substrat üretimini uyarmak ve dominant folikülden yeterli estradiol salınımını sağlamak için LH desteği gerekebilir. Fizyolojik estradiol salınımı, endometriyal gelişim ve sperm geçişi/embriyo implantasyonu için gereken servikal mukus üretimini destekler. Ovülasyon sonrası, embriyonun kendi hCG salınımı başlayana kadar progesteron üretimi için HCG enjeksiyonları veya direkt progesteron uygulanabilir.

POY için Fertilite Tedavisi

POY'lu kadınlarda, klinik durumun başlangıcından sonra bir süre daha over folikülleri izlenebilir. Yumurtalık aktivitesi POY başlangıcından sonra kadınların %25'inde hala devam ediyor olabilir. Küçük ölçekli bir randomize kontrollü çalışma, gonadotropin ovülasyon indüksiyonu öncesi östrojen tedavisinin ovülasyon oranını artırdığını göstermiştir. Ayrıca tedavide östrojen, gonodotropinler ve steroid tedavisi de kullanılmıştır ancak başarı oranları düşüktür. POY'da ovulasyon indüksiyonu ile gebelik başarı oranı %6.3'dür. Oosit donasyonu daha çok tercih edilmektedir

POY'li Kadınlar İçin Özel Hususlar

Spontan POY olan kadınların hamilelik öncesinde karyotiplerinin bilinmesi önemlidir. Bu, Turner sendromu veya Turner sendromu mozaisizm olanları belirlemek ve özellikle kalp ile ilgili olmak üzere uygun hamilelik öncesi değerlendirmelerin yapılmasını sağlamak için gereklidir. Bu sayede hamilelikte anne adayının karşılaşabileceği riskler azaltılabilir. Fragile X premutasyonu da araştırılmalıdır. Çünkü özellikle doğal yolla gerçekleşecek bir hamilelikte potansiyel Fragile X premutasyonlu çocukların belirlenebilmesi için gereklidir. POY'li kadınların %5'inde spontan doğal gebelik görülebilir.

İatrojenik 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. Bazı çalışmalar, radyasyonun gonadotoksik etkilerinin, tedaviye başlamadan önce overtranspozisyonu ile en aza indirilebileceğini ortaya koymuştur. Fertilitenin yeniden oluşturulabilmesi için başarı ile uygulanan diğer bir yöntem ise, daha sonra ototransplantasyon yapılmak üzere over dokusunun kriyo ile dondurularak saklanmasıdır. POY, antrasiklinlerle yapılan kemoterapinin yada sistemik bir radyoterapinin sonucu olduğunda, radyoterapi alanına kalp ve akciğer girdiğinde, kadınlar hamilelik öncesinde kardiyak değerlendirmeden geçmeli ve danışmanlık almalıdır. Bunun nedeni, küçük de olsa kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği riskidir. Rahim ışınlanması, özellikle de tüm vücudun ışınlanması sonrasında hamile kalma olasılığı azalır ve obstetrik riskler artar. Rahim fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkiler, maruziyetin ergenlikten önce gerçekleşmesi durumunda en yüksektir. Bu kadınlar hamile kalabilir, ancak rahim yetersizliği nedeniyle tekrarlayan düşükler yapabilir veya erken doğum yapabilirler.

TEMD Önerileri

- Uzun süreli amenore ve estradiol düzeyleri <200 pmol/L olan kadınlarda hipogonadizm düşünülmelidir.
- Kadın hipogonadizmi nedenleri, primer over yetersizliği (POY), Turner sendromu, gonadal disgeneziler, cerrahi veya kanser tedavisi, otoimmünite, santral hipogonadizm, hipotalamik amenore, hiperprolaktinemi olarak sınıflandırılabilir.
- Hipogonadizmin klinik belirtileri, başlangıç yaşına, hipogonadizmin tipine ve şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kapsamlı bir öykü alınması ve fizik muayene yapılması gerekmektedir.
- Puberte öncesi hipogonadizmi kadınlarda en sık görülen klinik bulgu, puberte başlangıcının gecikmesi veya primer amenoredir. Sekonder amenorenin en önemli sebebi gebeliktir. Puberte sonrası hipogonadizm geliştiğinde görülen belirtiler, oligomenore, amenore veya adet düzensizliği; cinsel fonksiyon bozuklukları, infertilite, sıcak basmaları ve aşırı terleme; depresyon, anksiyete ve enerji kaybı gibi psikolojik belirtiler; östrojen eksikliğine bağlı osteopeni veya osteoporoz gelişimidir.
- Kadın hipogonadizmi tanısında, hormonal ve genetik testler ile görüntüleme yöntemleri önemli rol oynar.
- Primer amenore durumunda puberte indüksiyonuna östrojen tedavisi ile başlanmalıdır. Etkin meme ve uterus gelişimi sağlayıp epifizlerin erken kapanmasına neden olmamak için östrojen düşük dozda başlanıp dozu, yaklaşık her 6 ayda bir artırılarak 2-3 yıl içinde yetişkin replasman dozuna ulaşılmalıdır. Yaklaşık 18-24 aylık östrojen tedavisinden sonra, tedaviye **progesteron** eklenmesi düşünülebilir.
- HRT'nin yeterliliğini değerlendirmek için semptom ve genel iyi olma halinin klinik olarak değerlendirilmesi, serum estradiol konsantrasyonları ve ile kemik yoğunluğu ölçümü yapılabilir
- Anovulatuar ancak bir miktar foliküler aktivite ve endojen östrojen üretimi olan fonksiyonel hipogonadizmli kadınlarda klomifen veya letrozol ile ovülasyon indüksiyonu önerilebilir.
- Konjenital hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda pulsatil GnRH ya da FSH tedavisini takiben ovulasyon için hCG veya LH tedavisi ile ovulasyon indüksiyonu yapılabilir.
- İnfertilite çok sebepli olduğunda veya tekrarlayan ovulasyon indüksiyonu başarısızlığında invitro fertilizasyon tedavisi önerilir.
- İatrojenik 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. Gonadotoksik tedavi öncesi ototransplantasyon yapılmak üzere over dokusu kriyo ile dondurularak saklanabilir. Radyasyon tedavisi öncesi overtranspozisyonu ile gonadotoksik etki en aza indirilebilir.

Kaynaklar

1. C.N. Jayasena, K. Devine, K. Barber, A.N. Comninos, G.S. Conway, A. Crown, M.C. Davies, A. Ewart, L.J. Seal, A. Smyth, H.E. Turner, L. Webber, R.A. Anderson, R. Quinton, Society for endocrinology guideline for understanding, diagnosing and treating female hypogonadism, Clin Endocrinol (Oxf) 101(5) (2024) 409-442.
2. Richard-Eaglin. Male and Female Hypogonadism, Nurs Clin North Am 53(3) (2018) 395-405.
3. S. Golezar, F. Ramezani Tehrani, S. Khazaei, A. Ebadi, Z. Keshavarz, The global prevalence of primary ovarian

insufficiency and early menopause: a meta-analysis, Climacteric 22(4) (2019) 403-411.
4. Svetlana A. Yatsenko, Selma F. Witchel, Catherine M. Gordon. Primary Amenorrhea and Premature Ovarian Insufficiency. Endocrinol Metab Clin N Am 53 (2024) 293–305
5. C.H. Gravholt, N.H. Andersen, G.S. Conway, O.M. Dekkers, M.E. Geffner, K.O. Klein, A.E. Lin, N. Mauras, C.A. Quigley, K. Rubin, D.E. Sandberg, T.C.J. Sas, M. Silberbach, V. Söderström-Anttila, K. Stochholm, J.A. van Alfen-van derVelden, J. Woelfle, P.F. Backeljauw, I.T.S.C. Group, Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting, Eur J Endocrinol 177(3) (2017) G1-G70.
6. S.F. Ahmed, J. Achermann, J. Alderson, N.S. Crouch, S. Elford, I.A. Hughes, N. Krone, R. McGowan, T. Mushtaq, S. O'Toole, L. Perry, M.E. Rodie, M. Skae, H.E. Turner, Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021), Clin Endocrinol (Oxf) 95(6) (2021) 818-840.
7. M.H. Jacobson, A.C. Mertens, J.B. Spencer, A.K. Manatunga, P.P. Howards, Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all, Fertil Steril 105(3) (2016) 765-772.e4.
8. L. Webber, M. Davies, R. Anderson, J. Bartlett, D. Braat, B. Cartwright, R. Cifkova, S. de Muinck Keizer-Schrama, E. Hogervorst, F. Janse, L. Liao, V. Vlaisavljevic, C. Zillikens, N. Vermeulen, E.S.f.H.R.a.E.E.G.G.o. POI, ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency, Hum Reprod 31(5) (2016) 926-37.
9. H. Naseem, M. Lokman, C. Fitzgerald, Management of congenital hypogonadotropic hypogonadism in females, Hum Fertil (Camb) 26(3) (2023) 622-631.
10. R.P. Millar, C. Sonigo, R.A. Anderson, J. George, L. Maione, S. Brailly-Tabard, P. Chanson, N. Binart, J. Young, Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Reactivation by Kisspeptin-10 in Hyperprolactinemic Women With Chronic Amenorrhea, J Endocr Soc 1(11) (2017) 1362-1371.
11. S. Dzemaili, J. Tiemensma, R. Quinton, N. Pitteloud, D. Morin, A.A. Dwyer, Beyond hormone replacement: quality of life in women with congenital hypogonadotropic hypogonadism, Endocr Connect 6(6) (2017) 404-412.
12. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, Nicolas de Roux, Leo Dunkel CD. Dwyer AA et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat. Rev. Endocrinol. 11, 547–564 (2015).
13. Federici S, Rossetti R, Moleri S, Munari EV. Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings. Front. Endocrinol., 26 September 2024

Bölüm
15

Perimenopoz ve Menopoz

15.1 Tanım

Doğal menopoz, over aktivitesinin ve mensturasyon periyodlarının patolojik bir neden olmaksızın art arda 12 ay amenoreyi takiben kalıcı olarak kesilmesidir.

Menopoz geçiş dönemi, reprodüktif yıllardan sonra görülen düzensiz adet kanaması, endokrin değişiklikler ve sıcak basması gibi semptomlarla karakterize olan menopoz öncesi dönemdir. "Perimenopoz" veya "klimakterik" olarak da isimlendirilir. Kohort çalışmalarındaki veriler temel alarak geliştirilen STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) evreleme sistemi reprodüktif yıllardan menopoza kadar reprodüktif yaşlanmayı tanımlayan ve altın standart olarak kabul edilen bir sistemdir. Bu evrelemeye göre erişkin kadın yaşamı üç geniş döneme bölünmüştür: Reprodüktif (erken, pik, geç), menopoza geçiş evresi (erken, geç) ve postmenopoz (erken, geç). Bazı kaynaklarda menopoz yerine postmenopoz ifadesi kullanılır.

Menopoz yaşı coğrafyaya göre değişmekle birlikte ortalama 51 (45-55) yaş olarak bildirilmektedir. Yayınlanmış geniş bir epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen Türkiye'de menopoza 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.

15.2 Klinik Bulgular

Menopoza geçişin medyan süresi yaklaşık 4 yıldır. Menstrüasyon sıklığı ve süresindeki değişiklikler, giderek artan amenore en erken belirtilerden biridir ve genellikle anovülasyon ile ilişkilidir. Menopoz semptomları perimenopozal dönemde hafif olarak başlayıp son menstrüel perioddan sonraki ilk 1-2 yıl boyunca daha şiddetli olarak görülür.

Vazomotor Semptomlar (Sıcak Basması, Terleme)

Menopozal geçiş ve menopoz sırasında en sık görülen semptomdur, yaklaşık %80 olguda görülür. Sıcak basması vücudun üst kısmı boyunca yayılan ani bir ısı hissi ile başlar ve birkaç dakika sürer. Genellikle aşırı terleme ve çarpıntı eşlik eder ve bazen üşüme, titreme hissi takip eder. Bu semptomlar, eşlik eden vazodilatasyon ile birlikte vücut sıcaklığındaki hızlı artıştan kaynaklanmaktadır. Sıcak basmasının, östrojen yoksunluğuna yanıt olarak, vücut ısısını

düzenleyen hipotalamik termoregülatör sistemdeki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sıcak basmalarının sıklığı değişkendir, genellikle günde birkaç kez meydana gelir. Özellikle geceleri daha fazla olur ve gece terlemeleri olarak da adlandırılır. Vazomotor semptomlar ne kadar şiddetli olursa, günlük aktiviteler ve yaşam kalitesi de o kadar fazla etkilenir. Genellikle menopozun ilk beş yılında görülmekle birlikte on yıldan uzun sürebileceği bildirilmektedir.

Menopozun Genitoüriner Sendromu

Eskiden vulvovajinal atrofi olarak adlandırılan menopozun genitoüriner sendromu (MGS), vajina, üretra ve mesanede meydana gelen hipoöstrojenik değişikliklerin neden olduğu semptom ve bulgular topluluğu olarak tanımlanır, %50 olguda görülür. Menopozdan sonra estrojen eksikliğine bağlı olarak vajina ve ürogenital epitelde histolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Vulvovajinal kuruluk, yanma, kaşıntı, irritasyon gibi genital semptomlar, lubrikasyon azlığı, disparoni, cinsel fonksiyonlarda bozulma gibi cinsel semptomların yanı sıra acil idrara çıkma, inkontinans, dizüri, noktüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar olur. Menopozun genitoüriner sendromu sıcak basması gibi diğer menopoz semptomlarından daha sonra gelişir.

Uyku Bozuklukları

Çoğunlukla vazomotor semptomlar nedeniyle uyku bozuklukları olsa da vazomotor semptomları olmayan kadınlarda da uyku bozuklukları yaşanabilir. Uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu olabilir. Vazomotor semptomların tedavisi uyku bozukluklarını azaltabilir, ancak bu tüm uyku sorunlarını çözmeyebilir, çünkü menopozda görülebilen anksiyete ve depresyon gibi uykuyu bozabilecek başka nedenler de mevcut olabilir.

Kemik Kaybı

Perimenopoz döneminde başlar. Yıllık kemik mineral dansite kaybı son menstrual periyoddan bir yıl önce ve iki yıl sonraki dönemde en fazladır.

Kardiyovasküler Hastalık

Menopoz sonrasında kardiyovasküler hastalık riski artar. Bu durumun kısmen östrojen eksikliğine, kısmen de perimenopoz döneminde lipid profili gibi kardiyovasküler risk faktörlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Depresyon

Menopoz öncesi yıllara göre menopozal geçiş döneminde yeni başlangıçlı depresyon riskinde belirgin bir artış vardır. Bu dönemde yeni depresyon gelişme riski yaklaşık %30'dur. Daha önce depresyon geçirmiş kadınlarda ise risk daha da fazladır.

Bilişsel Değişiklikler

Menopozal geçiş sırasında bazı kadınlar unutkanlık, konsantrasyon eksikliği ve beyin sisi gibi semptomlar tanımlamaktadır. SWAN çalışmasında bilişsel işlevde bir düşüş gözlenmemiştir. Ancak anksiyete ve depresyonun bilişsel performansı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir.

Bu belirtiler dışında perimenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha fazla eklem ağrısı görülür. Libido azalması, cilt kuruluğu, denge bozukluğu diğer bulgulardır. Menstrüel migrenler, menopozal geçiş sırasında sıklık ve yoğunluk bakımından kötüleşir, menopoz sonrası ise azalır. Erken postmenopoz yıllarında özellikle abdominal yağ kitlesi artarken kas kitlesi azalır.

15.3 Tanı

Menstrüel öykü ve hastanın yaşı menopozu en öngördürücü belirteçlerdir. Menopoz tanısında menstrüel siklusun değerlendirilmesi, menopoz semptomlarının detaylı sorgulanması gereklidir. Semptomatik olgularda vajinal atrofinin değerlendirilmesi için pelvik muayene yapılmalıdır.

45 yaş üzerindeki kadınlarda, düzensiz menstruasyon ile birlikte menopoz semptomları varsa ileri testlere gerek yoktur. FSH düzeyinin 30 IU/L üzerinde olması menopoza işaret edebilse de FSH düzeylerinin değişkenlik göstermesi, semptomların şiddeti veya süresi ile korelasyon göstermemesi nedeniyle 45 yaş üstü kadınlarda serum FSH ölçümü tanı için gerekli değildir. Gebelik olasılığı düşünülerek serum hCG, hiperprolaktinemi veya tiroid hastalığı düşündürecek bir özellik varsa TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır. 12 aydır amenoresi olan 45 yaş üzerindeki bir kadına klinik olarak menopoz tanısı konabilir. 40-45 yaş aralığında düzensiz menstrüasyonu olan kadınlar oligomenore/amenore olan hastalar gibi değerlendirilmeli ve öncelikle menstrüel siklus disfonksiyonu yaratacak diğer nedenler ekarte edilmelidir. Burada da gebelik olasılığı düşünülerek serum hCG, şüpheli olgularda TSH ve PRL düzeylerine bakılmalıdır. 40 yaş altındaki kadınlar ise prematüre over yetmezliği açısından değerlendirilmelidir. Ağır veya uzayan kanama durumlarında hastalar reprodüktif çağdaki kadınlar gibi değerlendirilmeli, gebelik testi, pelvik ultrasonografi ve gerekirse endometriyal biopsi yapılmalıdır. Ayrıca atipik sıcak basması ve gece terlemeleri olan hastaların karsinoid sendrom, feokromositoma veya altta yatan malignite olasılığı açısından değerlendirilmesi gerekebilir.

15.4 Tedavi

15.4.1 Hormon Replasman Tedavisi

Menopoz döneminde karşılaşılan şikayetlerin ortadan kaldırılması için eksik olanı yerine koyma tedavisi (östrojen replasman tedavisi) 1930'lu yıllardan itibaren literatüre girmiş bulunmaktadır. Menopozun vazomotor semptomlarının kontrolünde en etkili tedavi menopozal hormon tedavisidir (HT). En kapsamlı ve en güncel hormon tedavisi önerileri, Kuzey Amerika Menopoz Derneği (North American Menopause Society-NAMS)'nin 2022 yılında yayınlanan durum açıklamasında yer almaktadır.

Hormon tedavisi, vazomotor semptomlar (sıcak basmaları, terleme) ve menopozun genitoüriner sendromu için en etkili tedavi olmaya devam etmektedir. Aynı zamanda bu tedavinin

kemik sağlığı üzerine olumlu etkisinin olduğu da gösterilmiştir. Hormon tedavisinin riskleri; tür, doz, kullanım süresi, uygulama yolu, tedaviye başlama zamanı ve progesteron kullanımına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Tedavi, en iyi kanıtlar doğrultusunda faydaları en üst düzeye çıkaracak ve riskleri en aza indirecek şekilde bireyselleştirilmelidir. Hormon tedavisinin devam ettirilmesi veya bırakılması kararı, fayda ve riskler açısından periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative- WHI) çalışması 2002 yılında yayınlanan ilk büyük randomize kontrollü hormon tedavisi 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 arttırdığı gösterilmiştir. WHI çalışma grubunda ortalama yaş 63'tür. WHI çalışmasından yıllar sonra bu çalışmanın post-hoc analiz sonuçları, Kronos Early Estrojen Prevention Study (KEEPS) ve Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) çalışmalarında yayınlanmıştır. Bu çalışmalar hormon tedavisinin erken menopoz yıllarında, ileri menopoz yaşlarına göre daha güvenli olduğunu düşündürmektedir.

Hormon Tedavisinin 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 hormon replasman tedavisi önerilmemektedir. Tanı konmamış genital kanama ve tedavi edilmemiş endometriyal hiperplazide de hormon tedavisi uygun değildir.

Hormon Tedavisi İçin Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Safra kesesi hastalıkları, hipertrigliseridemi (oral östrojen kullanırken), diyabet, hipoparatiroidi, benign menenjiom ve auralı migren (oral östrojen kullanırken)de dikkatli kullanılmalıdır. Uterusu olan kadınlarda östrojenin neden olacağı endometriyal hiperplaziyi önlemek için kombine östrojen ve progesteron tedavisi (EPT), histerektomi öyküsü olan kadınlarda sadece östrojen tedavisi (ET) kullanılır.

Menopoz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Östrojen

Mevcut östrojen preparatları arasında konjuge equine östrojenler (CEE), sentetik konjuge östrojenler (CE), mikronize 17β-östradiol ve etinil östradiol bulunmaktadır. Sentetik konjuge östrojenler, östron sülfat ve östradiol sülfat gibi sentetik östrojen maddelerinin bir karışımıdır. 17β-östradiol formülasyonları, overler tarafından üretilen östradiolün yapısıyla aynıdır. Östradiol geri dönüşümlü olarak östrona dönüştürülür. Etinil östradiol ilk tercih olarak

hormonal kontraseptiflerde progesteronla birlikte kullanılan sentetik bir östrojendir. Sistemik hormon tedavisi için kullanılan östrojenlerin dozları ve uygulama yolu **Tablo 1**'de verilmiştir.

Östrojenle Birlikte Uygulanan Progesteronlar

Progestagenler, progestasyonel bileşiklerin geniş bir grubudur. Bu grupta endojen progesteron ile sentetik progestinler yer almaktadır. Uterusu olan kadınlarda östrojenle birlikte uygulanan progestagenler, medroksiprogesteron asetat (MPA), noretindron asetat (NETA), levonorgestrel ve mikronize progesteronu (MP) içerir. MPA, levonorgestrel ve NETA sentetik progestagenlerdir, oysa mikronize progesteron yapısal olarak korpus luteum tarafından üretilen progesterona benzerdir. Menopozal hormon tedavisinde kullanılan progestagenlerin tekli ve östrojenle kombine seçenekleri, dozları ve uygulama yolları **Tablo 15.2 ve 3**'te verilmiştir.

Tablo 15.1. Sistemik Hormon Tedavisi için kullanılan östrojenler

Adı	Uygulama Yolu	Tipik Doz Aralığı	Sıklık	Eşdeğer Doz
*17-β östradiol	*Oral	0.5-2 mg	Günlük	1 mg
	*Flaster (patch)	0.014-0.1 mg	Haftada bir veya iki	0.05 mg
	Jel poşet	0.25-1.25 mg	Günlük	1 mg
	Jel pompalı şişe	1-4 pompa (0.52-0.75 mg/ pompa)	Günlük	1-2 pompa
	Sprey	1-3 püskürtme (1.53 mg/ püskürtme)	Günlük	2-3 sprey
Konjuge equine östrojen (CEE)	Oral	0.3-1.25 mg	Günlük	0.625 mg
Konjuge östrojen (CE)	Oral	0.3-1.25 mg	Günlük	0.625 mg
*Etinil östradiol	*Oral	0.01-0.03 mg	Günlük	0.01-0.015 mg
*Esterifiye östrojen	*Oral	0.3-2.5 mg	Günlük	0.625 mg
Östradiol asetat	Vajinal halka	0.05 mg; 0.10 mg	90 gün	0.05 mg
Estropipat	Oral	0.625-5 mg	Günlük	0.625 mg

CE: Konjuge östrojen, CEE: Konjuge equine östrojen
*Ülkemizde bulunan östrojen formları ve uygulama yolları

Tablo 15.2. Hormon Tedavisi için Progestagenler

Adı	Uygulama Yolu	Doz Arlığı	Sıklık	Yan Etkiler
*Mikronize progesteron	*Oral	100-300 mg; (300 mg nadiren gereklidir)	Günlük; döngüsel	Uyku hali, yorgunluk, şişkinlik, karın ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi

Tablo 15.2. Hormon Tedavisi için Progestagenler

*Levonorgestrel	*Rahim içi araç	52 mg	5 yıl (Avrupa Birliği onaylı, ABD'de off-label)	Yerleştirme sırasında ağrı, pelvik ağrı, meme ağrısı, düzensiz kanama ve lekelenme, akne, karın ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk
*Drospirenon	*Oral	4 mg	Günlük	Akne, kilo artışı, mide bulantısı, baş ağrısı, meme hassasiyeti, düşük libido, hiperkalemi
*MPA	*Oral	2.5-5 mg; 5-10 mg	Günlük; döngüsel	Şişkinlik, kilo artışı, karın ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk
***Noretindron**	***Oral**	**0.35-0.7 mg; 0.7 mg**	**Günlük; döngüsel**	**Mide bulantısı, baş ağrısı, meme hassasiyeti**
*Noretindron asetat	*Oral	2.5 mg (en düşük gereken doz 0.5 mg, ancak mevcut en küçük doz 2.5 mg)	Günlük; döngüsel	Ödem, mide bulantısı, meme hassasiyeti
Megestrol asetat	Oral	20-40 mg	Günlük	Hipertansiyon, döküntü, sıcak basması, kilo artışı, ishal, mide bulantısı, uykusuzluk, ruh hali değişimleri
*Mikronize progesteron	*Vajinal kapsül	100-300 mg; 200-300 mg	Günlük; döngüsel	Oral alımdaki yan etkilerle benzer, ancak daha hafif düzeyde
*Progesteron	*Vajinal jel	%4-8 (45-90 mg); %8	Günlük; döngüsel	Oral mikronize progesteron ile benzer yan etkiler, ancak daha hafif düzeyde

MPA: Medroksiprogesteron asetat
*Ülkemizde bulunan progesteron formları ve uygulama yolları

Tablo 15.3. Kombine Östrojen-Progestagen Seçenekleri (Hormon Tedavisi İçin)

Adı	Uygulama Yolu	Doz Aralığı	Sıklık
17-β östradiol + NETA	Flaster (patch)	0.05 mg+0.14 mg; 0.05 mg+0.25 mg	Haftada iki kez
*17-β östradiol + NETA	*Oral	0.5 mg+0.1 mg; 1.0 mg+0.5 mg	Günlük
17-β östradiol + levonorgestrel	Flaster (patch)	0.045 mg+0.015 mg	Haftalık

BZA: Bazedoksifen asetat, CEE: Konjuge equine östrojen, MPA: Medroksiprogesteron asetat, NETA: Noretindron asetat
*Ülkemizde bulunan kombine östrojen-progestojen formları ve uygulama yolları

Tablo 15.3. Kombine Östrojen-Progestagen Seçenekleri (Hormon Tedavisi İçin)

CEE + MPA	Oral	0.625 mg+5 mg	CEE günlük; CEE+MPA gün 15-28
	Oral	0.3 mg+1.5 mg; 0.45 mg+1.5 mg; 0.625 mg+2.5 mg; 0.625 mg+5 mg	Günlük
17-β östradiol + norgestimat	Oral	1 mg+0.09 mg	Döngüsel
17-β östradiol + mikronize progesteron	Oral	0.5 mg+100 mg; 1 mg+100 mg	Günlük
*17-β östradiol + drospirenon	*Oral	0.5 mg+0.25 mg; 1 mg+0.5 mg; 1 mg+1 mg	Günlük
BZA + CEE	Oral	20 mg+0.45 mg; 20 mg+0.625 mg	Günlük
Etinil östradiol + NETA	Oral	2.5 µg+0.5 mg; 5 µg+1 mg	Günlük

BZA: Bazedoksifen asetat, CEE: Konjuge equine östrojen, MPA: Medroksiprogesteron asetat, NETA: Noretindron asetat
*Ülkemizde bulunan kombine östrojen-progestojen formları ve uygulama yolları

Progestagen Endikasyonu: Endometrial Koruma İhtiyacı

Kronik karşılanmamış endometrial östrojen maruziyeti, endometrial hiperplazi veya kanser riskini artırır. Progestagen kullanımının menopozla ilişkili endikasyonu, endometrial hiperplazi ve östrojen tedavisi kullanımı sırasında endometrial kanser riskinin artmasını önlemektir.

Progestagen dozu ve kullanım süresi endometriyal korumayı sağlamak için önemlidir. Yeterli progestagen sistemik östrojenle uygun dozda birleştirildiğinde, endometriyal neoplazi riskinin tedavi edilmeyen kadınlara göre artmadığı gösterilmiştir. WHI çalışmasında, sürekli oral CEE ile birlikte MPA'nın günlük kullanımı, plaseboya benzer bir endometrial kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir, medyan 13 yıllık kümülatif takipten sonra riskte önemli bir azalma olmuştur. Sistematik bir derlemede, östrojenle birlikte mikronize progesteron içeren tedavi ile endometrial hiperplazi riskinin arttığı ileri sürülmüştür. Başka bir meta-analiz, sürekli olmayan kombine östrojen-progesteron tedavisi (EPT) (progestagen türü belirtilmemiştir) ile endometrial kanser riskinin arttığını ancak sürekli EPT ile riskin artmadığını ileri sürmüştür. Oral mikronize progesteron, endometrial hiperplazinin önlenmesi için yeterli dozda olmalıdır (200 mg/gün 10-14 gün, sürekli kombinasyon tedavisinde ise 100 mg/gün). Endometriyal hiperplaziyi önlemek için levonorgestrel içeren rahim içi araç kullanımı ile progestagenlerin olumsuz sistemik etkilerinden kaçınılabilir.

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 aralıklı olarak doğal progesteron veya noretindron kullanımı tercih edilmelidir.

Doku-Selektif Östrojen Kompleksi (TSEC)

Selektif bir östrojen reseptör modülatörü (SERM; östrojen agonisti veya antagonisti) olan bazedoksifen (BZA), doku selektif bir östrojen kompleksi (TSEC) oluşturmak için CEE ile birleştirilmiştir. İki yıla kadar süren çalışmalar, BZA ve CEE kombinasyonunun bir progestagene ihtiyaç duymadan endometriyal koruma sağladığını göstermektedir. BZA ve CEE kullanan kadınlarda, tedavinin başlamasından 6 ay sonra ortaya çıkan beklenmedik kanamalar araştırılmalıdır.

Tibolon

Tibolon, östrojen-progestagen tedavisine alternatif bir seçenek sunar. Doğal menopoz sonrası en az 12 ay geçmeden tibolon tedavisine başlanmamalıdır. Histerektomize kadınlarda, vazomotor semptomların başlamasıyla birlikte tedaviye başlanabilir. Tibolon, diğer menopoz hormon tedavileri ile birlikte kullanılmamalıdır. Meme kanseri olan kadınlarda kontrendikedir. Tibolon, gastrointestinal sistemde ve hedef dokularda metabolize olarak östrojenik, progestojenik ve androjenik etkiler gösteren metabolitlere dönüşür. Endometriyumu uyarmaz, bu nedenle ek progestagen tedavisine ihtiyaç duyulmaz. Libidoyu arttırabilir, kemik dansitesi üzerine yararlı etkileri vardır.

Testosteron

Testosteron, menopoz hormon tedavisinin standart bir bileşeni değildir. Testosteron tedavisinin kanıta dayalı tek endikasyonu, cinsel istekte azalma yaşayan ve bu durumdan endişe duyan postmenopozal kadınlarda kullanımıdır. Bu amaçla kullanıldığında, tedavi transdermal uygulanmalı ve mümkünse kadınlar için özel olarak formüle edilmiş bir preparat kullanılmalıdır. Alternatif olarak, düzenleyici kurumlarca onaylanmış erkek testosteron tedavisinin modifiye edilmiş bir dozu da kullanılabilir. Her iki seçenekte de, kadınlar klinik veya biyokimyasal olarak aşırı androjen belirtileri açısından düzenli olarak izlenmelidir. Bileşim halinde (kompaund) hazırlanan testosteron formülasyonları, güvenlik ve etkinliğe dair yeterli kanıt bulunmadığından önerilmemektedir.

Biyoidentik Hormon Tedavisi

Bileşim halinde hazırlanan (kompaund) biyoidentik hormon tedavilerinin insan hormonlarıyla yapısal olarak birebir aynı olduğu iddia edilmektedir. Ancak birçok durumda bu biyokimyasal olarak kanıtlanmamıştır ve bu tür bileşimler FDA tarafından düzenlemeye tabi değildir. Menopoz semptomları için bazı FDA onaylı biyoidentik hormon preparatları düşünülebilse de, bunların geleneksel menopoz hormon tedavisinden daha güvenli veya etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Hormon Dışı Seçenekler

Uyku hijyeni danışmanlığı birinci basamak tedavidir. Bilişsel davranışçı terapi, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda uykusuzluk tedavisinde en etkili yöntemdir. Literatür verileri, melatoninin sirkadiyen ritim bozukluklarında faydalı olduğunu ve uykuya dalma süresini azalttığını, ancak gece uyanmalarını azaltmadığını göstermektedir. Birinci basamak ilaçlar arasında GABA agonistleri (zolpidem gibi), belirli benzodiazepinler ve çift oreksin reseptör antagonistleri bulunmaktadır (Tablo 4).

Hormon Tedavisi Alan Kadınların Takibi ve Tedavi Süresi

Hormon tedavisi 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 hormon tedavisinin riski tromboembolik hastalık ve meme kanseridir. Over kanser riski de tedavi süresine bağlı olarak artabilir. Çeşitli menopoz kılavuzlarının bu konudaki önerisi hastaların tedaviye devam açısından yıllık değerlendirilmesi ve en kısa tedavi süresinin hedeflenmesidir. WHI ve diğer çalışmalar 60 yaşından önce başlanan hormon tedavisinin en az 5 yıl güvenli olduğunu göstermiştir.

Tablo 15.4. Vazomotor Semptomlar için Hormon Dışı Oral Tedaviler

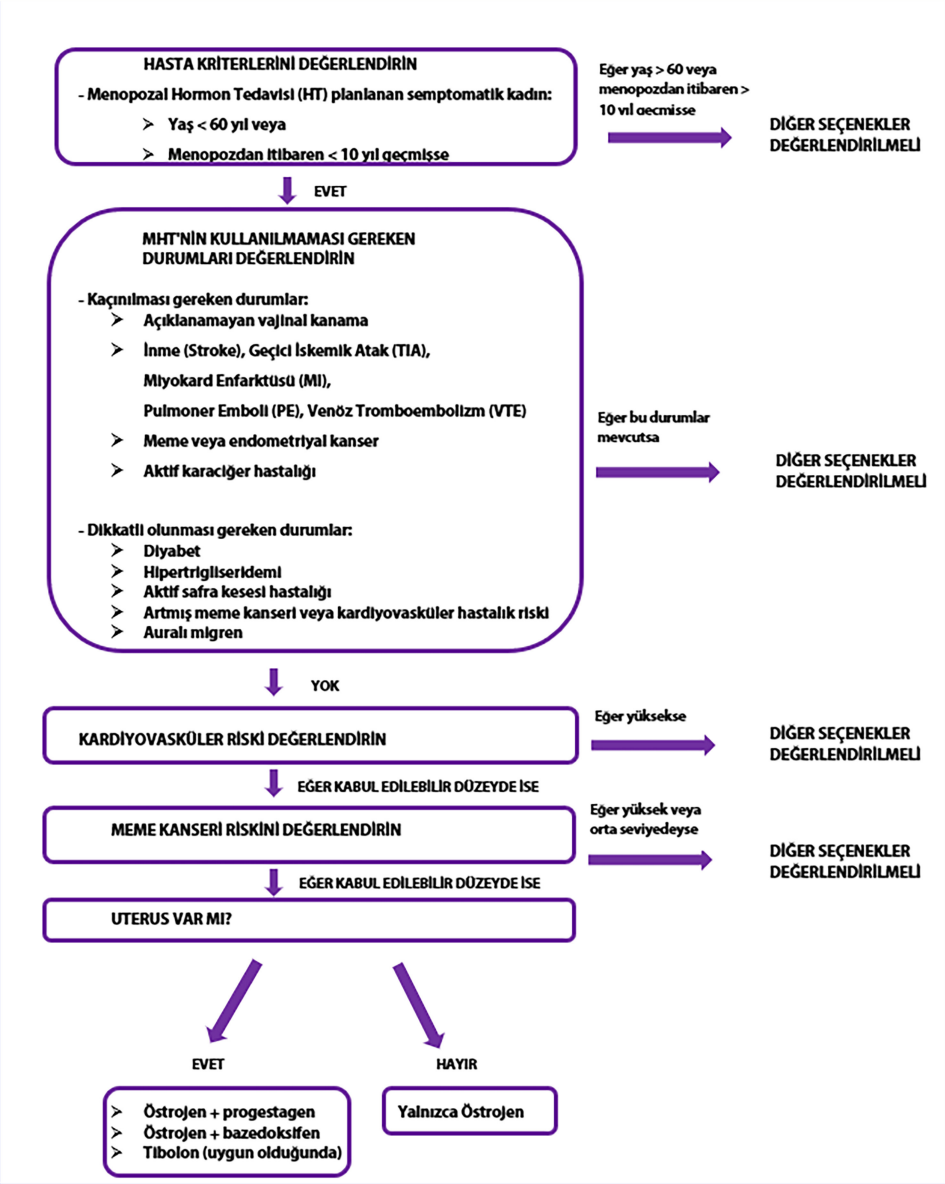
İsim	İlaç Türü	Doz Aralığı	Sıklık	VMS Azaltma	Yan Etkiler
Paroksetin	**SSRI**	**7.5 mg**	**Gece**	**–%33 ila –%43.5 (P<0.0001; P=0.009)**	**Baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, ağız kuruluğu, libido azalması, terleme, orgazm bozukluğu**
Essitalopram	SSRI	10-20 mg	Günlük	Ortalama etki: –2.05 (%95 CI –4.82 ila 0.62)	
Sitalopram	SSRI	10-30 mg	Günlük	Ortalama etki: –0.54 (%95 CI –2.00 ila 0.83)	
Fluoksetin	SSRI	20-30 mg	Günlük	Ortalama etki: –0.14 (%95 CI –1.55 ila 1.30)	
Sertralin	SSRI	50-100 mg	Günlük	Ortalama etki: –0.83 (%95 CI –3.44 ila 1.64)	
Venlafaksin	SNRI	37.5-75 mg	Günlük	%48 azalma (%95 CI %3.5 ila %5.3)	Yukarıdakilere ek olarak, baş ağrısı, çarpıntı, kabızlık, doz atlandığında veya bırakırken yoksunluk belirtileri
Desvenlafaksin	SNRI	100 mg	Günlük	-	Yukarıdaki yan etkilere benzer
Gabapentin	Gabapentinoid	100-300 mg	Günde 3 kez	%51 azalma (300 mg 3 kez/gün) (P<0.001)	Uyuklama, dengesizlik, baş dönmesi

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SNRI: Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
VMS: Vazomotor Sempto

Tablo 15.4. Vazomotor Semptomlar için Hormon Dışı Oral Tedaviler

Klonidin	α2 agonist	0.025-0.1 mg	Günlük	4 çalışmada plaseboya kıyasla azalma, 5 çalışmada fark yok	Ağız kuruluğu, uyku hali, uykusuzluk; nadiren hipotansiyon, rebound taşikardi, hipertansiyon
Oksibutinin	Antispazmodik, antikolinerjik	2.5-5 mg	Günde 2 kez	Ateş basması skorlarında %70-86 azalma (P=0.004; P<0.001); ateş basması sıklığında %60-77 azalma (P=0.002; P<0.001)	Ağız kuruluğu, ishal, idrar yolu enfeksiyonları, idrar yapmada zorluk, karın ağrısı, hazımsızlık; olası demans ilişkisi (gözlemsel çalışmalar)

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SNRI: Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü
VMS: Vazomotor Sempto



Şekil 15.1. Vazomotor semptomları olan ve hormon tedavisi düşünülen hastaya yaklaşım.

15.4.2 Menopozla İlişkili Klinik Tabloların Tedavisi

Vazomotor Semptomların Tedavisi

Hormon tedavisi vazomotor semptomların düzeltilmesinde oldukça etkilidir (Bkz. 4.4.1). Hafif ve ılımlı vazomotor semptomlarda çevreyi serin tutma, hafif pamuklu giyecekler giyme

şeklindeki yaşam tarzı değişiklikleri yardımcı olabilir. Bilişsel davranışçı terapi bazı kadınlarda yararlı olabilir. Ayrıca kilo vermek sıcak basmalarını azaltmaya yardımcı olabilir. Vazomotor semptomları hafif olanlarda veya hormon tedavisi alamayacak olanlarda hormon dışı tedaviler kullanılabilir. Bu ilaçlar ayrıca hormon tedavisini bıraktıktan sonra tekrarlayan ateş basması yaşayan kişiler için de uygun olabilir. Bu tedavilerin genellikle 1-2 yıl kadar kullanılıp sonrasında azaltılarak kesilmesi denenir ancak sıcak basması devam ediyorsa bir süre daha kullanılabilir. Kullanılabilecek hormon dışı tedaviler tablo 4'de verilmiştir. Hormon tedavisinin kontrendike olduğu veya tercih edilmediği durumlarda, alternatif olarak SSRI/SNRI sınıfı antidepresanlar önerilmektedir. FDA onayı almış tek ajan olması nedeniyle, düşük doz paroksetin (tamoksifen kullanmayan hastalarda) ilk tercih olarak düşünülebilir. Bunun yanı sıra, sitalopram veya venlafaksin gibi antidepresanların, depresyonu olmayan sağlıklı kadınlarda sıcak basmalarını tedavi etmede etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, Türkiye'de bu antidepresanların menopoz semptomlarının tedavisinde kullanımına yönelik onay bulunmamaktadır. Gabapentin 900 mg/gün (genellikle günde üç kez 300 mg olarak uygulanır) uygulamasının bir dizi çalışmada plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir**.** Özellikle gece sıcak basması daha fazla olan kadınlarda gece alınan tek doz gabapentin (300-900 mg) de etkili bir tedavidir. Kanıtları gabapentine göre daha az olmakla birlikte, pregabalin de 75-150 mg günde iki kez verildiğinde sıcak basmalarını azaltabilir. Aşırı aktif mesane için kullanılan oral bir antikolinerjik ajan olan oksibutinin, sıcak basmalarının giderilmesinde plasebodan daha etkilidir. Ancak sık ağız kuruluğu yapması ve demans riskinde artış olabileceği gibi gözlemsel veriler göz önünde bulundurulmalıdır. Fezolinetant, hipotalamustaki termoregülasyon merkezi üzerinden etki eden nörokinin 3 reseptör (NK3R) antagonistidir. 2023 yılında FDA tarafından onay almıştır, sıcak basmalarını %70'e varan oranlarda azaltabileceği gösterilmiştir. Özellikle ilk aylarda karaciğer enzimlerinin yakın takibi önerilmektedir. Bu ilaç ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

Menopozun Genitoüriner Sendromu Tedavisi

Sadece menopozun genitoüriner sendromu olan kadınlar için sistemik östrojen yerine düşük doz vajinal östrojen daha uygundur. Düşük doz vajinal östrojen, menopozun genitoüriner sendromu semptomlarını tedavi etmenin yanı sıra cinsel işlevi iyileştirebilir. Sıcak basması için sistemik östrojen kullanan bazı kadınlar, menopozun genitoüriner sendromu semptomları geliştirirlerse düşük doz vajinal östrojen de eklenebilir. Sistemik östrojen kesildikten sonra vajinal östrojen süresiz olarak devam ettirilebilir. Çoğu durumda, sadece vajinal düşük doz östrojen alan kadınların progesteron almasına gerek yoktur.

Menopoz İlişkili Depresyon Tedavisi

Belirgin depresyonu olan kadınlarda hem HT hem de selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanılabilir. Vazomotor semptomlar ön plandaysa sadece HT, depresyon ön plandaysa sadece SSRI tedavisi başlanabilir. Birçok kadında her iki tedavi de birlikte gerekebilir. Tabi unutulmaması gereken bir konu östrojen, perimenopozal kadınlarda ruh hali semptomlarını iyileştirirken, postmenopozal kadınlarda yeterince iyileştirmeyebilir.

Kronik Hastalıkların Tedavisinde Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom(MetS), osteoporoz veya demans gibi kronik hastalıkların önlenmesi veya tedavisi amacıyla rutin olarak önerilmemektedir. Hormon tedavisi uygulanan bireylerde kemik mineral yoğunluğunda artış gözlenebilmekte ve bazı çalışmalarda diğer kronik hastalıklarda azalma eğilimi bildirilmiş olsa da, risk-fayda dengesi değerlendirildiğinde bu hastalıkların tedavisinde hormon tedavisi rutin bir tedavi seçeneği değildir.

Özel Gruplarda Tedavi

Primer over yetmezliği: Herhangi bir kontrendikasyon yoksa hormon tedavisi erken kemik kaybı, koroner kalp hastalığı, MetS, inme ve demans riskini azaltmak amacıyla ortalama menopoz yaşına (yaklaşık 50 yaş) kadar sürdürülmelidir. Ayrıca, bu hastalar hormon tedavisi alanlara kıyasla daha yüksek doz östrojen tedavisine ihtiyaç duyarlar.

Cerrahi menopoz: Cerrahi nedeniyle menopoza giren kadınlarda, kontrendikasyon olmadıkça hormon tedavisi, doğal menopoz yaşına kadar sürdürülmelidir. Endometriumu alınmış hastalarda progesteron eklenmesine gerek yoktur ve tedavi yalnızca östrojen replasmanı ile yapılır. Ayrıca, bu hastalar genellikle ameliyat sonrası ilk 2-3 yıl boyunca standart hormon tedavisi dozlarından daha yüksek doz östrojene ihtiyacı duyarlar.

Meme kanseri olanlarda tedavi: Meme kanseri tedavisi gören hastalar, aldıkları tedavilere bağlı olarak erken menopoza girebilirler. Ayrıca, postmenopozal dönemde kullanılan tamoksifen ve daha az olmakla birlikte aromataz inhibitörleri sıcak basması semptomlarını artırabilir. Bu hastalar östrojen tedavisi alamadığından, vazomotor semptomların yönetiminde ilk tercih genellikle antidepresanlardır. Ancak, bazı antidepresanlar tamoksifenin etkinliğini azaltabileceğinden, ilaç seçimine dikkat edilmelidir. Tamoksifenin aktif metabolitine dönüşmesini sağlayan CYP2D6 enzimini güçlü şekilde inhibe eden paroksetin, bu hastalarda kullanılmamalıdır. Buna karşın, sitalopram veya venlafaksin bu enzimi çok daha az inhibe ettiğinden güvenli seçenekler olarak değerlendirilebilir. Aromataz inhibitörleri ile birlikte antidepresan kullanımında ise bu tür bir etkileşim söz konusu değildir. Ayrıca, gabapentin, meme kanseri hastalarında sıcak basmalarını hafifletmek için iyi bir alternatif olabilir.

15.4.3 Menopoz ve Metabolik Hastalıkların Yönetimi

Menopoz döneminde gerçekleşen hormonal değişimler yalnızca klasik menopoz semptomlarını değil, aynı zamanda metabolik ve kardiyovasküler hastalık risklerini de beraberinde getirmektedir. Menopoz ile birlikte yağ dağılımında değişiklik olmakta, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişme riski artmakta, bu durum uzun vadede kardiyovasküler hastalıkların en önemli ölüm nedeni haline gelmesine yol açmaktadır.

Menopozda Metabolik Sendrom Sıklığı

Menopoz öncesi dönemde benzer yaş grubundaki erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda MetS prevalansı daha düşüktür. Ancak, menopoz ile birlikte bu eğilim tersine dönmekte ve menopoz sonrası dönemde kadınlarda MetS prevalansı erkeklerden daha yüksek hale gelmektedir. Menopoz sonrası dönemde MetS gelişme riski premenopozal kadınlara kıyasla yaklaşık %50

oranında artmakta olup, menopozda geçen süre arttıkça bu risk yükselmektedir. Menopoz sonrası dönemde MetS prevalansı, ülke ve etnik kökene bağlı olarak %32 ile %58 arasında değişmektedir. Menopoz sonrası dönemde kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde birincil ölüm nedenidir.

Bunun yanında özellikle 40 yaşından önce menopoza giren bireylerde metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık riskinin daha da arttığı bilinmektedir.

Menopozda Metabolik Sendromun Gelişim Mekanizmaları

Metabolik değişimlerin temel mekanizması östrojen ve progesteron düzeylerindeki belirgin azalmaya bağlı olsa da fizyopatolojik değişimler karmaşık ve birçok hormonal etkileşimle ilişkilidir. Menopoz ile birlikte kadınlar fizyolojik bir hipogonadizm sürecine girerler ve ergenlik döneminde östrojen etkisiyle periferal bölgelerde (özellikle basen ve kalçada) biriken yağlar, östrojenin azalmasıyla birlikte yeniden dağılım gösterir. Bunun sonucunda, periferal yağ depoları visseral bölgelere kayarak MetS riskinde artışa neden olur.

MetS gelişimi dışında, menopoz ile birlikte yağlı karaciğer hastalığı, tip 2 diabetes mellitus gelişimi veya mevcut diyabetin kötüleşmesi gibi metabolik bozukluklar tetiklenebilir. Tüm bunların sonucu olarak da kardiyovasküler hastalıklarda belirgin bir artış görülür. Özellikle PCOS geçmişi olan kadınlarda bu kardiyo-metabolik risklerin daha da belirgin olacağı unutulmamalıdır.

Menopozla birlikte kadınlarda toplam kilo miktarında da artış olabilir. Bu dönemde kadınların yeme alışkanlıklarında veya fiziksel aktivitelerinde belirgin bir değişiklik olmasa dahi kilo alma eğiliminde olduklarını bildiren çalışmalar vardır. Visseral yağda artış, kilo alma eğilimi ile birleştiğinde bu etki daha çarpıcı olur.

Östrojen azalması, büyüme hormonu düzeylerinin düşmesine neden olarak kas kütlesinin azalmasına da yol açar. Ayrıca, östrojen kaslardaki yağ oksidasyonunu ve adiposit lipolizini hızlandırır ve bunun eksikliğinde yağ kullanımında meydana gelen azalma menopoz döneminde gözlenen metabolik değişikliklere katkıda bulunmaktadır. Ayrıca menopoz ile birlikte androjen seviyeleri genel olarak azalsa bile özellikle menopozal geçiş döneminde östrojen seviyelerinin daha hızlı düşmesi nedeniyle androjenlerin göreceli olarak daha yüksek kaldığı bilinmektedir. Bu değişimin, menopoz döneminde gözlenen olumsuz yağ dağılımı değişikliklerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Vücut yağ artışına katkıda bulunan bir diğer mekanizma da bazal metabolizma hızındaki düşüştür. Bazal metabolizma hızındaki düşüşün sebeplerinden birisi perimenopozal dönemle birlikte ovulasyonun azalması sonucunda ortaya çıkan progesteron düşüklüğüdür. Progesteron, normal fizyolojik koşullarda vücut ısısını artırarak bazal metabolizma hızında yükselmeye neden olmakta ve enerji harcanmasına katkıda bulunmaktadır (yaklaşık günde 50 kcal; luteal faz süresince 12-14 gün boyunca toplamda 600-700 kcal). Menopoz döneminde tüm bunlara bir de yaşlanma sürecine bağlı bazal metabolizma hızında düşüş de eşlik eder.

Metabolik Hastalıkların Yönetimi ve Hormon Tedavisi

Premenopozal dönemden itibaren sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin benimsenmesi, menopoz sonrası ortaya çıkabilecek metabolik ve kardiyovasküler risklerin azaltılmasında en

önemli faktörlerden biridir. Menopoz öncesi dönemden başlanarak kişilerin uygun vücut kilosuna sahip olmaları, fazla kilolu/obez olanların kilo kaybını hedeflemeleri önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite de yağ dokusunun azalmasına katkıda bulunurken aynı zamanda kas kütlesinin korunmasını sağlayarak metabolik hastalık riskinin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Genel olarak, haftada en az üç kez, en az 45 dakikalık antrenman (hızlı yürüyüş veya koşu) yapılması önerilebilir. Bununla birlikte, düzenli fiziksel aktivite, menopoz döneminde karşılaşılabilecek osteoporoz riskini azaltmada da önemli bir rol oynamaktadır.

Bu dönemde, özellikle tip 2 diyabeti olan bireylerde kullanılacak ilaç seçiminde, kilo kaybını destekleyici etkileri nedeniyle metformin, SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri öncelikli olarak tercih edilebilir. Bunun yanında, tip 2 diyabetli kişilerde, yan etkileri göz önüne alarak kullanılan pioglitazon tedavisi de yağ dağılımındaki olumlu etkileri nedeniyle özellikle menopoz döneminde meydana gelen yağ dağılımdaki olumsuz etkiyi tersine çevirmeye yardımcı olabilir. Diyabeti olmayan obez bireylerde hayat tarzı değişikliklerinin yanında orlistat ya da GLP-1 agonistleri gibi ilaçlar da kilo kontrolünde uygun vakalarda menopozun olumsuz etkilerinin azaltılması için kullanılabilir.

Menopoz hormon tedavisi sonrası toplam vücut ağırlığında belirgin bir değişiklik olmasa da yağ dağılımı üzerinde olumlu etkiler görülebilir. MetS bulgularının gerilemesi, yeni diyabet vakalarının azalması ve diyabet progresyonunun yavaşlaması gibi potansiyel faydaları olabilir. Ancak menopoz hormon tedavisinin risk ve faydaları, tedavi edilen kadınların bireysel özelliklerine, tedaviye başlama zamanına ve kullanılan hormon preparatına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Erken menopoz döneminde hormon tedavisinin faydaları daha belirgin olup, yaş ilerledikçe bu faydalar azalmakta ve özellikle 60 yaş üzerindeki bireylerde potansiyel riskler ön plana çıkmaktadır. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde, tedavinin beraberinde getirdiği ek riskler nedeniyle, fizyolojik menopoz sürecine girenlerde yalnızca bu metabolik etkileri hedefleyerek rutin olarak hormon tedavisi kullanımı önerilmemektedir.

Ancak bu önerinin sadece fizyolojik yaşında, doğal yollarla menopoza giren kadınlar için olduğu unutulmamalıdır. Erken menopoza girenlerde, cerrahi veya farmakolojik nedenlerle menopoza giren bireylerde metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskinin daha da arttığı bilinmektedir Yapılan çalışmalar, uygulanan hormon replasman tedavisinin bu grupta metabolik hastalıkları azaltarak kardiyovasküler hastalık gelişimini önleyebileceğini göstermektedir. Genç yaş grubunda yan etki riskinin daha düşük olduğu da göz önünde bulundurularak, özel bir kontrendikasyon olmadıkça hormon replasman tedavisi önerilmelidir.

Bu grupta tedaviye başlanmasına karar verildiğinde, ilaçlara dair bazı ek bilgilerin bilinmesi faydalı olacaktır. Örneğin, tek başına östrojen tedavisi alan gruplarda (ancak birçok kadın endometriumu nedeniyle bu tedaviyi alamamaktadır) kardiyovasküler sonuçların daha olumlu seyrettiği gösterilmiştir. Buna karşın, progesteron ile kombine tedavi uygulananlarda kardiyovasküler olay riskinin bir miktar daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, transdermal östrojen preparatlarının, oral östrojen preparatlarına kıyasla inme ve venöz tromboemboli riskini daha düşük seviyede tuttuğu gösterilmiştir.

TEMD Önerileri

- Menopoz tanısı için 45 yaşın üstündeki kadınlarda, düzensiz menstrüasyon ile birlikte vazomotor semptomlar varsa FSH ölçümü gerekli değildir.
- Menopozal Hormon Tedavisi (HT) riskleri, kullanılan tür, doz, kullanım süresi, uygulama yolu, başlama zamanı ve progesteron ihtiyacına bağlı olarak kadınlar arasında farklılık gösterir.
- HT'nin temel kontrendikasyonları arasında meme kanseri, endometriyal kanser, koroner kalp hastalığı, geçirilmiş venöz tromboembolik olay veya inme/ geçici iskemik atak, aktif karaciğer hastalığı veya açıklanamayan vajinal kanama yer alır.
- HT, faydaları en üst düzeye çıkarmak ve riskleri en aza indirmek için en iyi mevcut kanıtlar kullanılarak bireyselleştirilmelidir.
- HT'nin devam eden fayda ve riskleri periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.
- Menopoz sonrası ilk 10 yıl içinde olan ve/veya 60 yaşın altındaki kadınlarda kontrendikasyon durumu sorgulanmalıdır. Kontrendikasyon yoksa vazomotor semptomların giderilmesi ve kemik sağlığının korunması açısından HT başlanması düşünülmelidir.
- Menopozun başlamasından >10 yıl süre sonra ya da ≥60 yaşta HT'ye başlayan kadınlar için, hormon tedavisinin MI, TİA, stroke, PTE, VTE ve demans riskini artırması nedeniyle riskleri faydalarından daha fazladır.
- 60 yaş altındaki kadınlarda yaklaşık 5 yıllık kullanım genellikle güvenlidir.
- 60 yaş üzerindeki kadınlar hormon tedavisini bırakmak zorunda değildir. Bu hastalar kalıcı sıcak basmaları, yaşam kalitesi sorunları veya osteoporozun önlenmesi için riskler ve faydalar konusunda uygun değerlendirme ve danışmanlık almalı; sonrasında tedavinin devamı konusunda karar verilmelidir.
- Uterusu olmayan menopoz semptomları olan kadınlar için östrojen tedavisinin tek başına kullanımı uygundur.
- Uterusu olan semptomatik kadınlar için, EPT (Östrojen-Progestojen Tedavisi) veya TSEC (Seçici Östrojen Kompleksi), endometrial neoplaziye karşı koruma sağlar.
- Vajinal kuruluk ve diğer vajinal semptomların önlenmesi veya tedavisi için vajinal östrojen (gerekirse sistemik HT ile birlikte) veya diğer östrojen içermeyen tedaviler her yaşta kullanılabilir.
- HT kullanamayan veya tercih etmeyen kadınlarda SSRI/SNRI ve gabapentin gibi ilaçlar vazomotor semptomları azaltabilir.
- Erken menapoza giren kadınlarda, özel bir kontrendikasyon olmadıkça, hormon replasman tedavisi kemik kaybı, kardiyovasküler hastalık, Metabolik Sendrom, inme ve demans riskini azaltmak için önerilir. Özel bir kontrendikasyon yoksa, doğal menopoz yaşına kadar (yaklaşık 50 yaş) hormon tedavisi sürdürülmelidir.
- Alternatif tedaviler, biyoidentik hormonlar, bitkisel östrojenler ve takviye ürünler bilimsel olarak kanıtlanmamış olup, etkinlikleri belirsiz ve potansiyel riskler taşıdığı için önerilmemektedir.
- Menopoz hormon tedavisi kardiyovasküler hastalık, Metabolik Sendrom, diabetes mellitus tedavisi ve önlenmesi için rutin olarak endike değildir.

Kaynaklar

1. Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106:1–15.
2. Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. In: UpToDate, Crowley WF, Barbieri RL (Ed), Waltham, MA, 2025. Available from: https://www.uptodate.com
3. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29:767–794.
4. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? Climacteric. 2017; 20:91–96.
5. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management—getting clinical care back on track. N Engl J Med. 2016;374:803–806.
6. Duralde ER, Sobel TH, Manson JE. Management of perimenopausal and menopausal symptoms. BMJ. 2023;382:e072612.
7. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(11), 3975–4011.
8. Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. In: UpToDate, Snyder PJ, Mulder JE (Ed). Waltham, MA, 2023. [cited 2025 Mar 11]. Available from: https://www.uptodate.com
9. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014; 123(1):202-216. Reaffirmed 2018.
10. Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG. 2017; 124(10):1514-1523.
11. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. Menopause 2017; 24 (3):238-246.
12. The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023; 30(6):573–590.
13. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. Metabolites. 2022; 12(10): 954.
14. Klisic A, Ahmad R, Daka B, et al. Editorial: Cardiometabolic diseases in postmenopausal women. Frontiers in Endocrinology. 2024; 15:1514913.
15. Genazzani AD, Petrillo T, Semprini E, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and menopause: the changes in body structure and the therapeutic approach. Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism. 2023; 4(2):86-91.
16. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia. 2004;47(7):1175-1187.
17. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. The Cochrane database of systematic reviews. 2000; (2): CD001018.

Bölüm
16

Hiperandrojenemili Olguya Yaklaşım

Hiperandrojenemi reprodüktif dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülen bir durumdur. Androjen artışı klinikte hirsutizm, akne, androjenik alopesi, ovulatuvar disfonksiyon ya da daha ağır olgularda virilizm belirti ve bulgularıyla kendini gösterir. Kadınlarda hiperandrojenemiye neden olan birçok neden vardır. Normal sağlıklı tüm kadınlarda bazı androjenler üretilir ve östrojenin yapımı için gereklidir. Hiperandrojenemide ise androjenlerin üretimi artmış, östrojene dönüşümleri azalmış ya da her ikisi aynı anda olabilir. Hiperandrojenemi, klinik belirtilere neden olabileceği gibi klinik belirti vermeden sadece biyokimyasal olarak da tespit edilebilir.

16.1. Kadınlarda Hiperandrojeneminin Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Kadınlarda androjen kaynağı adrenal korteks ve overdir. Testosteron over kaynaklı, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) adrenal kaynaklı, androstenedion ise hem adrenal hem de over kaynaklı androjenlerdir. Over dolaşımdaki dehidroepiandrosteronun (DHEA) %20 'sini, androstenedionun %50'sini ve testosteronun %25'ini üretir. DHEA adrenal bezden salgılanan en baskın androjen olup sulfurik asitle esterleşmesinden oluşan DHEA-S ise adrenal androjen üretiminin en önemli belirtecidir. Sağlıklı bir kadında dolaşımdaki testosteronun %80'i seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı iken, %19'u albumine bağlıdır ve %1'i ise serbest olarak kanda dolaşır. Dolaşımdaki androjenlerden yalnızca testosteron ve testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosteron androjen reseptörlerine bağlanarak etki gösterebilir. DHEA, DHEA-S ve androstenedion albumine bağlı olarak taşınırlar ve çevresel dokularda 17 β OH steroid dehidrojenaz ve 3 β OH steroid dehidrojenaz enzimleri aracılığıyla testosterona dönüşürler. Testosteron da 5 α reduktaz enzimi aracılığıyla kıl foliküllerinde aktif olan dihidrotestosterona dönüşür.

16.1.1. Hiperandrojenemide Klinik Belirti ve Bulgular

Akne: Akne adolesan dönemdeki kız çocuklarında yaygın olarak bulunur. Bununla beraber 20'li yaşların sonlarına doğru devam eden kalıcı akne varlığında hiperandrojeneminin varlığı düşünülmelidir. Eğer akneye hirsutizm ve menstruel bozukluk eşlik ediyorsa hiperandrojenemi olasılığı daha da fazladır. Pilosebase ünit her dokuda testosterona farklı oranda yanıt

verdiğinden akne derecesi ile serum testosteron düzeyi arasında doğrusal orantılı bir ilişki yoktur.

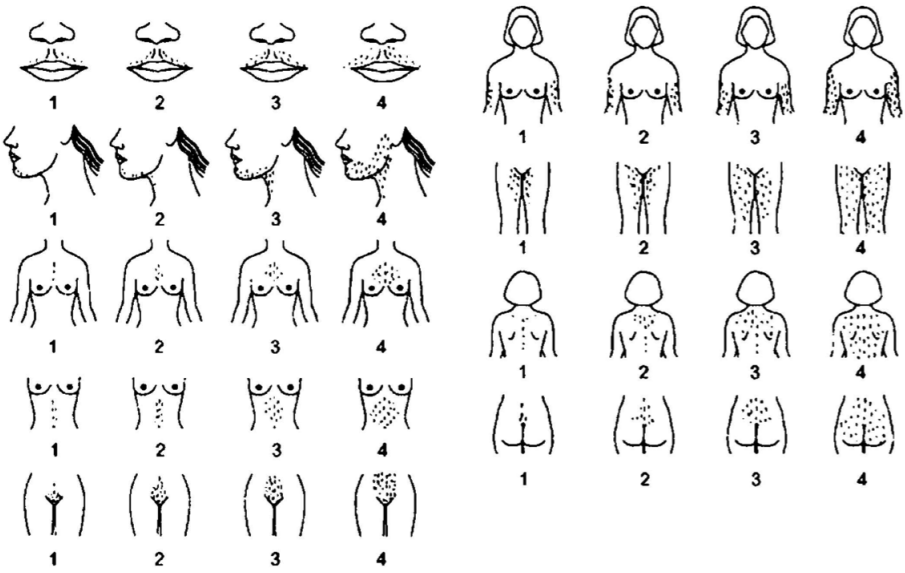
Ovulatuvar disfonksiyon: Hiperandrojenemili kadınlarda değişik derecelerde ovulatuvar disfonksiyon görülür. Oligomenore, amenore, menoraji, metroraji pelvik ağrı, premenstrüel sendrom ve infertilite görülebilir. Ovulatuvar disfonksiyon normal ya da gecikmiş puberteyle birlikte olabilir. Düzensiz menstrüel siklusları amenore izler. Hiperandrojenemili kadınlar normal menstrüel sikluslara da 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. Bu yöntemlerden en basit olanı beden ısısının ölçülmesidir. Normalde bifazik patern varken anovulasyonda flat patern vardır. Diğer yöntem ise menstrüel siklusun 21. gününde ya da bazal beden ısısının artışından sonra progesteron düzeyinin ölçülmesidir. Progesteron düzeyi 3 ng/ml'den düşükse anovulasyondan bahsedilir. Bazı kadınlarda spontan gebelik ve doğum gözlenebilir. Ancak hiperandrojenemide spontan düşük olasılığı artmıştır. Obezite, yeme bozuklukları (anoreksi, bulimia), tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, hipotalamik disfonksiyon ve psikososyal sorunlar gibi menstrüel disfonksiyona neden olan diğer durumlar hiperandrojenemili olgularda ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

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

Hirsutizmin klinik belirtileri androjen duyarlı pilosebase ünit ya da kıl folikülü varlığını gerektirir. Pilosebase ünit yaşam boyu dinamik bir süreç gösterir. Puberteden önce pilosebase ünit vellüs kılları üretirken, pubertede androjenlerin artmasıyla terminal kılları üretir. Pilosebase ünitin 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 gösterebilir. Bu durum yüksek androjen düzeyine sahip kadınların neden hepsinin kutanöz belirtilere sahip olmadıklarını ve klinik olarak belirgin hirsutizm olmadan neden akne ve alopesi gibi belirtilerin görüldüğünü açıklamaktadır.

Kıl dağılımı modifiye Ferriman Gallwey (FG) skorlaması ile değerlendirilir. Dokuz bölge 0-4 arasında skorlanır ve toplamda sıfırdan 36'ya kadar olabilen bir skor elde edilir (Şekil 5.1). 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 ayrı hekimin yaptığı değerlendirmenin ortalama skorunu almak daha doğru olmaktadır. Bu kısıtlamalara karşın FG skoru hirsutizmin

değerlendirilmesindeki önemini korumaktadır. Çin, İran, İtalya, Nijerya, Rusya, Güney Kore, Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri dahil olmak üzere 8 ülkede yapılan 18-45 yaş aralığında 9829 kadının dahil edildiği çalışmada hirsutizm için FG skoru 2023 Uluslararası PKOS Kılavuzu'nda önerildiği gibi, birkaç istisna dışında popülasyonların çoğunluğu için 4 ile 6 arasında önerilmiştir. Bununla beraber hirsutizm tanısı kişiler arası farklılıklar gösterebilir. Bir kadın 3 pozitif FG skorundan bile rahatsız olabilir.



Şekil 16.1. Modifiye Ferriman Gallwey skoru

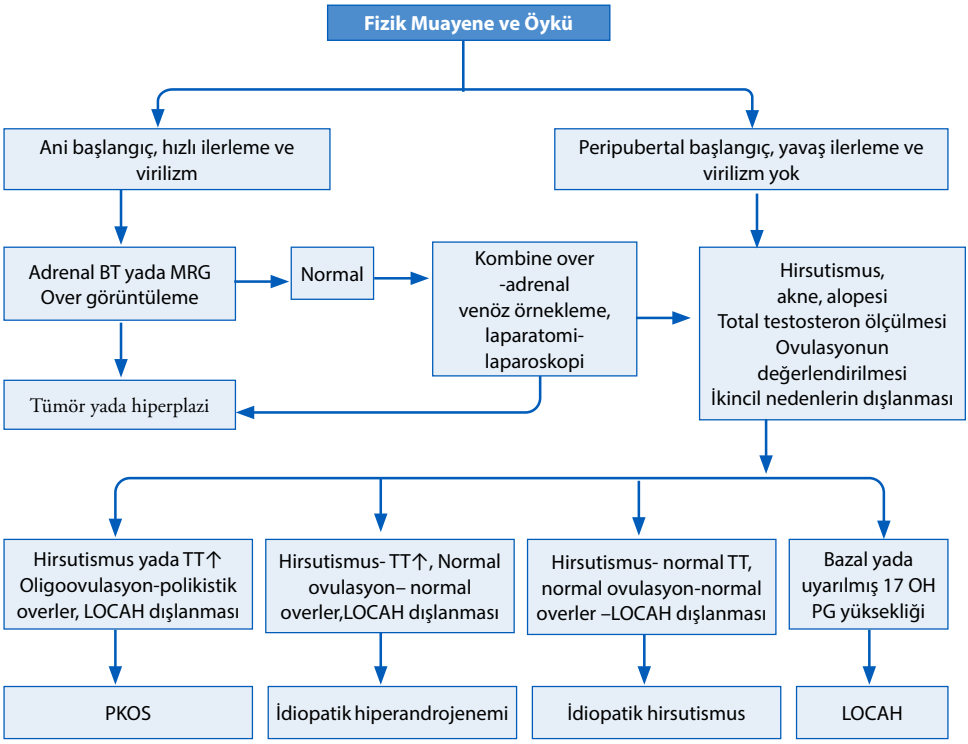
Hirsutizm anoreksiya nervosa, hipotiroidi, glukokortikoid, minoksidil, fenitoin gibi çeşitli ilaçların ya da kimyasalların neden olduğu yaygın, yumuşak özellikte, pigmente olmayan ve androjen artışının neden olmadığı hipertrikozisten ayırt edilmelidir. (Tablo 16.1).

Androjenik alopesi: Alopesi ya da saç kaybı androjen aşırı artışının klinik bir belirtisi olabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5'inde hiperandrojeneminin diğer belirti ve bulguları olmadan alopesi vardır. Kadınlarda genelde verteksde saç kaybı olur, buna lateral kısımlar da eklenebilir. Bununla beraber yaygın saç kaybı virilizm olmadan görülmez. Erkek tipi bitemporal saç kaybı genellikle virilizmli olgularda görülür. Alopesi hiperandrojenemili

kadınlar dışında beslenme bozuklukları, kilo kaybı, anemi ve tiroid disfonksiyonlarında da görülebilir. Ayırıcı tanıda bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Tablo 16.1. Hirsutizm ayırıcı tanısı



PKOS: Polikistik Over Sendromu, **LOCAH:** Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, **TT:** Total testosteron

Hiperandrojenemili Olgularda Ayırıcı Tanı

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

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 %15-25'inde akne ve %10-40'ında androjenik alopesi 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.

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

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

4- Adrenal tümörler: Adrenal kaynaklı tümörler ender olarak yalnızca testosteron salgılarlar. Bu olgularda DHEA-S düzeyi 700 µg/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 hem de 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, DHEA-S ve idrar 17 ketosteroid düzeyleri yüksek olup, deksametazonla baskılanmazlar.

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

6- Hipertekozis: Hipertekozis over stromal teka hücrelerinde testosteron salgısında artış ile giden malign olmayan bir over tümörüdür. Bu olgular PKOS`dan ayırt edilmelidirler. PKOS'un aksine hipertekozisde klinik tablo daha ağırdır ve testosteron düzeyi daha yüksektir

(>700 ng/dl). Hipertekozisde klinik tablo yavaş ilerleyen hirsutizmden belirgin virilizasyona kadar değişkenlik gösterebilir. 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- 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.

9- İyatrojenik hiperandrojenemi: Atletik performansı yükseltmek, libidoyu artırmak ya da kozmetik olarak vücut yapılandırmak için anabolik androjenler kullanılabilmektedir. Oral, parenteral ya da transdermal olarak kullanılan bu anabolik androjenler akne vulgarise, hirsutizme, stria ve seboreik kutanöz değişikliklere yol açar.

10- İdiopatik hirsutizm: Hirsutizm dışında hiperandrojeneminin klinik-laboratuvar belirti ve bulgularının olmadığı; normal ovulatuvar siklusların ve normal over yapısının bulunduğu durum idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır. Hirsutizmli 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. Hirsutizm, akne, sebum artışı ve alopesi gibi hiperandrojeneminin kutanöz belirtilerinin başlama zamanı ve doğal seyirleri öyküde değerlendirilmelidir. PKOS ve LOCAH'da menstruel düzensizlik, hirsutizm ve diğer hipernadrojenemik kutanöz değişiklikler genellikle puberte ile başlar. Androjen salgılayan tümörlerde ise daha ileri yaşlarda başlar. Hirsutizm derecesi ve ilerleme hızı da öyküde araştırılmalıdır. İdiopatik hirsutizm, PKOS ve LOCAH'da klinik genellikle daha yavaş seyirli iken, androjen salgılayan tümörlerde klinik daha kısa sürede başlayıp 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, obstruktif uyku apne belirti ve bulguları öyküde araştırılmalıdır. Hirsutizm ve menstruel düzensizlik varsa altta yatan endokrinolojik bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır. Androjenik etkiye sahip olan ya da kıl büyümesini uyaran metiltestosteron, anabolik steroidler, fenitoin, diazoksid, danazol, siklosporin, valproik asit ve minoksidil gibi ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Hirsutizm, akne, alopesi, oligoamenore ve infertilite aile öyküsü sorgulanmalıdır. Düzensiz menstrüel siklus ve hirsutizm aile öyküsü olan hiperandrojenemili olgularda LOCAH ve PKOS akla gelmelidir. Aile öyküsünde diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, obezite ve dislipidemi varlığı araştırılmalıdır.

Fizik bakıda hastanın kan basıncı, beden ağırlığı, boyu, beden kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçülmelidir. Hiperandrojeneminin hirsutizm, akne ve alopesi gibi cilt bulguları değerlendirilmelidir. Hirsutizm derecesi modifiye FG yöntemi ile değerlendirilmelidir. 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 olabilmektedir.

Virilizasyonun fizik bakı bulguları değerlendirilmelidir. Göğüslerde atrofi, erkek tipi kas yapısı, alopesi, kliteromegali değerlendirilmelidir. Normal kadınlarda klitorisin boyutu değişkenlik gösterir. Kliteromegali klitoral uzunluk ya da klitoral indekse göre değerlendirilir. Klitoris 10 mm'den büyükse ya da indeks 35>mm^2 ise kliteromegaliden söz edilir. Servikal dilatasyonla servikal mukus varlığı ile ovulatuvar durum değerlendirilmelidir. Uterus ve adneksler kitle açısından muayene edilmelidir.

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

16.1.2 Hiperandrojenemide Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

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 chromotography-tandem mass-spectroscopy (LC-MS/MS) yöntemidir. Birçok merkezde kullanılan immunoassay yöntemi kadınlarda testosteron ölçümü için yeterli değildir. Halen kullanılan direkt yöntem, serbest testosteron düzeyinin değerlendirilmesi için çok geçerli bir yöntem değildir. Equlibrium dializ yöntemi ile ya da total testosteron/SHBG oranıyla hesaplanan serbest testosteron düzeyi daha doğru sonuç vermektedir. 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 hirsutizm şiddetinin arttığı durumlarda erken sabah total ve serbest testosteron düzeyleri ölçülmelidir. 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.

DHEA-S: Birçok laboratuvarda DHEA-S düzeyinin üst sınırı 350 µg/dl'dir. DHEA-S düzeyi 700µg/dl den yüksekse adrenal kökenli tümörler akla gelmelidir. DHEA-S düzeyi LOCAH, Cushing hastalığı, adrenal adenomların yanı sıra PKOS'lu olgularda da yükselebilir.

Serum androstenedion: PKOS ya da hirsutizm 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 folliküler dönemde sabah 08.00'de 17 OH progesteron düzeyi ölçülmelidir. Erken folliküler dönemde 17 OH progesteron düzeyi 200 ng/dl'den yüksekse LOCAH tanısını düşündürür. Bu olgularda 250 mcg ACTH uyarı

testi ile tanı onaylanır, abartılı bir 17 OH progesteron yanıtı oluşur ve birçok olguda ACTH uyarı testinde 17 OH progesteron düzeyi 1500 ng/dl'den yüksektir.

Diğer testler: Özellikle oligo/amenoreli olgularda prolaktin düzeyi ölçülmeli ve gebelik testi yapılmalıdır. Tiroid hastalıkları açısından TSH düzeyine bakılmalıdır. Cushing hastalığından şüphelenilen durumlarda ise tanıya yönelik (1 mg, 2 mg deksametazon supresyon testi, idrar serbest kortizolü, ACTH, CRH uyarı testi ve IPSS gibi) testler yapılmalıdır.

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 değerlendirmeler de yapılmalıdır.

Görüntüleme Yöntemleri

***Pelvik USG*:** Yüksek rezolusyonlu transvajinal pelvik USG PKOS, ovaryan androjen salgılayan tümör ve hipertekozis ayırıcı tanısında önemlidir. Büyük kistler, solid 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 ve androjen salgılayan seks kord stromal tümörleri sıklıkla USG ile görülmeyebilirler. Overler normal ya da hafif asimetrik olarak görülebilirler, bu olgularda pelvik MRG ve 18 florodeoksiglukoz PET küçük tümörleri saptamada yararlı olabilir. Ovaryan hipertekozisde 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 ya da BT ile kolaylıkla saptanır. Over kaynaklı tümörler küçük olduklarından BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle saptanmayabilirler. 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 deneyimli bir radyolog tarafından yapılmalıdır. Ayrıca sağ sol gradient farkı açısından da bir görüş birliği yoktur. Bununla beraber sağ/sol over ven testosteron gradiyenti 1,44'den büyükse %90 sağ over, eğer 1,44'den düşükse %86 sol ya da iki taraflıdır. Selektif over venöz örnekleme fertiliteyi etkileyeceğinden özellikle premenopozal kadınlarda ve adrenal kitlesi olan androjen kaynağı hakkında kesin tanıya varılamayan olgularda tercih edilmelidir. Postmenopozal kadınlarda ve çocuk doğurma isteği olmayan premenopozal kadınlarda yarar zarar dengesi açısından iki taraflı ooferektomi tercih edilebilir.

16.2. Polikistik Over Sendromu

16.2.1 Tanım

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 yedi hastalık bir seride PKO ve amenore birlikteliği şeklinde tarif edilen PKOS hakkında aradan geçen yıllar içerisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etiyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, eldeki kanıtlar, bunun epigenetik, gelişimsel ve çevresel bileşenleri olan poligenik bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları ve beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. PKOS'ta LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir. PKOS'da over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Theka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17-OH progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını düşündürmektedir. Ek olarak, biriken veriler, polikistik overlerdeki artan küçük antral foliküller tarafından salgılanan yüksek düzeydeki anti müllerian hormonunun (AMH), GnRH'nın pulsatil salgılanmasını şiddetlendirdiğini ve bu hastalarda nöroendokrin disfonksiyona katkıda bulunduğunu göstermektedir. İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. İnsülin direnci ve beraberinde kompansatuvar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obezitesi olan PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur. Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. PKOS'da insülin 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.

16.2.2 Görülme Sıklığı

PKOS, ergenlik ve yetişkinlik döneminde değişen ve farklı ırksal ve/veya etnik kökenlere sahip kadınlar arasında farklılık gösteren geniş bir klinik görünüm yelpazesine ve çeşitli fenotipik sunumlara sahip oldukça heterojen bir durumdur. Dünya çapında görülme sıklığı, kullanılan tanı kriterlerine ve incelenen popülasyona bağlı olarak %4 ile %21 arasında değişmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen ve literatürde populasyonu temsil eden bir örneklemde 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. Bazı durumlar PKOS'un artan yaygınlığıyla ilişkilidir. PKOS sıklığının arttığı durumlar Tablo 16.2'de özetlenmiştir.

Tablo 16.2 PKOS sıklığının arttığı durumlar

• Oligoovulatuvar infertilite
• Obezite
• Diabetes mellitus (Tip 1, Tip 2, Gestasyonel diyabet)

Tablo 16.2 PKOS sıklığının arttığı durumlar

• Prematür adrenarj öyküsü
• Birinci derece akrabalarda PKOS öyküsü
• Etnik köken (Meksikalı Amerikalı, Avustralyalı yerliler)
• İlaçlar (Valproik asid)

16.2.3 Klinik ve Laboratuvar Tanı Kriterleri

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 kriter- lerine göre PKOS olarak kabul edilmektedir. Günümüzde, Rotterdam kriterleri yetişkin kadınlarda PKOS tanısı için en yaygın kullanılan ve uluslararası olarak onaylanan kriterlerdir. Ovulatuvar olan veya hiperandrojenizmi olmayan ancak PKO'su olan kadınlarda PKOS'un tanımlanmasına olanak tanıyan Rotterdam kriterleri, PKOS yaygınlığında önemli bir artışa yol açmış ve PKOS fenotiplerinin heterojenliğini orijinal NIH tanımına kıyasla genişletmiştir (Tablo 16.3).

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.

Tablo 16.3 Rotterdam tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu (PKOS) fenotipleri.

Diagnostik Kriter	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm	+	+	+	-

Tablo 16.3 Rotterdam tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu (PKOS) fenotipleri.

Oligo-anovulasyon	+	+	-	+
Polikistik over morfolojisi	+	-	+	+

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

Hiperandrojenizm (androjen fazlalığı): Hiperandrojenizm biyokimyasal ya da klinik olabilir. Biyokimyasal hiperandrojenizm başta testosteron olmak üzere serum androjenlerindeki artışı ifade eder. PKOS'ta klinik hiperandrojenizmin en sık bulgusu ise hirsutizmdir. 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 metodlarında laboratuvarlar arası standardizasyon henüz sağlanamamıştır. Klinik hiperandrojenizmin derecelendirilmesi semi-kantitatiftir, etnik gruplara göre değişkenlik gösterebilir. Klinikte hirsutizm skorlaması yapılırken fotoğraflı hirsutizm atlasından yararlanılabilir.

Ovulatuvar disfonksiyon: PKOS'un tüm tanı sınıflamalarında yer alan ve klinikte hastalar için önemli bir kriterdir. Anovulatuvar infertilite PKOS'da sık görülen bir problemdir. 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 antral follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. PKO değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Uluslararası PKOS Network, pelvik ultrasonografi çözünürlüğündeki gelişmeler nedeniyle revize edilmiş kriterler önermiştir Polikistik/multifoliküler bir overin teşhisi için eşik değerin over başına ≥20 foliküle çıkarılması önerilmiştir. Ayrıca, >10 ml'lik bir over hacminin PKOS ile uyumlu olduğu da kabul edilmektedir. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifoliküler over, hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan foliküler 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. 2023 yılı uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlendirmesi ve yönetimi kılavuzu, yetişkinlerde jinekolojik ultrasonografiye alternatif olarak kullanılabilecek yeni bir kriter olarak yüksek anti-müllerian hormon (AMH) düzeylerini vurgulamıştır. Serum AMH, küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküller tarafından eksprese edilir. Serum AMH konsantrasyonları, ilkel folikül havuzunun büyüklüğünü yansıtır. Yetişkin kadınlarda AMH seviyeleri

yaşla birlikte (primordial folikül havuzu azaldıkça) kademeli olarak azalır ve menopozda tespit edilemez hale gelir. Transvajinal görüntülemede tespit edilen küçük antral folikül sayısının serum AMH konsantrasyonları ile korele olduğu görülmektedir. PKOS'lu kadınlarda ortalama AMH konsantrasyonları yüksektir ancak yaş eşleştirilmiş, PKOS'lu olmayan kadınlarla örtüşebilmektedir. Serum AMH düzeyi sadece tanı algoritmasına uygun olarak kullanılmalıdır. Düzensiz adet döngüsü ve hiperandrojenizmi olan kadınlarda PKOS tanısı için AMH düzeyi ölçülmesine gerek yoktur. Serum AMH düzeyi PKOS tanısında tek başına bir test olarak ve adolesanlarda tanı aracı olarak kullanılmamalıdır. Serum AMH düzeyini etkileyebilecek durumlar (yaş, VKİ, OKS kullanımı gibi) mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. AMH genel popülasyonda 20-25 yaşlarında pik yapmaktadır. VKİ arttıkça AMH seviyeleri azalmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı AMH üretimini baskılamaktadır. Kadınlarda AMH ölçümü yapan laboratuvarlar popülasyona ve teste özgü kesme değerleri kullanmalıdır.

Ayırıcı 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 ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. Klasik olmayan tipte konjenital adrenal hiperplazi (LOCAH), 17-hidroksiprogesteron düzeyinin erken folliküler fazda <2–3 ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda kısa ACTH testi yapılarak 21 α-hidroksilaz eksikliğine bağlı LOCAH 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 akromegaliyi düşündürebilecek bulgular varlığında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ölçümü ve büyüme hormonu supresyon testi uygulanır. Androjen salgılayan tümörler açısından hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulguları uyarıcı olabilir.

Tablo 16.4 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

16.2.4 Polikistik Over Sendromunda Metabolik Hastalıkların Yönetimi

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. İnsülin direnci ve metabolik işlev bozukluğu, sendromun patogenezinde önemli bir role sahiptir ve PKOS'lu kadınların yaşamları boyunca sağlıkları üzerinde önemli bir yük oluşturan birçok olumsuz metabolik sonuca katkıda bulunur. 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'un klinik, endokrin ve metabolik özellikleri bakımından büyük farklılıklar gösteren bireysel fenotiplerinin tanımlanması önem arzetmektedir. Mevcut veriler, fenotip A veya B'ye (klasik PKOS) sahip kadınların, diğer PKOS fenotiplerine sahip kadınlara kıyasla daha yüksek VKİ ve bel çevresi, daha yüksek insülin direnci, yüksek trigliserit seviyeleri, daha düşük HDL kolesterol ve metabolik sendrom yaygınlığının artması gibi daha kötü bir kardiyometabolik profile sahip olduğunu göstermektedir. Fenotip D'li (hiperandrojenemik olmayan PKOS) kadınlar, VKİ'leri eşleştirilmiş kontrol bireylerinden neredeyse ayırt edilemeyen bir kardiyometabolik profile sahiptirler. Ancak, sınırlı kanıtlar, hiperandrojenemik olmayan PKOS'lu zayıf kadınların bile hiperinsülinemik-öglisemik klemp testi ile ölçüldüğünde VKİ'leri eşleştirilmiş kontrol bireylerinden daha fazla insülin direncine sahip olduğunu göstermektedir.

a) PKOS, Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadırlar. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarda diyabet öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35–40'a 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 anormaliklerinin belirlenmesinde en iyi metod oral glukoz tolerans testidir. PKOS'lu hastaların tanı ya da takibinde insülin düzeyi ölçülmesi ya da herhangi bir matematiksel formülle insülin direnci hesaplanması önerilmez.

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

c) PKOS ve Kardiyovasküler Risk

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi nedeni ile bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek

risk altında oldukları düşünülmektedir. PKOS ilişkili dislipideminin 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.

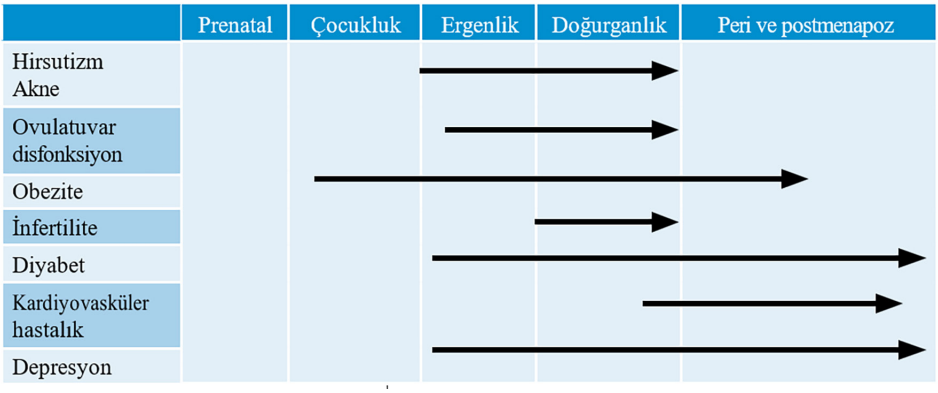
d) PKOS ve Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

PKOS'lu kadınlarda bildirilen MASLD prevalansı incelenen popülasyonların özelliklerindeki farklılıklardan, PKOS için kullanılan farklı tanı kriterlerinden ve MASLD'yi değerlendirme yöntemlerindeki (örneğin, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer görüntüleme çalışmaları veya karaciğer biyopsisi) farklılıklardan dolayı %15 ila %55 gibi geniş bir aralıkta bulunmaktadır. PKOS'lu kadınlarda, zayıf kadınlar da dahil olmak üzere, PKOS'u olmayan kadınlara kıyasla MASLD prevalansının artması, VKİ'den bağımsız başka mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Yüksek androjen seviyelerinin ve insülin direncinin PKOS'lu kadınlarda MASLD'nin bağımsız öngörücüleri olduğu gösterilmiştir.

Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskine yönelik olarak tanı aşama- sında OGTT uygulanmalı ve glukoz homeostazı değerlendirilmelidir. PKOS'da normal glukoz toleransı durumundan bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabete ilerleme hızı da artmış oldu- ğundan normal glukoz toleransı bulunan hastalarda OGTT düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve met- formin gibi erken tedavi seçenekleri ile tip 2 diyabete progresyon geciktirilebilir ya da önlenebilir.

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 reprodüktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır. Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir.



Yaşam boyunca PKOS klinik seyri

16.2.5 Polikistik Over Sendromu Ve Genetik

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur. Genetik faktörler sendromun gerek reprodüktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmakta ve hastaların aile bireylerinde de PKOS bulguları artmış sıklıkta görülmektedir. PKOS'un kalıtsal temeli, ikiz çalışmaları ve etkilenen kadınların birinci derece kadın akrabalarında PKOS görülme sıklığının arttığını gösteren raporlarla ortaya konmuştur. En büyük ikiz çalışması %71'lik bir monozigot korelasyonunu ve %38'lik bir dizigot korelasyonunu belgelemiştir. PKOS'lu kadınların annelerinde ve kız kardeşlerinde PKOS yaygınlığı %20 ila %40'tır ve genel popülasyonda görülen orandan önemli ölçüde daha yüksektir ve PKOS'un genetik bir temele dayandığını güçlü bir şekilde desteklemektedir. Dikkat çekici olanı, PKOS'un kalıtımının yaklaşık %70 olduğu tahmin edilmektedir, ancak genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) şu ana kadar tanımlanan PKOS lokuslerinin kalıtımdan sorumlu olduğu oran %10'dan azdır; bu oran diğer karmaşık genetik özelliklerde gözlemlenen orandan farklı değildir. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Han Çinlilerinde veya Avrupa kökenli kadınlarda GWAS analizlerinde, genom çapında önemlilik düzeyinde PKOS riskiyle ilişkili 19 lokus tanımlanmıştır. Bu risk lokuslarının birçoğu, FSHR, LHCGR ve INSR gibi PKOS için aday genler olarak daha önce kabul edilmiş genleri veya PKOS'da henüz dikkate alınmamış ancak tip 2 diyabet ve obezite gibi belirli hastalık yollarıyla bağlantılı olan genleri içermektedir. Metabolik regülasyonda görev alan genler arasında gonadotropin salgılanması ve etkisinde (FSHB, FSHR, LHCGR), androjen biyosentezinde (DENND1A), follikül gelişiminde (HMGA2, YAP1) ve overlerin yaşlanmasında (FSHB, RAD5) görev alan genler bulunmaktadır.

16.3 Hiperandrojeneminin Tedavisi

Hiperandrojenemili bir olguda tedavi hiperandrojeneminin nedenine, tedavinin amacına, hastanın birincil yakınmasına, tedavinin uzun süreli risk ve yararlarına göre belirlenir. Hasta fertilizasyon istiyorsa tedavi seçiminde fertilizasyona uygun tedavi planlanmalıdır. Eğer fertilizasyon istenmiyorsa ana yakınmaya yönelik olarak tedavi planlanır. 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 bir tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik/kozmetik yöntemler ile birlikte kullanılmalıdır.

Hiperandrojeneminin tedavisi aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1- Yaşam tarzı değişikliği

2- Lokal tedavi yöntemleri

3- Farmakolojik tedaviler

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 duyarlılaştırıcı ilaçlar (metformin, glitazonlar)

16.3.1 Yaşam Tarzı Değişikliği Ve Lokal Tedaviler

a) Yaşam Tarzı Değişikliği

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

b) 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 de uygulanabilir. 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 hasarlayan yöntemlerdir. Elektroliz ile her bir kıl folikülü yıkılırken, lazer epilasyon ile büyük alanlar hızlı ve çabuk olarak tedavi edilir. Sarı ya da beyaz kıl içeren olgularda foto epilasyon yerine elektroliz yöntemi tercih edilmelidir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda lazer epilasyonun hirsutizm üzerine etkisinin iki yıla kadar uzadığı gösterilmiştir. Hiperandrojenemik kadınlarda kıl folikülü uyarılması devam ettiğinden lazer epilasyon sonrası kıl büyümesi tekrarlamaktadır.

%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 handikapı sebaseöz glandların tıkanması nedeniyle aknenin tedavisinin zorlaşması ve şiddetinin artmasıdır.

16.3.2 Oral Kontraseptif Kullanım Endikasyon Ve Kontrendikasyonları

Androjen baskılayıcı tedavi seçenekleri arasında kombine oral kontraseptifler (OKS), uzun etkili GnRH analogları ve glukortikoidler yer almakla birlikte uzun etkili GnRH analogları ve glukortikoidler yüksek maliyet ve yan etki profili nedeniyle tercih edilmez. Tedavide birinci seçenek OKS'lerdir. OKS'ler başlıca hipofizden LH salgısını inhibe ederek (over

androjen salgısını azaltır) ve karaciğerden SHBG düzeyini artırarak (serbest androjen düzeylerini azaltır) androjen düzeyini azaltırlar. Bu iki ana etkiye ek olarak adrenal androjen salgısını azaltarak ve androjenlerin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek de androjen salgısını azaltmaktadırlar. Androjen düzeyinin azalması hirsutizm tedavisinde etkili olmaktadır. Halen kullanılmakta olan OKS'ler sentetik oral östrojen ve progestin kombinasyonudurlar. Genellikle adetin 5. ve 25. günleri arasında 21 gün olarak kullanırlar ve son 7 günde de kesilme kanaması meydana gelir.

OKS'ler

1. Hafif hirsutizmli olgularda tek ilaç olarak

2. Ağır ve orta hirsutizmli olgularda antiandrojen ilaçlarla beraber adjuvant ya da kontrasepsiyon yöntemi olarak

3. Oligo ya da amenoreik PKOS'lu hirsutizmli kadınlarda normal menstruel siklusu sağlamak amacıyla kullanılırlar.

OKS kullanımında androjenik etkisi olmayan ya da anti-androjenik progestinleri içeren kombine preparatlar tercih edilebilir. Ancak bugün için tedavide herhangi bir OKS ajanın diğerlerine üstün olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır. Kombine oral kontraseptif haplar, adet düzensizliği ve hiperandrojenizm için birinci basamak farmakolojik tedavi olup, önerilen spesifik bir preparatı yoktur ve daha düşük dozlu ve yan etkisi daha az olan etinil estradiol preparatları tercih edilir. Östrojen olarak genellikle 20–35 mcg etinilestradiol kullanılırken, progestin olarak birçok progesteron derivesi kullanılabilir. Venöz tromboembolizm riski olan olgularda başlangıç tedavisi olarak 20 mcg etinilestradiolle birlikte düşük riskli progestin içeren OKS'ler tercih edilmelidir. Kırk iki çalışmalık bir metaanalizde 20 mcg ve 30/35 mcg etinilestradiol içeren OKS'lerin serum serbest ve total testosteron düzeylerini benzer oranda baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle venöz tromboembolizm riskini en aza indirmek için düşük doz etinilestradiol içeren OKS ile tedaviye başlanması daha uygun olur. Progestin olarak düşük androjenik etkiye sahip olan desogestrel ve gestodene gibi progestinler, anti-androjenik etkiye sahip olan siproteron asetat ya da drospirenon tercih edilir. Levonergestrel gibi androjenik etkiye sahip olan progestin içeren OKS'ler hirsutizmi artırdığından dolayı tercih edilmemelidirler. Levonergestrel ayrıca metabolik parametreler üzerine olumsuz etkiye de sahiptir. OKS'ler hirsutizmi düzeltmelerinin yanı sıra antiandrojen kullanılan olgularda kontrasepsiyon ve menstruel siklusun düzenlenmesi amacıyla da kullanılırlar. OKS tedavisi planlanırken OKS kullanımı kontrendikasyonları ve riskleri açısından Dünya Sağlık Örgütü Kılavuzu önerilerine uyulması önemlidir (Tablo …..)

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 (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid) ve 5α-redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır.

16.3.3 Androjen Baskılama Yöntemleri

Antiandrojenler

a) Spironolakton: Spironolakton aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu bir diüretikdir. Testosteron reseptörüne bağlanarak testosteronun etkisini inhibe eder. Aynı zamanda testosteronun ovaryan üretimini ve klirensini azaltır. 50–200 mg/gün dozunda hirsutizmli olguların %60-70'inde etki gösterir. Yararlı etkisi iki ayda başlar altı ayda en üst düzeye ulaşır ve 12 hafta sürer. Yararlı etkisi adrenal androjenler üzerine etkisinden daha çok ovaryan androjen üretimi üzerine olan etkisine bağlıdır. Spironolakton tek başına kullanıldığında idiopatik hirsutizm de etinilestradiol+ siproteron asetat kombinasyonu kadar etkilidir. Hiperkalemi, gastrointestinal yan etkiler ve menstruel siklus düzensizliği en önemli yan etkileridir. OKS ile beraber kullanıldığında menstruel düzensizlik düzelir. Günde 25-100 mg dozunda kullanılmasının yan etki riskinin daha düşük olduğu görülmektedir.

b) Siproteron asetat: Siproteron asetat progostenel ve anti glukokortikoid etkiye sahip bir antiandrojenik ilaçtır. LH salgısını baskılayarak ovaryan androjen salgısını azaltır, ek olarak 5α redüktaz aktivitesini de baskılayabilir. Potansiyel teratojen etkisinden dolayı OKS ile kombine olarak kullanılmalıdır. Hastaların %60–80'inde tedaviye iyi yanıt alınır. Menenjiyom dahil olmak üzere artmış risk nedeniyle >10 mg dozlarında siproteron asetat önerilmemektedir.

Androjen Reseptör Aktivitesini Antogonize Eden İlaçlar

Finasterid: 5α 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'lik düşük doz finasterid tedavisi 5 mg finasteride göre daha az yan etkisi olması ve aynı oranda etkinliği açısından tercih edilmektedir.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler hipotalamusdan CRH ve dolayısıyla hipofizden ACTH salgısını baskılayarak adrenal kaynaklı androjenleri baskılamak amacıyla hirsutizm tedavisinde kullanılmışlardır. Antiandrojenlere ve OKS'lere göre daha az etkilidirler. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili seçilmiş olgular dışında kullanılması önerilmemektedir. LOCAH'lı olgularda OKS ve antiandrojen tedavi tolere edilemediğinde hirsutizm tedavisinde kullanılabilirler. 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. Hirsutizm tedavisinde yararlı olabilirler. Ancak pahalı olmaları, adrenal androjen salgısını baskılamamaları ve osteoporozdan korunmak nedeniyle östrojen tedavisine gerek duyulması önemli dezavantajlarıdır. GnRH analogları tedaviye yanıt vermeyen over kaynaklı hiperandrojenemi olguları dışında kullanılmamalıdır.

16.3.4 Ovülasyon İndüksiyonu ve Fertilitenin Yönetilmesi

PKOS'lu hastalar, hamileliğin çoğunlukla doğal yollarla veya yardımcı üreme teknikleri ile başarılı bir şekilde elde edilebileceğinden emin olmalıdırlar. Rutin gebelik öncesi bakıma uygun olarak, gebelik planlayan PKOS'lu kadınlarda kilo, kan basıncı, sigara, alkol, diyet ve beslenme durumu, folat takviyesi, egzersiz, uyku ve zihinsel, duygusal ve cinsel sağlıkları dikkate alınmalıdır. Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. OKS'ler menstrüel siklusu düzenlerler, endometrium üstünde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeylerini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte ideal tedavi şemasında düşük maliyetli invazif olmayan tedavi seçenekleri ile başlanır ve cevap alınamazsa invazif tıbbi ve cerrahi seçenekleri kullanılır. Ovulasyon indüksiyon tedavisi öncesinde gebelik dışlanmalıdır. Letrozol, metformin ve klomifen sitrat dahil olmak üzere ovulasyon indüksiyon ajanlarının kullanımı birçok ülkede off-labeldir. Bu ajanların kullanımına izin verildiğinde, sağlık profesyonellerinin kadınları bilgilendirmeleri ve kanıtları, olası endişeleri ve yan etkileri tartışmaları gerekir. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat kullanılabilir. Bu ajanla hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Anovulatuar infertilitesi olan ve başka infertilite faktörü olmayan PKOS'lu kadınlarda yumurtlamayı, klinik gebelik oranını ve canlı doğum oranlarını iyileştirmek için klomifen sitrat yerine letrozol kullanılabilir. Mevcut kanıtlar, letrozol veya klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu veya doğal gebe kalma arasında fetal anormallik oranlarında bir fark olmadığını göstermektedir. Metformin, anovulatuar infertilitesi olan ve başka infertilite faktörü olmayan PKOS'lu kadınlarda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirmek için tek başına kullanılabilir.Ancak kadınlara daha etkili ovulasyon ajanlarının olduğu bilgisi verilmelidir. Metformin, klomifen sitratla kombine de kullanılabilir. Klomifen sitrat kullanımı (tek başına veya metformin ile birlikte) çoğul gebelik riskini artırır ve bu nedenle yakın ultrasonografik takip gereklidir. Tedaviye yanıtsız 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.

İnsulin Duyarlılığını Artırıcı Ajanlar

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ile bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının rasyonelini oluşturmaktadır. Bu grupta inositoller etkin olmamaları nedeniyle, thiazolidinedionlar ise güvenlik problemleri nedeniyle önerilmemektedir. Literatürde PKOS'da en fazla verisi olan ajan metformindir. Bir biguanid analogu olan metformin etkisini esas olarak karaciğerde insulin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını artırır. PKOS 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.

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
Kombine oral kontraseptif kullanımı kontrendikasyonları *Nadir görülme sıklığı ve yüksek maliyetten dolayı rutin tarama önerilmez.

TEMD Önerileri

- Hiperandrojenemi reprodüktif 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
- 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.
- Polikistik over sendromu (PKOS), androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik overler (PKO) ile karakterize sık görülen kompleks bir bozukluktur.
- Günümüzde, Rotterdam kriterleri yetişkin kadınlarda PKOS tanısı için en yaygın kullanılan ve uluslararası olarak onaylanan kriterlerdir.
- Rotterdam tanı kriterlerine göre dört farklı fenotip tanımlanmıştır.
- PKOS'ta LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir.
- Yetişkinlerde PKO morfolojisini belirlemek için jinekolojik ultrasonografiye alternatif olarak anti-müllerian hormon (AMH) düzeyleri ölçülebilir.
- Düzensiz adet döngüsü ve hiperandrojenizmi olan kadınlarda PKOS tanısı için AMH düzeyi ölçülmesine gerek yoktur.
- Serum AMH düzeyi PKOS tanısında tek başına bir test olarak ve adolesanlarda tanı aracı olarak kullanılmamalıdır.
- PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.
- Metabolik regülasyonda görev alan genler arasında gonadotropin salgılanması ve etkisinde (FSHB, FSHR, LHCGR), androjen biyosentezinde (DENND1A), follikül gelişiminde (HMGA2, YAP1) ve overlerin yaşlanmasında (FSHB, RAD5) görev alan genler bulunmaktadır.
- PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri arasında glukoz intoleransı, tip 2 diyabet, dislipidemi, obezite, hipertansiyon ve depresyon sayılabilir.
- Hiperandrojenemi tedavisinde tedavi şeklinin belirlenmesinde hastanın yakınmaları ve hastanın beklentisi temel rol oynar
- Hirsutizm tedavisi reproduktif dönem boyunca süren süregen 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 fetüsde 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

Kaynaklar

1. Barbieri LR, Ehrmann DA, Synder PJ, Crowley WF, Martin KA. Evaluation of premenopausal women with hirsutism.UpToDate 2025.
2. Barbieri LR, Ehrmann DA, Synder PJ, Crowley WF, Martin KA. Pathogenesis and causes of hirsutism.

UpToDate 2025

3. Martin AK, Anderson RR,Chang RC, Ehrman D, Lobo AR, Murad HM, Pugeat MM,R osenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopousal women: An endocrine society clinical practise guideline.J Clin Endocrinol Metabol 2018: 103:1233-57.
4. Sharma A,Welt KC. Practical aprroach to hyperandrojenism in women. Med.Clin.N.Am. 2021
5. Tewary S, Davies R, Prakash A. Hirsutism. Obst. Gynecol Reprod Med. 2021 103-108.
6. 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.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. 2018 Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 110: 364-379
13. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. 2023 Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 108: 2447-2469.
14. Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL 2014 Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. World J Gastroenterol 20: 14172-84.
15. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI 2006 Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. J Clin Endocrinol Metab 91: 2100-2104.
16. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R 2001 Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril 75: 53-58.
17. Dapas, M. & Dunaif, A 2022 Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification. Endocr. Rev 43: 927–965.
18. Bizuneh AD, Joham AE, Tay CT, Kiconco S, Earnest A, Dhungana RR, Suturina LV, Zhao X, Gambineri A, Ramezani Tehrani F, Yildiz BO, Kim JJ, Xu L, Makwe CC, Teede HJ, Azziz R 2025 The PCOS Phenotype in Unselected Populations study: ethnic variation in population-based normative cut-offs for defining hirsutism. Eur J Endocrinol 192: 228-239.
19. Bozdag G, Mumusoglu S, Coskun ZY, Yarali H, Yildiz BO 2019 Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population. Reprod Biomed Online 2019 39: 522-529.
20. Helvaci N, Yildiz BO 2025 Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. Nat Rev Endocrinol 21: 230-244.

Bölüm
17

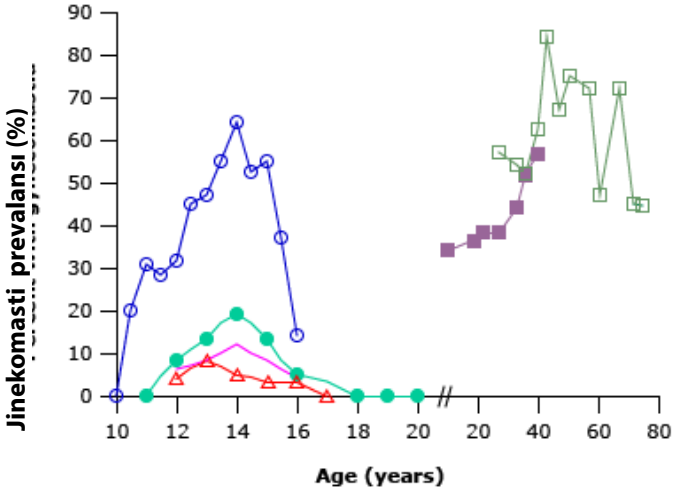
Jinekomasti

17.1 Tanım

Jinekomasti, erkek meme dokusunun fizyolojik ya da patolojik nedenlerle iyi huylu proliferasyonu ve kadın memesine benzer bir görünüm kazanmasıdır. Jinekomasti, Yunanca "gyne" (kadın) ve mastia (meme) sözcüklerinin birleşimi ile türetilmiştir. İlk olarak Yunan hekim Galen (MS 130-200) tarafından ortaya atılmıştır, ancak Aristoteles'ten (MÖ 384-322) bu yana bilinen bir kavramdır. Jinekomastinin glandüler proliferasyon olmadan aşırı yağ birikmesiyle karakterize edilen psödo-jinekomastiden yani lipomasti'den ayırt edilmesi gerekir.

17.2 Görülme sıklığı

Jinekomasti, sıklığı yaşa ve tanımı için kullanılan kriterlere bağlı olarak %32 ile %65 arasında değişen yaygın bir durumdur. Sıklık, bir erkeğin yaşamı boyunca üç ayrı pik gösterir; ilk pik bebeklik döneminde, ikincisi ergenlik döneminde ve üçüncüsü orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde gözlemlenir. Bebeklik dönemindeki jinekomasti, genellikle yaşamın ilk yılında kendiliğinden düzelen yaygın bir durumdur. Ergenliğin ortasındaki erkek çocukların yaklaşık %50'sini etkiler ve vakaların %90'ından fazlasında 24 ay içinde kendiliğinden düzelir (Şekil 17.1).



Şekil 17 .1. Çeşitli kronolojik yaşlarda jinekomasti prevalansı

17.3 Sınıflama

Yetişkinlikte jinekomasti prevalansı yaş arttıkça artar; Türkiye'de, bilgisayarlı tomografi ile yapılan bir incelemede insidental jinekomasti prevalansı %27.6 olarak bulunmuş, 60-70 yaş ve 70-80 yaş aralığında pik saptanmıştır. Uygun şekilde incelenen vakaların yaklaşık %45-50'sinde altta yatan bir neden bulunabilir. En sık görülen nedenler sistemik hastalıklar, tıbbi tedavi, obezite ve testosteron eksikliği dahil endokrinopatilerdir.

Tablo 17.1. Jinekomastinin etyolojik sınıflandırılması

Fizyolojik jinekomasti
Bebeklik dönemi
Ergenlik dönemi
Orta yaş ve yaşlılıkdönemi
Patolojik jinekomasti (%45-50)
Kalıcı pubertal jinekomasti
Siroz
Kronik böbrek yetmezliği
Hipertiroidizm
Primer hipogonadizm
Sekonder hipogonadizm
Testis tümörleri
Diğer nadir nedenler
Farmakolojik jinekomasti (İlaçlara bağlı) (%10-25)
İdyopatik jinekomasti (%25)

17.4 Patofizyoloji

Jinekomasti gelişimine yol açan kesin mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır ancak östrojen-androjen dengesindeki artışın önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Meme dokusu hem östrojen hem de androjen reseptörleri içerir. Östrojen, glandüler dokunun büyümesinden ve testosteron salgısının baskılanmasından sorumludur. Östrojen, testisten testosteronun salgılanmasından sorumlu olan luteinize edici hormonu (LH) baskılar. Jinekomasti, meme üzerinde artan östrojen etkisi, azalmış androjen etkisi ya da ikisinin kombinasyonu ile ortaya çıkabilir. Bu durum dolaşan ya da doku düzeyinde östrojen artışı, dolaşımdaki veya doku düzeyinde androjen azalması, östrojene meme yanıtında artış (örn; östrojen reseptörlerinde artış gibi) veya androjenlere meme yanıtında azalma (örn; reseptör mutasyonları veya ilaçlara bağlı androjen duyarsızlığı) nedeniyle olabilir (Tablo 17.2). Bir hastada birden fazla bozukluk bir arada da olabilir. Prolaktin, progesteron, dolaşımdaki ve lokal büyüme faktörlerinin (IGF-1, EGF) rolü açık değildir.

Tablo 17.2. Jinekomastinin patofizyolojik sınıflaması

Östrojen artışı
Tümörler
Leydig hücreli tümör
Sertoli hücre tümörü
Granüloza hücreli tümör
Adrenokortikal tümör
Gonadal ve ekstragonadal germ hücreli tümör
Aromataz aktivitesinde artış
Obezite
Leptin artışı
Kromozom 15'de mutasyonlar
Aromataz CYP19 poliformizmi
SHBG artışı
Testosteron düzeyinde azalma
Primer hipogonadizm
Sekonder hipogonadizm
Klinifelter sendromu
Primer testiküler yetmezlik
Orşit,radyasyon ve skrotal travma
Testosteron sentez yolağındaki enzim defektleri
Androjen rezistans sendromları
Komplet ve parsiyel testiküler feminizasyon
Kennedy hastalığı
Bilinmeyen veya multifaktöriyel mekanizmalar
Siroz, tirotoksikoz, spinal kord hastalıkları
''Refeeding'' sendromu
HIV
İlaçlar

Östrojen artışından patogenetik olarak tümörler dışında sorumlu faktörler, aromataz aktivitesinde artış ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) etkisidir. Obezite yağ dokusunda, leptin yağ ve meme dokusunda aromataz aktivitesini artırarak jinekomasti patogenezinde rol oynar. Leptin ayrıca meme epitel hücrelerinin büyümesini doğrudan uyarabilir veya epitel hücrelerinin östrojene duyarlılığını artırabilir. Kromozom 15'deki mutasyonların, aromataz CYP19 polimorfizminin de jinekomasti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. SHBG, androjenleri östrojenden daha hevesli bir şekilde bağlar ve serbest testosteron düzeyleri azalır, östrojen/androjen dengesi bozulur.

Azalmış testosteron seviyeleri, estrojen/androjen oranında yükselmeye neden olur. Primer hipogonadizm, Klinefelter Sendromu, primer testiküler yetmezlik, postpubertal viral ve bakteriyel orşit, skrotal travma ve radyasyon azalmış testosteron üretimi ve kompansatuvar LH artışı, dolayısıyla Leydig hücrelerinin aşırı uyarılması ve rölatif östrojen artışı yoluyla jinekomastiye yol açar. Kolesterolden testosteron sentezi yolağındaki enzim defektleri, testosteronda azalma ve rölatif östrojen artışı ile sonuçlanır. Sekonder hipogonadizmin konjenital formu olan Kallman sendromunda da düşük serum testosteron ve adrenal prekürsörlerin östrojene dönüşümünde artış yoluyla jinekomasti gelişir.Androjen rezistans sendromları (komplet ve parsiyel testiküler feminizasyon, Kennedy hastalığı) yüksek testosteron seviyeleri ve periferik olarak testosteronun aromatizasyonu yoluyla jinekomastiye neden olur.

Siroz, tirotoksikoz, spinal kord hastalıkları, ‘‘refeeding” sendromunda, HIV hastalarında görülen jinekomasti mekanizmaları açık değildir ve multifaktöriyeldir.

İlaçların neden olduğu jinekomastinin bilinen mekanizmaları Tablo 17.3’de verilmiştir. Bazı ilaçlar ise bilinmeyen mekanizmalarla veya birden fazla mekanizmayla jinekomastiye neden olabilmektedir (Tablo 17.4).

Tablo 17.3. Jinekomastiye neden olan ilaçların bilinen mekanizmaları

ETKİ MEKANİZMASI	İLAÇLAR
Östrojen benzeri ilaçlar veya östrojen reseptörüne bağlananlar	Östrojen içeren kremler,*digitoksin*, klomifen, esrar
Östrojen sentezini uyaranlar	Büyüme hormonu
Aromatize olabilen östrojen prekürsörlerini oluşturan ilaçlar	Androjen prekürsörleri (Androstenedion, DHEAS…)
Direk testiküler hasar yapan ilaçlar	Nitrozüre, vinkristin, etanol, tirozin kinaz inhibitörü
Testosteron sentezini bloke eden ilaçlar	Spironolakton, metronidazol, etomidat
Androjen etkisini bloke eden ilaçlar	Bikalutamid, finasterid, siproteron, zanoteron, simetidin, ranitidin, spironolakton
SHBG’den östrojeni ayıran ilaçlar	Etanol

Tablo 17.4. Bilinmeyen mekanizmalar ile jinekomastiye neden olan ilaçlar

İLAÇ GRUBU	İLAÇLAR
Kardiyak ve antihipertansif ilaçlar	Kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri, alfa blokörler, amiodaron, metil dopa, rezerpin, nitrat
Psikoaktif ilaçlar	Nöroleptikler, anksiyolitikler, fenitoin, trisiklik antidepresanlar, haloperidol, atipik antisikotikler
Enfeksiyon hastalıklarında kullanılan ilaçlar	Antiretroviral tedavi, isoniyazid, etionamid, griseofulvin, minosiklin
Kötüye kullanılan ilaçlar	Amfetaminler, eroin, metadon
Diğerleri	Teofilin, omeprazol, oranofin, dietilpropion, domperidon, penisillamin, sulindac, heparin, metotreksat, DPP-4 inhibitörleri, statin

Histoloji

Hormonal uyarının süresi ve devamlılığına bağlı olarak glandüler proliferasyonun histolojik görünümü değişiklik gösterir.

Jinekomastinin erken veya florid evresinde, genellikle ilk 6 ayda, belirgin duktal epitelyal hiperplazi, proliferasyonve duktuslarda uzama, stromal ve periduktal bağ dokusunda atrofi, periduktal inflamatuvar hücrelerde proliferasyon, periduktal ödem ve stromal fibroblastik proliferasyon vardır. İnflamasyona bağlı ağrı ve hassasiyet görülür.

Geç evrede, 12 aydan sonra duktusların sayısında hafif artış, duktuslarda belirgin dilatasyon vardır, ancak epitelyal hücre proliferasyonu çok az veya yoktur. Stromal fibrozis görülür, inflamatuvar reaksiyon ortadan kalkmıştır. Dolayısıyla bu evrede ağrı ve hassasiyet nadirdir. Geç fibrotik evrede medikal tedavi ile gerileme beklenmez.

17.5 Klinik bulgular

Jinekomastinin değerlendirilmesinde öncelikle gerçek jinekomasti ile lipomasti ve meme kanserinin ayırt edilmesi gerekir. Gerçek jinekomasti olduğuna karar verildiğinde iyi bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene ile altta yatan nedenin araştırılması, ilaç öyküsünün sorgulanması gerekir. Jinekomastiye neden olabilecek tüm ilaçları, reçetesiz satılan ilaçları (testosteron öncülleri dahil), diyet takviyelerini ve kullandığı bitkisel ürünler sorulmalıdır. Birkaç ay boyunca bir ilacın veya alınan ürünlerin kesilmesi veya değiştirilmesinden sonra jinekomastideki iyileşme, ilacın sorumlu olduğunu gösterir, ancak kanıtlamaz.

Erişkinlerde jinekomasti çoğu kez asemptomatiktir ve fizik muayenede tesadüfen tespit edilir. Özellikle, adolesanlarda pubertal jinekomastide, erken florid evrede ağrı ve hassasiyet olabilir, erişkinlerde daha çok da nipple duyarlılığında artış izlenir. Lipomasti ve malign kitlelerde ağrı ve hassasiyet gözlenmez. Erkek meme kanseri nadirdir, yaşam boyu risk %0,1 olarak bildirilmiştir ve jinekomasti meme kanseri riskini artırmamaktadır.

Pubertal jinekomasti çoğunlukla bilateraldir, bazen unilateral olabilir ve genellikle 3 yıl içinde geriler. Altmiş yaş üzeri erkeklerde görülen ve mekanizması tam olarak bilinmeyen jinekomasti ise gerilemeyebilir.

Fizik muayenesi başparmak ile işaret parmakları birlikte kullanılarak ve yavaş bir biçimde memenin her bölgesi muayene edilerek yapılmalıdır. Muayene için büyük göğüslü erkekler ellerini başının arkasına koyarak uzanmasını sağlamak muayeneyi kolaylaştırabilir. Jinekomasti, meme areolar bölgesinin hemen altında bulunan, hareketli kauçuk kıvamında bir doku olarak hissedilir. Fizik muayenede jinekomastide; dört tipik özellik izlenir: glandular doku santralde yer alır, simetrik yapıdadır, genellikle bilateraldir ve erken evrede büyüme fazında palpasyonla hassastır. Jinekomastide, glandular dokunun boyutu önemlidir. Gerçek jinekomastide, nipple-areola kompleksine simetrik olarak, kabartı şeklinde glandular doku hissedilir. Meme glandular dokusu, genellikle çap boyutu 0.5cm'i aştığında tespit edilebilir. Meme glandular dokunun <2 cm olması normal olarak kabul edilirken, ≥2 cm olması jinekomasti olarak kabul edilir. Jinekomasti, genellikle bilateral olmasına rağmen, bazen tek taraflı da olabilir. Tek taraf, diğerinden haftalar, aylar öncesinden büyümeye başlayabilir. Jinekomasti glandüler dokunun büyüklüğü, deri fazlalığı ve pitozisin varlığı ve miktarına göre derecelendirilmiştir. Uygun tedavi seçeneklerini belirlemede Simons, Cordova ve Rohrich derecelendirmeleri kullanılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan sınıflandırma sistemi, Tablo 17.5'de ayrıntıları verilen Simon derecelendirme sistemidir.

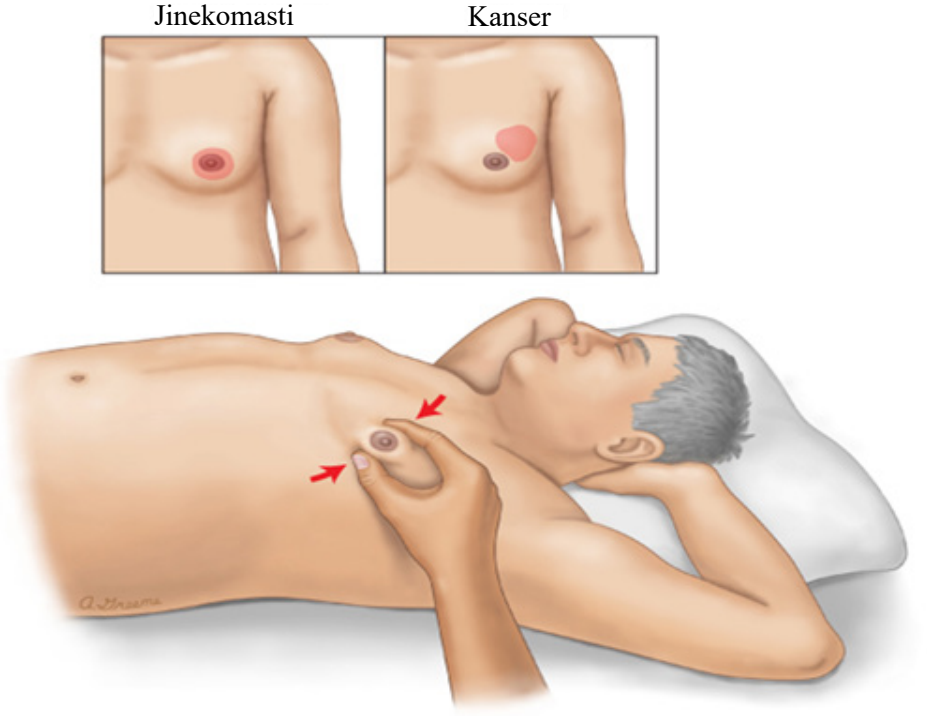
Lipomasti genellikle obez bireylerde görülür ve meme muayenesinde glandular doku hissedilmez. Bu hastalarda, subareolar glandüler doku olmaksızın yaygın meme büyümesi vardır, muayene ederken, parmaklar meme ucuna ulaşana kadar herhangi bir dirençle karşılaşmaz, belirgin lastiksi bir kitle ve elle tutulabilen kauçuk kıvamında bir kenar yoktur (Şekil 17.2).

Vücut yağ bölgeleri (örneğin, karın yanları veya ön aksiller kıvrım) karşılaştırma amaçlı olarak palpe edilerek kullanılabilir.

Tablo 17.5. Jinekomasti derecelendirmesi

SİMON DERECELENDİRMESİ	ROHRİCH DERECELENDİRMESİ
Tip I: Deri fazlalığı olmadan hafif meme büyümesi	**Derece I:** Pitozis olmaksızın minimal hipertrofi **Ia:** Primer olarak glandüler **Ib:** Primer olarak fibröz
Tip IIa : Deri fazlalığı olmadan orta derecede meme büyümesi	**Derece II:** Pitozis olmaksızın orta derece hipertrofi **IIa:**Primer olarak glandüler **IIb:** Primer olarak fibröz
Tip IIb: Minör deri fazlalığı ile birlikte orta derecede meme büyümesi	**Derece III:** ''Grade" I pitozis ile ileri derecede hipertrofi
Tip III : Sarkık bir meme oluşturan deri fazlalığı ile ileri derecede büyüme	**Derece IV:** ''Grade" II veya III pitozis ile ileri derecede hipertrofi

Meme kanseri ise areola dışında, ayrıksı yerleşimlidir, meme başında çekinti ve akıntıya ve aksiller lenfadenopatiye yol açabilir. Malign kitleler çoğunlukla tek taraflıdır, hızlı büyürler ve çevre dokuya fiksasyon gösterirler.



Şekil 17.2. Jinekomasti görünüm ve muayenesi

Jinekomastiyi değerlendirirken fizik muayenede sadece meme muayenesi değil, jinekomastiye yol açabilecek diğer patolojilerin olası klinik bulgularını da değerlendirmek gerekir. Öncelikle antropometrik ölçümler yapılmalı ve obezite değerlendirilmelidir. Sonra da androjen eksikliği klinik bulguları değerlendirilmelidir. Önikoid yapıyı teşhis için vücut oranları değerlendirilmeli (kulaç boyu, üst vücut ve alt vücut boyu), yüz ve vücut kıllarında ve kas kitlesinde azalma olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Ayrıca hem androjen eksikliği, hem de testis tümörüne yönelik genital muayene mutlaka yapılmalıdır; pubik kıllanma, penis boyu, testis boyutu, testis hacmi (prader orşidometre ile) ve içeriği değerlendirilmelidir. Bunların yanında tiroid muayenesi yapılmalı, hiper veya hipotiroidi, hepatik ve renal yetmezlik, Cushing hastalığı klinik bulguları gözden geçirilmelidir.

17.6 Tanı

Jinekomasti nedeniyle değerlendirilen tüm erişkin erkeklerde sabah saat 08:00-10:00 arasında serum total testosteron konsantrasyonu ölçülmelidir. İnsidental olarak tespit edilen asemptomatik, hassas olmayan jinekomasti bulunan erkeklerde, düşük tanı değerine sahip olduğu için ek test yapmak gerekmeyebilir. Böyle durumlarda jinekomastinin en olası nedeni idiopatiktir. Buna karşılık, yeni başlayan jinekomasti ve siroz, kronik böbrek hastalığı veya hipertiroidizm gibi bilinen patolojik durumlara dair kanıt bulunan erkeklerde, primer hastalığına uygun testler yapılmalıdır. Başlangıçtaki total testesteron düşükse serbest testosteron ve gonadotropinler luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) ek olarak ölçülmeli, en az bir kez daha sabah saat 08:00-10:00 arasında tekrarlanmalıdır.

Obezite veya tip 2 diabetes mellituslu erkeklerde, düşük total testosteron ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri saptanabilirse de, normal hipotalamus-hipofiz-testis eksenine sahip bir erkek normal serbest testosterona ve normal LH konsantrasyonlarına sahip olabilir.

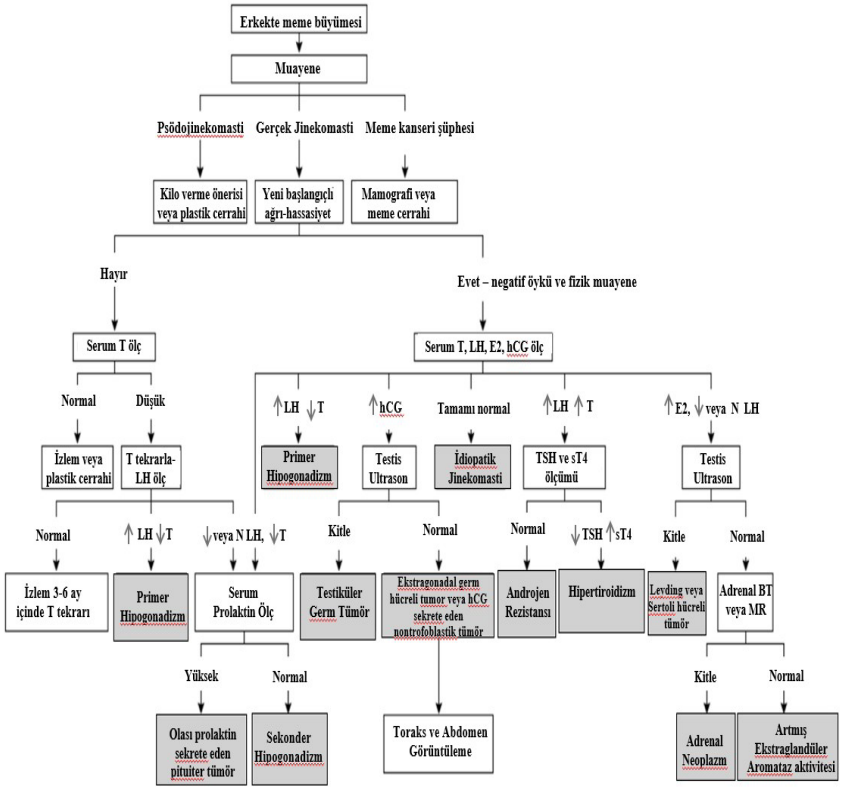
Serum testosteronu normal veya yüksek ve serum LH normalin alt sınırının altında baskılanmışsa, o zaman insan koryonik gonadotropinin (hCG; tüm hCG formlarını ve beta alt birimini tespit eden bir testle ölçülen) serum konsantrasyonları ölçülmelidir. Yüksek hCG ve baskılanmış LH konsantrasyonu, testis veya ekstragonadal germ hücreli tümör olduğunu gösterir.

Serum testosteronu ve LH normalin alt sınırının altına baskılanmış ise, o zaman serum estradiol ölçülmelidir. Yüksek serum estradiol ve suprese LH konsantrasyonu, bir testis tümörü (Leydig veya Sertoli hücresi) veya adrenal tümör ön planda düşünülerek tetkik edilmelidir.

Tirotoksikoza bağlı jinekomasti, laboratuvar buguları, semptomları ve belirtileriyle birlikte, yüksek normal veya yükselmiş serum FSH ve LH, yüksek veya yüksek normal serum total testosteron, yüksek serum SHBG ve düşük veya düşük normal serbest serum testesteronu ile ilişkilidir. Bu durum, testosteronun estradiole aromatizasyonunun artmasından (tiroksin kaynaklı) kaynaklanır; artan tiroid hormonları estradiol serum SHBG'sini artırır ve serbest testosteronu düşürür. Tirotoksikoz ilişkili jinekomastide hafif bir serum estradiol yüksekliği ve normal LH seviyeleri saptanabilir. Bu durum hCG veya estradiol salgılayan bir tümör olduğunu göstermez. Jinekomasti tanısında izlenecek algoritma şekil 3'te gösterilmiştir.

Jinekomasti

Tek taraflı meme büyümesi olan hastaya, elle muayene edilebilen, yağsız dokunun jinekomastiyi mi yoksa başka bir lezyonu mu temsil ettiği konusunda belirsizlik varsa, mamografi veya meme ultrasonografisi yapılmalıdır. Belirsizlik devam ederse, erkek meme kanseri ve diğer meme lezyonlarından (örneğin, nörofibrom, dermoid kist, hematom) ayırımı için deneyimli bir cerraha yönlendirilmelidir. Sert, hareketsiz bir meme kitlesi olan Klinefelter sendromlu erkekler, normal erkeklere kıyasla meme kanseri risklerinde 20 ila 60 kat artış olduğundan bu dikkatli bir yaklaşım gerektirmektedir. Göreceli risk artmış olsa da, meme kanserine yakalanma riskleri hala kadınlara göre önemli ölçüde düşüktür. Bu nedenle, Klinefelter sendromlu erkekler için rutin mamografi taraması önerilmemektedir. Jinekomasti teşhis edildiğinde, dikkatli bir öykü, fiziksel muayene ve birkaç tanı testinin birleşimi, çoğu hastada nedeni belirlemeyi sağlar. Tek taraflı jinekomasti, çift taraflı jinekomasti ile aynı şekilde değerlendirilmelidir.



SİMGELER ve KISALTMALAR

↑	Artış
↓	Azalış
β-hCG	Beta human koryonik gonadotropin
17-0H P:	17 hidroksi progesteron
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	Dihidroepiandrosteron sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
E1	Östron
E2	Östradiol
EMB	Erkek meme büyümesi
FSH	Follikül uyarıcı hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
hCG	Human koryonik gonadotropin
HH	Hipogonadotropik hipogonadizm
LH	Luteinize hormon
N	Normal
PRL	Prolaktin
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
ST	Serbest Testosteron
TT	Total Testosteron
T4	Tiroksin
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

Şekil 17.3. Jinekomastiye yaklaşımda algoritma (UpToDate 2025'dan değiştirilerek alınmıştır.)

17.7 Tedavi

Jinekomasti tedavisi etiyoloji, şikayetlerin başlangıç zamanı ve ağrı/hassasiyetin olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Pubertal jinekomasti tedavi gerektirmeden 2 yıl içerisinde, 17 yaş itibari ile %90 vakada kendiliğinden geriler. Yetişkinlerde ise inflamatuar glandüler proliferasyona bağlı memede ağrı hassasiyet gibi belirtiler 6 ay içerisinde gerileyebilirken, 1 yıldan uzun süren vakalarda fibrotik dönüşüm nedeniyle spontan gerileme nadiren görülür.

Tedavide temel ilke altta yatan sebebin belirlenmesidir. Endokrin veya sistemik hastalıkların tedavisi veya sebep olan ilacın belirlenerek mümkünse kesilmesi/değiştirilmesi kritik öneme sahiptir. İlaca bağlı jinekomastili hastalarda ilacın erken, ağrılı proliferatif dönemde kesilmesi sonrası 1 ay içerisinde glandüler doku kendiliğinden gerileyebilir. Hastaların bu dönemde düzenli takibinin yapılması önemlidir. İlaç kesilmesine rağmen belirtilerin 3 ay içerisinde gerilememesi veya ilacın kesilememesi durumunda medikal tedavi düşünülmelidir.

Medikal Tedavi

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), testosteron ve aromataz inhibitörleri tedavi seçenekleridir. Özellikle aşağıdaki durumlarda medikal tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir:

- • Şiddetli ve ağrılı jinekomasti
- • Yakın zamanda başlamış (6 aydan az sürede) vakalar
- • Altta yatan tedavi edilebilir nedenlerin bulunamadığı veya tedaviye rağmen düzelmediği durumlar

Selektif östrojen reseptör modülatörleri: Tam regresyon nadir olmakla birlikte, özellikle akut (ağrılı) vakalarda etkilidir. Tamoksifen raloksifene göre daha çok çalışması olması, tolerans ve güvenlik profili nedeniyle tercih edilen SERM'dir. Küçük ölçekli çalışmalar olsada %78-90 oranında başarı rapor edilmiştir. Önerilen doz 20 mg/gündür, 3 aylık tedavi sonrası hastanın tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Raloksifen pubertal jinekomastide kullanılmış, ancak etkinliği tamoksifene göre henüz yeterince değerlendirilememiştir.

Testosteron: Hipogonadizmi olan hastalarda jinekomasti tedavisinde kullanılabilir. Ögonad kişilerde testosteron östradiole aromatize olacağından testosteron verilmesi jinekomastiyi

kötüleştirebilir. Aromatize edilemeyen dihidrotestosteronun etkili olduğu bildirilse de yeterli çalışması bulunmamaktadır.

Aromataz inhibitörleri: Östrojen biyosentezini bloke eder ve teorik olarak östrojen/androjen oranını azaltarak jinekomasti için etkili olabilir. Fakat yapılan randomize çift kör çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Cerrahi Tedavi

Ciddi jinekomastisi olan, medikal tedaviye yanıtsız, 1 yıldan uzun süren, fibrotik evrede olan, psikolojik stres oluşturan durumlarda ve malignite şüphesinde cerrahi uygulanabilir. Adolesanlarda testiküler hacim erişkin boyuta gelmeden cerrahi yapılmamalıdır. Genellikle subkutan mastektomi (glandüler dokunun çıkarılması) ve liposuction kombinasyonu yapılır. En önemli yan etkileri şekil düzensizlikleri, his kaybıdır. Meme kanseri prevalansı oldukça düşüktür.

Antiandrojen Tedavi İlişkili Jinekomasti Tedavisi

Androjen deprivasyon tedavisi gören prostat kanseri olgularında jinekomasti sık görülür. Bu durumda tedavide öncelik jinekomasti gelişimini engellemektir. Profilakside SERM (tamoxifen) ve aromataz inhibitörler (anastrozol) ve radyoterapi kullanılabilir. Tamoksifen 10-20 mg/gün dozunda, 1 yıla kadar, antiandrojen tedavi süresince devam edilebilir. Anastrozol tamoksifen kadar etkili değildir. Profilaktik radyoterapi vakaların bir kısmında etkili olmaktadır. Venöz tromboemboli riski yüksek olan hastalarda tamoksifene göre randyoterapi tercih edilebilir. Düşük doz bilateral radyoterapi (10-15 Gy tek fraksiyon veya 3 gün) jinekomasti gelişimini azaltırken daha yüksek dozlar (20 Gy beş fraksyon) ağrı ve hassasiyeti azaltırken meme volümü üzerine etkileri daha azdır. Kısa takip süreli çalışmalarda meme kanseri riskinde artış gösterilmemiştir. Tamoksifen ve profilaktik radyoterapi jinekomasti gelişmeden önce başlanması durumunda daha etkilidir. Profilaktik önlemler başarısız olduğunda, mevcut jinekomastinin tedavisinde radyoterapinin etkinliği tamoksifene göre daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi ise radyoterapi ve tamoksifen tedavisi kontrendike olan vakalarda yapılabilir.

TEMD Önerileri

- Jinekomasti, erkek meme dokusunun fizyolojik ya da patolojik nedenlerle iyi huylu proliferasyonu ve kadın memesine benzer bir görünüm kazanmasıdır.
- Jinekomasti, sıklığı yaşa ve tanımı için kullanılan kriterlere bağlı olarak %32 ile %65 arasında değişen yaygın bir durumdur.
- Jinekomasti gelişimine yol açan kesin mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır ancak östrojen-androjen dengesindeki artışın önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir.
- Jinekomasti, meme üzerinde artan östrojen etkisi, azalmış androjen etkisi ya da ikisinin kombinasyonu ile ortaya çıkabilir.
- Jinekomastinin değerlendirilmesinde öncelikle gerçek jinekomasti ile lipomasti ve meme kanserinin ayırt edilmesi gerekir.
- Gerçek jinekomasti olduğuna karar verildiğinde iyi bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene ile altta yatan nedenin araştırılması, ilaç öyküsünün sorgulanması gerekir.
- Fizik muayenede sadece meme muayenesi değil, jinekomastiye yol açabilecek diğer patolojilerin olası klinik bulgularını da değerlendirmek gerekir.
- Jinekomasti nedeniyle değerlendirilen tüm erişkin erkeklerde sabah saat 08:00-10:00 arasında serum total testosteron konsantrasyonu ölçülmelidir.
- Gerektiğinde ilave testler (FSH, LH, serbest testosteron, SHBG, hCG) ve altta yatan primer hastalıkla ilgili testler ile değerlendirilmelidir.
- Jinekomasti tedavisinde etiyolojinin belirlenmesi, olası ilaçların kesilmesi ve altta yatan hastalıkların tedavisi önceliklidir.
- Hastalar, başlangıçtan itibaren 3 aylık periyotlarla klinik değerlendirmeye alınmalı; eğer iyileşme yoksa medikal tedavi planlanmalıdır.
- Medikal tedavi süresince hormon düzeyleri ve klinik semptomlar düzenli olarak takip edilmelidir.
- Tedaviye yanıt vermeyen veya kronikleşen vakalarda cerrahi müdahale düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Kanakis GA , Nordkap L, Bang K, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. Andrology 2019; 7, 778-793.
2. Kaya N, Aydın MA, Kiziltan R. The prevalence of gynecomastia and its relationship with age in 1589 Turkish patients who underwent CT scans due to various reasons. East J Med 2023, 28(1): 40-45, DOI: 10.5505/ejm.2023.87513.
3. Sreelesh LS, Rajan S, Anu AK. Etiopathological factors associated with gynecomastia patients seeking surgical correction in the South Indian population. Indian J Plast Surg 2022; 55:364.
4. Metwalley KA, Farghaly HS. Gynecomastia in adolescent males: current understanding of its etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2024 Apr;29(2):75-81. doi: 10.6065/apem.2346142.071. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38712491; PMCID: PMC11076233.
5. Nuttall F, Warrier R & Gannon M. Gynecomastia and drugs: acritical evaluation of the literature. Eur J Clin Pharmacol 2015, 71, 569–578.
6. Ali SN, Jayasena CN, Sam AH. Which patients with gynaecomastia require more detailed investigation? Clin Endocrinol (Oxf) 2018 Mar;88(3):360-363.doi: 10.1111/cen.13526. Epub 2017 Dec 21.
7. Klang E, Kanana N, Grossman A, et al. Quantitative CT assessment of gynecomastia in the general population and in dialysis, cirrhotic, and obese patients. Acad Radiol 2018;25:626.

8. Yazici M, Sahin M, Bolu E, et al. Evaluation of breast enlargement in young males and factors associated with gynecomastia and pseudogynecomastia. Ir J Med Sci 2010;179:575.
9. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; 357:1229.
10. Billa E, Kanakis GA, Goulis DG. Imaging in gynecomastia. Andrology 2021; 9:1444.
11. Reinehr T, Kulle A, Barth A, et al. Sex hormone profile in pubertal boys with gynecomastia and pseudogynecomastia. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Apr 1;105(4).
12. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. Eur J Endocrinol 2017; 176:555.
13. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103:1715.
14. Robeva R, Elenkova A, Zacharieva S. Causes and metabolic consequences of gynecomastia in adult patients. Int J Endocrinol 2019; 2019:6718761.
15. Anawalt BD, Matsumoto AM. Aging and androgens: Physiology and clinical implications. Rev Endocr Metab Disord 2022; 23:1123.
16. Zähringer S, Tomova A, von Werder K, et al. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108:282.
17. Gronowski AM. Clinical assays for human chorionic gonadotropin: what should we measure and how? Clin Chem 2009; 55:1900.
18. Raheem AA, Zaghloul AS, Sadek AMG, Rayes B and Abdel-Raheem TM (2021) The Impact and Management of Gynaecomastia in Klinefelter Syndrome. Front. Reprod. Health 3:629673. doi: 10.3389/frph.2021.629673.
19. Berger O, Landau Z, Talisman R. Gynecomastia: A systematic review of pharmacological treatments. Front Pediatr 2022; 10:978311.
20. 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 Sep;89(9):4428-33. doi: 10.1210/jc.2004-0082. PMID: 15356042.
21. Ghadjar P, Aebersold DM, Albrecht C, et al. Treatment strategies to prevent and reduce gynecomastia and/or breast pain caused by antiandrogen therapy for prostate cancer : Statement from the DEGRO working group prostate cancer. Strahlenther Onkol 2020; 196:589.
22. Serretta V, Altieri V, Morgia G, et al. A randomized trial comparing tamoxifen therapy vs. tamoxifen prophylaxis in bicalutamide-induced gynecomastia. Clin Genitourin Cancer 2012; 10:174.

Bölüm
18

Cinsiyet Disforisi

18.1 Cinsel Kimlik Tanımlamaları

Cinsel kimlik bireyin kendi bedeni ve kimliğini belli bir cinsiyet içinde algılayışı, kabullenişidir. 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.

Cinsiyet disforisi: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V'de (DSM-V) "Gender dysphoria: cinsiyet disforisi, cinsiyetinden rahatsız olma" durumu olarak tanımlanmıştır (Tablo 18.1). Bu kişiler transgender olarak adlandırılmaktadır. Bir önceki DSM-IV'de yer alan tanım ise kişinin kendisini karşı cinse ait hissetmesi olarak açıklanmakta olan "Cinsel Kimlik Bozukluğu" (CKB) idi. Cinsel kimlik bozukluğu bir psikiyatrik tanı olarak uzun yıllar kullanıldı ancak günümüzde bu görüş değişti, psikiyatrik durum olarak adlandırılmaktadır. Bu değişiklikteki amaç transgender kimliğin toplumda patolojik bir durum gibi algılanmasını önlemektir. Transgender kişi kendisini karşı cinse ait olarak hisseder, toplumun kendisini böyle kabul etmesini ister. Doğumda atanan cinsiyeti erkek olan ama kadın olarak yaşamak isteyen transgender (E→K) birey ve doğumda atanan cinsiyeti kadın olup erkek olarak yaşamak isteyen transgender (K→E) birey için endokrinolojik tedavi ve takipten bahsedilecektir. Cinsiyet ve kendini ifade etmenin temel kavramları ve bunların tanımlamaları Tablo 18.2'de yer almaktadır.

Tablo 18.1. DSM-V adolesan ve erişkinlerde cinsiyet disforisi için teşhis kriterleri

A– Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlik ile onun için belirlenen kimlik arasında en az 6 ay süren belirgin bir uyumsuzluk olması ve aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması:
1. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle, primer ve/veya sekonder seks karakterleri (ya da genç ergenlerde beklenen sekonder seks karakterleri) arasında belirgin bir uyuşmazlık olması.
2. Kişinin yaşadığı/dışa vurduğu cinsel kimlikle arasında belirgin uyuşmazlık olduğu için primer ve sekonder seks karakterlerinden kurtulmayı çok isteme (ya da genç adolesanda, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinin önleme isteği).
3. Diğer cinsiyetin primer ve/veya sekonder seks karakterlerini çok isteme.
4. Diğer cinsiyetten (ya da kişinin belirlenmiş cinsel kimliğinden farklı alternatif cinsiyet) olmayı çok isteme

Tablo 18.1. DSM-V adolesan ve erişkinlerde cinsiyet disforisi için teşhis kriterleri

5. Diğer cinsiyetten (ya da kişinin belirlenmiş cinsel kimliğinden farklı alternatif cinsiyet) gibiymiş gibi davranılmayı çok isteme.
6. Kişinin diğer cinsiyetin (ya da atandığı cinsiyetten farklı bir alternatif cinsiyetin) tipik duygularına ve tepkilerine sahip olduğuna dair güçlü bir inanç
B– Bu duruma klinik açıdan belirgin bir sıkıntı eşlik eder ya da bu durum sosyal, mesleki veya diğer önemli işlev alanlarında bozulma ile ilişkilidir.

Tablo 18.2. Cinsiyet ve kendini ifade etmenin temel kavramları ve bunların tanımlamaları

Seks (Cinsiyet): Dış genital görünüm, kromozomlar ve/veya gonadlara dayalı doğumda belirlenen biyolojik cinsiyet
Gender identity (Toplumsal cinsiyet kimliği): Kişinin kendisini belli bir cinsiyet kategorisi içinde algılayışıdır. Erkek, kadın veya cinsiyeti konusunda kararsız olabilir.
Toplumsal cinsiyet: Toplumun uygun gördüğü giyim, davranış, ilişki
Gender expression (Cinsiyet ifadesi): Kişinin giyimi, saçı, sesi veya vücut özellikleri aracılığıyla hissettiği cinsiyetle uyumlu olan davranış.
Cisgender: Cinsiyet kimliğinin doğumda belirlenen cinsiyetten farklı olmaması
Gender dysphoria (Cinsiyet disforisi): DSM-V'e göre biyolojik cinsiyet ile cinsiyet kimliği arasında uyumsuzluk olduğunda oluşan şiddetli endişe (kaygı) durumu
Transgender: Cinsiyet kimliğinin doğumda belirlenen cinsiyetle uyumsuz olması
Transgender man (Transerkek): Doğumda atanan cinsiyeti kadın olup erkek olarak yaşamak isteyen transgender (K→E)
Transgender woman (Transkadın): Doğumda atanan cinsiyeti erkek olup kadın olarak yaşamak isteyen transgender (E→K)
Transeksuel: Cinsiyet değişimi için tıbbi müdahale (hormon, cerrahi) isteyen transgender bireyleri tanımlamak icin kullanılan bir klinik terim
Gender reassignment (Cinsiyet değiştirme): Cinsiyet kimliğine uygun bir beden oluşturmak isteyen bireyler için, hormon tedavisi ve/veya cerrahi yöntemlerle uygulanan tedavi prosedürleri
Transition (Geçiş): Trans bireylerin, onayladıkları cinsiyet kimliği ile uyumlu olarak fiziksel, sosyal özelliklerini değiştirdikleri süreçtir.

18.2 Tanıda Endokrinoloji Uzmanının Görevleri

Endokrinoloji uzmanları bu tıbbi tedavi ve bakımı sağlamak için görevli multidisipliner bir ekibin parçasıdır. Hastaların tedavisinde rehber oluşturabilmek için yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır fakat derneklerin uzman tavsiyelerine dayanarak oluşturdukları tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Hormonal tedavilerin gelecekteki fertilite üzerindeki etkileri konusunda bilgilendirilme yapılmalı, fertilitenin korunması isteniyorsa, hastalar ileri değerlendirme ve planlama için ilgili uzmana yönlendirilmelidir. Hormon tedavisi öncesi bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Endokrinoloji uzmanı hormon tedavisi sürecinde hedef hormon düzeylerine ulaşmak için tedavi dozlarını ayarlar. Verilen tedaviyle oluşan değişikleri takip eder. Hormon tedavisi aldığı süreçte doğumda atanan cinsiyeti ile ilişkili malignite taraması, gelişebilecek komplikasyonların erken fark edilmesi ve önlenmesi için hastaları aralıklı olarak takip eder.

18.3 Erkekten Kadına Transbireyin Hazırlanması, Tedavisi ve İzlemi

Klinikler, tedaviye başlamadan önce cinsiyet disforisi/cinsiyet uyumsuzluğunun tanısını doğrulamalıdır. Yetişkinlerde GAHT (Cinsiyet Onaylayıcı Hormon Tedavisi) başlatmak için ek kriterler, kişinin tamamen bilgilendirilmiş kararlar verme ve tedaviye onay verme kapasitesine sahip olması, kişinin rıza yaşına ulaşmış olması ve mental sağlık tanılarının tedavi başarısını etkileyebileceği ölçüde ele alınması ve makul bir şekilde kontrol altında tutulmasıdır. Bu tedavi planı, tedavi öncesi değerlendirme ve eğitim, diğer komorbiditelerin değerlendirilmesini içerecek şekilde oluşturulmalıdır. Ayrıca, GAHT başlamadan önce, doğurganlık koruma danışmanlığı için uygun bir uzmana yönlendirme yapılmalıdır. GAHT başlatıldıktan sonra, izleme, bireyselleştirilmiş dozaj, rutin laboratuvar taramaları ve standart meme ve prostat taramalarını içermelidir.

GAHT süresince, bu sürecin başlatılmasından sonraki tüm yaşamını kapsayabileceği göz önünde bulundurularak, tedavinin odak noktası, olumsuz sağlık olayları riskini en aza indirmeye yönelik olmalı ve bireyin cinsiyet özellikleri değişimindeki hedeflerine ulaşmaya çalışırken, fizyolojik estradiol seviyelerini ciskadın aralığında tutmaya yönelik olmalıdır.

Feminize edici hormon tedavisi genellikle gonadektomi yapılmamışsa, estrojen tedavisi ile antiandrojenlerin kombinasyonunu içerir. Estrojenler, ikincil kadın özelliklerini (örneğin, meme büyümesi ve kadın vücut kompozisyonu) indüklemek için kullanılırken, antiandrojenler ikincil erkek özelliklerini (örneğin, vücut kılları ve erkek tipi saç dökülmesi) baskılamak için kullanılır. Estrojenlerin tercihen biyolojik olarak biyoeşdeğer estrojenler olması tercih edilir. Örnekler arasında 17-beta estradiol, transdermal estrogel veya estrojen yamaları yer alır. Konjuge estrojenler veya etinil estradiol (EE) kullanımı, daha yüksek tromboembolik risk nedeniyle terk edilmiştir. Ayrıca, konjuge östrojenler veya sentetik estrojen kullanan kişilerde, estradiol serum seviyeleri yeterli GAHT'yi yansıtmaz çünkü bu östrojen formlarının mevcut testlerle doğru bir şekilde ölçülmesi zordur.

Estrojen Tedavisi

Estradiol, aşağıdaki yollarla uygulanabilir:

- Oral veya Sublingual Tablet
- Transdermal Yama
- Transdermal Jel/Sprey
- Intramüsküler Enjeksiyon (estradiol valerate veya cypionate)

Oral Estradiol (17β-estradiol veya E2), karaciğer ve bağırsaklarda "ilk geçiş metabolizması"na tabi tutulur ve Estrone (E1) ile östrojen konjugatlarına metabolize olur. Transdermal estradiol ise, hepatik metabolizmayı atlar ve doğrudan dolaşım sistemine emilir. Bu nedenle, transdermal E2, oral E2'ye göre daha düşük E1:E2 oranları (1:1) üretir. Oral E2'de bu oran 5:1'dir. Transdermal uygulama, E2'nin daha tutarlı seviyelerini sunar ve daha az estrojen metabolitine sahiptir. Özellikle 40 yaş üstü hastalarda olumlu kardiyometabolik yan etkiler sunar. 45 yaş ve üzerindeki transgender bireylerde veya venöz tromboemboli (VTE) öyküsü olan transgender bireylerde, oral estrojen tedavisinin kullanımı önerilmez çünkü VTE gelişme riski daha yüksektir. Bunun yerine, transdermal formülasyonların (estrojel veya estrojen yamaları) kullanılması tavsiye edilmektedir.

Estradiolün sublingual olarak günde 2 veya 4'e bölünmüş dozda kullanımı bulunmaktadır. Transgender kadınlarda ağızdan verilen 17β-E2 ile sublingual olarak verilen 17β-E2'nin farmakokinetiğinin araştırıldığı bir çalışmada; sublingual E2 için estradiolün eğri altındaki alan (AUC) (0-8 saat) LC-MS/MS ile ölçüldüğünde, ağızdan alınan E2 için AUC (0-8 saat) değerinden 1.8 kat daha yüksek bulunmuştur. Sublingual E2 1 saatte pik yaparken, ağızdan alınan E2 8 saatte pik yapmıştır. Sublingual olarak verilen ağızdan E2, geleneksel olarak verilen ağızdan E2'ye kıyasla daha yüksek serum E2 seviyeleri ve AUC (0-8 saat) ile farklı bir farmakokinetik profile sahiptir. Sublingual E2'nin uygun dozu, etkinliği ve güvenliği, diğer E2 preparatlarıyla karşılaştırıldığında henüz tam olarak bilinmemektedir.

Aksi yönde bir kanıt olmaksızın, mevcut öneri GAHT'nin ömür boyu devam etmesidir; bu, menopoz geçiren cisgender kişilerden farklıdır. Yaşlanan trans bireylerde GAHT dozlarının azaltılıp azaltılmaması şu anda bilinmemektedir. Ancak, GAHT'nin durdurulması, özellikle gonadların çıkarılmasından sonra kemik kaybına neden olabilir. GAHT'yi durdurduktan sonra yaşlı trans bireylerde kemik yoğunluğunu, yaşa eşleşen cisgender bireylerdeki kemik yoğunluğu değişiklikleriyle karşılaştıran prospektif çalışmalar şu anda mevcut değildir.

Tablo 18.3. Transkadın GAHT için Östrojen Formülasyonları ve Önerilen Dozlar

Formülasyon	Başlangıç Dozu	Alışılmış Doz	Maksimum Doz
Estradiol (oral) Estrofem®	Günde 1–2 mg	Günde 4 mg veya günde 2 mg, günde 2 kez	Günde 6 mg veya günde 3 mg, günde 2 kez
Estradiol patch (transdermal, yama) Climara pathch®	50 mcg/gün / haftada iki yama uygula **Climara 3.9 mg pathch®***	Değişken doz	200 mcg/gün / haftada iki yama uygula** **Climara 7.8 mg pathch®**
Estradiol transdermal jel***	(2 pompa1.5 mg estradiol içerir)	Değişken doz	5 pompa, 3.75 mg estradiol içerir
Estradiol valerate (enjeksiyon IM) Mesigyna®	5 mg her 2 haftada	Değişken doz	mg her 2 haftada

*Climara 3.9 mg patch günlük 50 mcg estradiol salgılamaktadır. Yama haftada 2 kez uygulanır
**Climara 7.8 patch günlük 100 mcg etsradiol salgılamktadır. Günlük 200 mcg maksimum dozu sağlamak için bir seferde 2 yamanın uygulanması gereklidir
***Estradiol jel ülkemizde hazır preperat olarak bulunmamaktadır ve eczanelerde özel hazırlatılmaktadır

Antiandrojen Tedavi

Antiandrojen terapileri, genel testosteron seviyelerini azaltmayı veya etkilerini bastırmayı ve ikincil erkek özelliklerini baskılamayı amaçlamaktadır. Bu tedavi sınıfı, spironolakton, siproterone asetat (cyproterone acetate-CPA), GnRH-agonistleri (GnRH-a) içermektedir. GnRH-a, ergenlik dönemindeki değişikliklerin durdurulması için en sık ergenlik döneminde tercih edilmektedir. Testosteronun birçok erkekleştirici ve anabolik etkisi, tam androjen baskılama ile bile geri döndürülmesi zor veya imkansızdır; bunlar arasında terminal kıllanma, kas kütlesinin gelişimi ve erkek üreme sisteminin büyümesi bulunmaktadır. Ancak, antiandrojen tedavisi, vücut kıllanmasının, prostat boyutunun ve testis hacminin azaltılması konusunda

östrojen tedavisinin etkisini daha hızlı bir şekilde artırabilir. GnRH-a ve CPA, toplam serum testosteron seviyelerini baskılamada spironolaktondan daha etkili görünmektedir.

Antiandrojenler, ikincil erkek özelliklerini baskılamada etkili olsa da, bu özellikleri geri döndüremezler. Bu nedenle, seste incelme olmayacaktır ve kıllanma devam edebilir. Bu nedenle; birçok hasta ses eğitimi, ses feminizasyonu cerrahisi veya kozmetik kıllanma giderme yöntemlerine başvuracaktır. Antiandrojen tedavileri spermatojenezi inhibe eder. Bu nedenle GAHT öncesi birey fertilizasyon olanakları için bilgilendirilmelidir. Eğer orşiektomi uygulanırsa, genellikle antiandrojen tedavi kesilir.

Spironolaktonun dozu günde 100–300 mg arasında değişmektedir; genellikle başlangıçta günde iki kez 50 mg'lık bölünmüş dozla veya ortostatik hipotansiyon veya poliüri geliştirenler için günde bir kez 25 mg kadar düşük bir dozla başlanabilir. Toplam doz günde 400 mg'ı (günde iki kez 200 mg) aşmamalıdır. Spironolaktonu tolere edemeyen veya kullanımına karşı kontraendikasyonları olan hastalar için, günde 1 mg finasterid veya günde 0.5 mg dutasterid gibi bir 5-α redüktaz inhibitörü denemesi yapılabilir. Ancak, testosteronu dihidrotestosterona dönüştürmeyi inhibe etme mekanizmaları nedeniyle, daha düşük derecede antiandrojenik etkiye sahiptirler. Ayrıca, transkadın popülasyonda 5-α redüktaz inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili veriler oldukça sınırlıdır ve bu popülasyonda rutin kullanımları önerilmemektedir.

CPA dozu geçmişte 25 mg/gün olarak önerilmekteydi. Son çalışmalar, 10 mg CPA dozunun, depresyon ve hiperprolaktinemi gibi daha az yan etkiyle birlikte 25 mg/gün kadar etkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenlerle, WAPTH 8. versiyon, daha düşük başlangıç dozu olan 10mg/gün'ü önermektedir. CPA'nin nadir fakat bir diğer önemli yan etkisi menenjiomadır. CPA, 12.5 mg ile başlatılabilir (ülkemizde var olan formülasyon nedeniyle; bu dozda doz ayarlaması daha kolay olacaktır) ve gerektiğinde her 2-4 hafta veya daha uzun süre boyunca 12.5 mg artırılabilir (nadir durumlarda maksimum 50 mg'a kadar). Daha düşük dozlar ve/veya daha az sık dozlama (örneğin, haftada iki kez 25 mg'lık bir tabletin dörtte biri, gün aşırı 25 mg'lık bir tabletin sekizde biri vb.) cinsel fonksiyonu korumak veya diğer yan etkileri en aza indirmek isteyen hastalar için başarıyla kullanılmıştır.

Bicalutamide (50 mg/gün), androjen reseptör blokeri olarak bazı transbireyler tarafından kullanılmakla birlikte henüz kılavuzlarda kesinlik kazanmamıştır. Ergenlik döneminde transbirey tedavisi ile igili daha çok yayın bulunmaktadır.

Tablo 18.4. Transkadın GAHT için Antiandrojen Tedavisi ve Önerilen Dozlar

Antiandrojen	Başlangıç/ Düşük Doz	Yaygın Doz	Maksimum Doz
Spironolakton (oral) Aldactone®	Günde 50 mg (günde iki kez)	Günde 100 mg (günde iki kez)	Günde 150 mg (günde iki kez)
Siproteron (oral) Androcur®	12.5 mg (¼ 50 mg tablet)	12.5 mg (¼ 50 mg tablet) – 25 mg (½ 50 mg tablet) günlük	Günde 50 mg

Progestin Kullanımı

Progestinlerin GAHT'deki kullanımında, meme ve/veya areola gelişiminde, ruh hali veya libido üzerinde bazı anekdotal iyileşmeler sunabilir. Progestinlerin olumsuz etkileri arasında kilo alımı, depresyon ve lipid değişiklikleri bulunabilir. Cisgender kadınlarda, progesteronun meme gelişimi, alveologenez ve kanal yan dallanmasını teşvik ettiği tanımlanmıştır; ancak progesteron ilaçlarını içeren GAHT protokollerinin, içermeyen protokollere kıyasla göğüs büyütme cerrahisi taleplerini azaltmadığı gösterilmiştir. Kullanılacaksa, mikronize biyoeşdeğer preparatlar (Progestan®) tercih edilmelidir. GAHT kapsamında progestinlerin kullanımı için kesin öneri bulunmamaktadır; ancak kardiyovasküler hastalık veya meme kanseri ile ilgili olarak belirgin bir risk artışı gösterilmemiştir. WHI çalışmasında gösterilen riskler, daha genç transgender popülasyona doğrudan genellenebilir değildir. Ayrıca, WHI çalışmasında kullanılan konjuge östrojenler, GAHT protokollerinde kullanılmamaktadır. Genel olarak, GAHT için progestinlerin kullanımıyla ilgili güçlü öneriler bulunmamaktadır.

Tablo 18.5. Transkadın GAHT'nin beklenen etkileri ve etki süresi

Etkisi	Beklenen Başlangıç	Beklenen Maksimum Etki
Vücut yağ dağılımı	3–6 ay	2–3 yıl
Azalan kas kütlesi/gücü	3–6 ay	1–2 yıl
Cildin yumuşaması/yağlılığın azalması	3–6 ay	Bilinmiyor
Libido azalması	1–3 ay	3–6 ay
Kendiliğinden ereksiyonların azalması	1–3 ay	3–6 ay
Ereksiyon disfonksiyonu	Değişken	Değişken
Meme büyümesi	3–6 ay	1–2 yıl
Testis hacminin azalması	3–6 ay	2–3 yıl
Sperm üretiminin azalması	Bilinmiyor	> 3 yıl
Vücut/yüz kıllarının incelmesi/yavaş büyümesi	6–12 ay	> 3 yıl
Saç dökülmesi durur, yeniden büyüme olmaz	1–3 ay	Değişken

Perioperatif Hormon Yönetimi

Cinsiyet onaylayıcı cerrahi tedavi ile, orşiektomi, vajinoplasti ve feminize yüz cerrahisi, ses cerrahisi kastedilmektedir. Ülkemiz için yaklaşık bir yıl süre ile GAHT kullandıktan sonra orşiektomi önerilmektedir. Orşiektomi sonrası eğer birey antiandrojen tedavi almakta ise kesilmektedir. Bireyin tercihine göre vajinoplasti genellikle orşiektomi ile aynı seansta yapılmaktadır. Genellikle ameliyattan 2 ila 6 hafta önce hormon tedavisinin durdurulması önerilmektedir ve hastalar tam olarak yürüme yeteneğine kavuşuncaya kadar (örneğin, ameliyattan 2 ila 3 hafta sonra) estrojen verilmesi önerilmemektedir. Bu, estrojen tedavisi ile ilişkili VTE riskini azaltmak amacıyla yapılmaktadır. Tütün kullanımının ameliyat öncesi ve sonrası bırakılması önerilmelidir. Gonadektomi sonrasında seks steroid tedavisinin devam etmesi, hipogonadizmin sonuçlarını azaltabilir, osteoporoz geliştirme riskini azaltabilir ve mental sağlık ile yaşam kalitesinin korunmasına yardımcı olabilir. Antiandrojen tedavisi orşiektomiden sonra güvenle durdurulabilir.

İzlem

- GAHT süresince, tedavi odak noktası olumsuz sağlık olay riskini en aza indirmeye yönelik olmalı ve kişinin cinsiyet karakteristiklerindeki değişim hedeflerini gerçekleştirmeye çalışırken fizyolojik estradiol seviyelerini cisgender kadın aralığında tutmalıdır.
- Kılavuzlar, ilk yıl boyunca her 3 ayda bir serum testosteron ve E2 seviyelerinin ölçümünü, ardından yılda bir veya iki kez tekrarlamalarını önermektedir. E2 seviyeleri, normal cisgender kadın fizyolojik aralığında 100–200 pg/ml arasında tutulmalı ve testosteron seviyeleri <50 ng/dL'ye baskılanmalıdır. Suprafizyolojik E2 seviyelerinden kaçınılmalıdır; çünkü bu seviyeler tromboembolik hastalık, karaciğer disfonksiyonu ve hipertansiyon riskini artırabilir.
- Spironolaktonun potasyum koruyucu diüretik olarak etki mekanizması göz önüne alındığında, serum elektrolitleri, özellikle potasyum, aynı aralıklarla izlenmeli, ancak dozaj stabil hale geldiğinde yıllık olarak yapılabilir.
- Prolaktin seviyeleri daha az sıklıkla izlenebilir, ancak E2 dozajı ayarlanırken en az yılda bir ve sonrasında her 2 yılda bir izlenmelidir
- Cisgender bireylerde olduğu gibi, hala mevcut olan tüm dokular için rutin kanser taraması yapılmalıdır, özellikle meme ve prostat kanseri taraması. Transgender kadın popülasyonunda meme kanseri insidansı ile ilgili veriler sınırlıdır; çok az meme kanseri vakası bildirilmiştir, bu nedenle, meme kanseri riski artmamış olanlar için meme taraması, cisgender kadınlar için önerilen meme tarama kılavuzlarına uygun olarak yapılmalıdır.
- Prostat kanseri taramasının 50 yaşında başlaması önerilmektedir. Eğer prostat muayenesi gerekiyorsa, vajinoplasti geçirenler için rektal ve dijital neovajinal yaklaşımlar dikkate alınmalıdır; çünkü prostat, neovajinal duvarın önünde yer alır. Prostat spesifik antijen (PSA) testi yapıldığında, normal üst sınırın 1.0 ng/mL'ye düşürülmesi düşünülmelidir; çünkü antiandrojen tedavisi ve gonadektomi testosteron seviyelerini düşürecek ve PSA sonuçlarını azaltacaktır.
- KMD taraması, tedavi başlangıcında dikkate alınmalı ve 65 yaşında veya daha önce, diğer risk faktörleri mevcutsa, GAHT kullanımının en az 5 yıl boyunca olmaması veya tedaviye uyumsuzluk gibi durumlar varsa tekrar önerilmelidir. Hormon replasmanı kullanmayan agonadal bireylerde uzun dönemli çalışmalar eksiktir ve doğumda atanan cinsiyet veya onaylanan cinsiyetin FRAX® risk değerlendirme aracını kullanırken dikkate alınıp alınmayacağı belirsizdir.

18.4 Kadından Erkeğe Transbireyin Hazırlanması, Tedavisi ve İzlemi

Transerkek bireylerde karşı cinsiyet hormon tedavisinin amacı erkek sekonder seks karakterlerinin geliştirilmesi ve kadın sekonder seks karakterlerinin baskılanması veya en aza indirilmesidir. Cinsiyet memnuniyetsizliği tanısı ile psikiyatri tarafından karşı cinsiyet hormon tedavisi almak üzere yönlendirilen tüm transbireylerde öncelikle doğal hormon parametrelerinin değerlendirilmesi gereklidir. Ayırıcı tanı açısından polikistik over sendromu (PCOS), konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojenizm ile seyreden hastalıkların ekarte edilmesi önemlidir. Hormon değerlerine göre gerek görülmedikçe genetik analiz şart değildir.

Bu bireylerde maskülinizasyonu uyarmak sekonder seks karakterlerini değiştirmek amacıyla erkek hipogonadizm tedavisindeki genel ilkelere uygun olarak tedavi uygulanır. Tedavide

hedef erkeklerdeki normal testosteron düzeyine (400-700 ng/dl) ulaşmak ve bu düzeyi devam ettirmektir. Tedavi şekli erkeklik hormonu olan Testosteron preparatlarıdır. Dünyada oral, paranteral ve transdermal formları mevcuttur. Oral formların hepatotoksik etkisi nedeniyle güvenlik sınırları dar olduğu için cinsiyet memnuniyetsizliği için kullanımı kısıtlı olup ülkemizde bu formlar bulunmamaktadır. Türkiye'de ve dünyada mevcut olan preparatlar ve kullanım şekilleri Tablo 18.6'da görülmektedir. Başlangıç dozu olarak net bir öneri olmamakla beraber vücut kitlesine göre yarı dozda başlanabilir.

Tablo 18.6. Testosterone preparatları ve kullanım şekilleri

Uygulama şekli	İçerik	Dozlama
İM enjeksiyon	Testosterone propionate, izokaproate, decanoate *Sustanon	250 mg 2-3 haftada bir
	Testosterone undecanoate *Nebido	Başlangıçta 1000 mg, 6 hf sonra ve her 12 haftada bir
	Testosteron enantat/sipionat	50-100 mg/hafta veya 100-200 mg/ 2 haftada bir im
Transdermal	Testosterone jel %1-1.6 *Testogel	50 mg/gün
	Testosteron patch	2,5-7,5 mg/gün
Peroral (Ülkemizde bulunmamaktadır)	Testosteron undekanoat	160-240 mg/gün po
	Metil testosteron	25-50 mg/gün po
	Fluoksimesteron	2-10 mg/gün po

Androgen tedavisi transerkeklerde ilk olarak adet döngülerinin kesilmesine neden olur. En az 3-6 ay hormon tedavisine rağmen adet döngüsü kesilmeyen bireylerde testosteronun yanına progesteron eklenebilir veya endometriumun ablasyonu düşünülebilir. Tedavi sonucu vücut kompozisyonunda belirgin değişiklikler gözlenir. Kas kitlesi artışı yağ dokusunda azalma, yüzde kıllanma artışı, akne, erkek tipi saç dökülmesi ve libido artışı ile birlikte süreç ilerledikçe kliteromegali, fertilitede azalma, seste kalınlaşma gibi virilizasyon bulguları ortaya çıkar. Transerkeklerde androjen tedavisi ile maskulinizasyon süreci Tablo 18.7'de özetlenmiştir.

Tablo 18.7. Androjen tedavisi ile gelişen maskulinizasyon süreci

Etki	Başlangıç	Maksimum süre
Ciltte yağlanma/aknelenme	1-6 ay	1-2 yıl
Adet döngüsünün kesilmesi	1-6 ay	-
Yağ dağılımında değişiklik	1-6 ay	2-5 yıl
Kliteromegali	1-6 ay	1-2 yıl
Vajinal atrofi	1-6 ay	1-2 yıl
Erkek tipi saç dökülmesi	6-12 ay	-

Tablo 18.7. Androjen tedavisi ile gelişen maskulinizasyon süreci

Yüz/vücut kıllanması	6-12 ay	4-5 yıl
Artmış kas kütlesi	6-12 ay	2-5 yıl
Seste kalınlaşma	6-12 ay	1-2 yıl

Testosterone tedavisine bağlı gelişebilecek yan etkiler genellikle doza bağlıdır. En sık görülen yan etkisi eritrositozdur, Hct %52 üzerine çıkarsa ilaç dozu azaltılmalı ya da enjeksiyon aralıkları uzatılmalıdır. Orta düzeyde gelişebilecek yan etkiler karaciğer enzim yüksekliği (ALT ve AST normalin 3 katı artarsa ilaç kesilir ve doz yeniden değerlendirilir), hipertansiyon, meme ve rahim kanseridir. Genellikle zeminde PCOS tanısı olanlarda kilo artışı, glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları görülebilir. Androjen tedavisine bağlı HDL azalırken trigliserid düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskinde hormon tedavisine bağlı belirgin artış gösterilememiş olsa da lipid parametrelerinin takibi önerilmektedir.

Tedavi sonrası ilk 1 yıl boyunca 3 ayda bir yan etki ve ilaç dozları açısından değerlendirme yapılması gereklidir. Daha sonraki yıllarda yılda 1-2 kez değerlendirme yeterlidir. Hedeflenen testosterone düzeyi normal erkeklerin fizyolojik düzeyleridir (400-800ng/dl; 13.9-27.7 nmol/L). Testosterone propionate, izokaproate, decanoate 250mg 3 haftada bir kullanan transbireylerde kan tetkikleri iki enjeksiyonun ortasında bakılmalıdır. Eğer kan testosterone düzeyi <400ng/dl gelirse enjeksiyon aralığı 2 haftaya çekilebilir ya da >1000ng/dl gelirse 28 güne uzatılabilir. Testosterone undecanoate kullananlarda tetkikler enjeksiyon gününden hemen önce yapılmalıdır. Jel formu kullananlar uygulamayı sabah yaparak 2-4 saat sonra kan verebilirler, testosterone düzeyi alt limite yakın takip edilir. Bu takip sırasında ayrıca kilo, kan basıncı, hematokrit, hemoglobin, AST, ALT takip edilmelidir. İlk 6 ay serum estradiol ya da âdet kanamaları kesilene kadar takip edilerek 50pg/ml altında tutulmaya çalışılmalıdır. Osteoporoz açısından kemik mineral yoğunluğu takibi yıllık olarak önerilmektedir.

Geçiş sürecinin tamamlanması için mastektomi, histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılması önerilir. Mastektomi yapılmayan olgularda mammografi ile meme kanseri takipleri yapılmalıdır. Ayrıca serviks dokusu mevcut olan bireylerin de yıllık smear kontrollerini devam ettirmesi önerilmektedir. Transseksüel olgular cerrahi sonrasında endokrinoloji uzmanlarınca takip edilmelidir. Gonadektomi yapılanlarda kronik hormon eksikliği ortaya çıkacağından olguların takip ve tedavisi yaşam boyu devam eder. Falloplasti operasyonu kişinin kendi tercihi yönünde yapılabilmektedir. Ancak tatmin duyusunun yeterince sağlanamama riski, cerrahinin güçlüğü ve tecrübeli cerraha ulaşmaktaki zorluklar nedeniyle transerkeklerin yarısından fazlası bu operasyonu daha sonraya erteleme veya hiç yaptırmama eğilimindedir.

18.5 Endokrinoloji Uzmanının Karşılaşabileceği Tıbbi ve Hukuki Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Anayasa Mahkemesi'nin tanımına göre "Cinsiyet; bireyin sahip olduğu fizyolojik, biyolojik ve genetik özelliklerini ifade eden bir kavram olup, biyolojik cinsiyet, bireyin doğuştan sahip olduğu üreme organları ve sistemleri dikkate alınarak "kadın" veya "erkek" olarak yapılan tanımlamadır.

Ancak Transgender bireyler doğumda belirlenen biyolojik cinsiyetinden farklı cinsel kimliklere sahip bireylerdir. Bu bireyler cinsiyet değişimi için hormonal ve cerrahi tıbbi müdahale isteğiyle başvurabilirler. Kişi 18 yaş ve üzerindeyse şahsen başvurması yeterlidir. Bu sürecin devamında cinsel kimliklerine uygun kimlik değişimini talep edebilirler.

Kimlik değişiminin yapılabilmesi için tamamlanması gereken tıbbi ve hukuki bir süreç vardır. Bu yasal hak 2002 yılında yürürlüğe giren 4721 sayılı Türk Medeni Kanunu'nun 40. Maddesinde "Cinsiyetini değiştirmek isteyen kimse, şahsen başvuruda bulunarak mahkemece cinsiyet değişikliğine izin verilmesini isteyebilir. Ancak iznin verilebilmesi için, istek sahibinin 18 yaşını doldurmuş bulunması ve evli olmaması, ayrıca transseksüel yapıda olup, cinsiyet değişikliğinin ruh sağlığı açısından zorunluluğunu ve üreme yeteneğinden sürekli bir biçimde yoksun bulunduğunu bir eğitim ve araştırma hastanesinden alınacak resmi sağlık kurulu raporuyla belgelemesi şarttır. Verilen izne bağlı olarak amaç ve tıbbi yöntemlere uygun bir cinsiyet değiştirme ameliyatı gerçekleştirildiğinin resmi sağlık kurulu raporuyla doğrulanması halinde, mahkemece nüfus sicilinde gerekli düzenlemenin yapılmasına karar verilir" şeklinde belirtilmiştir.

29.11.2017'de Anayasa Mahkemesi, Türk Medeni Kanunu'nun, cinsiyet değişikliğine izin verilmesi için "üreme yeteneğinden yoksun olma" şartını düzenleyen hükmünü iptal etti ve bu iptal kararı Mart 2018'de resmî gazetede yayınlanarak uygulamaya geçti.

Transgender bireylerin başvuru amacı sadece tıbbi tedavi veya tedavi+kimlik değişimi olabilir, hangi amaçla olursa olsun, başvuru yapan birey öncelikle bu alanda çalışan Psikiyatri, Endokrinoloji, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Üroloji ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi bölümlerinden oluşan mültidisipliner bir komisyon veya heyet tarafından değerlendirmeye alınmalıdır. İlk olarak Psikiyatri bölümü olguyu değerlendirir, ilk 6 aylık süreçte periyodik görüşmeler sonucunda olguda "Transgender" kimliği olduğu net belirlenir, takipte hormon tedavisine hazır olduğu düşünüldüğünde hormon tedavisine başlanması için Endokrinoloji bölümüne sevk edilir. Hormon tedavisi almak tamamen trans gender bireyin kararı olmalıdır, birey bu kararı almadan önce psikiyatri ve endokrinoloji uzmanlarınca yeterince bilgilendirilmiş olmalı, dolayısıyla birey bilgilenerek ve kendini hazır hissettiğinde bu kararı almalıdır. Ayrıca üreme çağındaysa hormon tedavisi öncesinde üreme seçenekleri tartışılmalıdır.

Hormon tedavisine başlarken transgender bireyler tedavi sürecinde yaşanacak değişiklikler, ilaçların olası yan etkileri hakkında bilgilendirilmeli ve onam formu alınmalıdır. Hormon tedavisinin ilk 6 aylık sürecinde transgender hem psikiyatri hem de endokrinoloji bölümlerinde periyodik vizitlerde değerlendirilir.

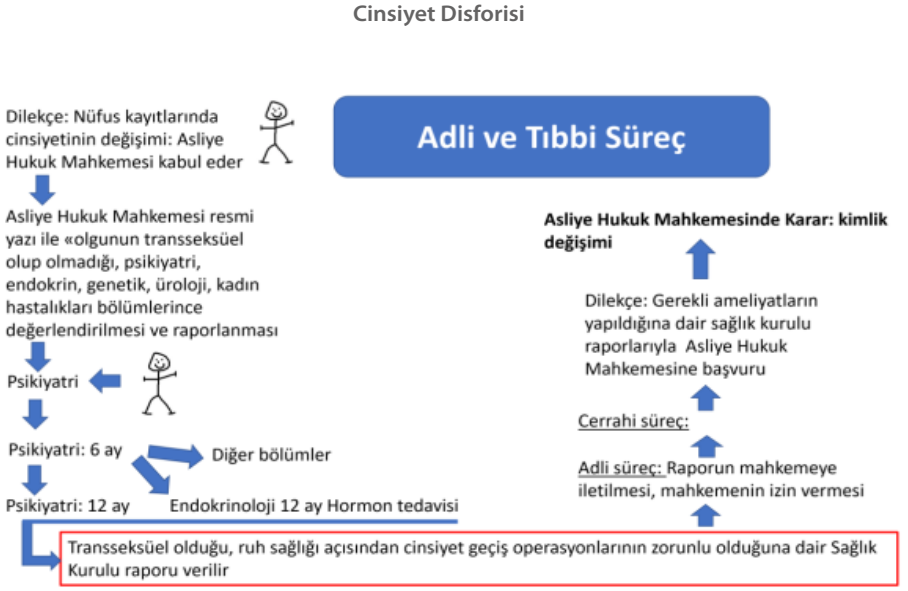
Psikiyatri bölümünce 12 ay izlenen olgu (değerlendirme, tanı netleştirme) multidisipliner sağlık kurulu raporu alarak cinsel kimliğine ait kimlik değişimi için şahsen mahkemeye başvurabilir. Düzenlenen raporda kişinin transseksüel yapıda olduğu, cinsiyet değişikliğinin ruh sağlığı açısından zorunlu olduğu belirtilmelidir. Rapor düzenlenirken kişi 18 yaşından büyük ve evli olmamalıdır.

Mahkeme cinsiyet değişikliğine izin verdikten sonra transgender birey psikiyatri ve endokrinoloji bölümlerinde takip altındayken cinsiyet değişikliği ameliyatı için üroloji veya kadın hastalıkları, plastik ve rekonstrüktif cerrahi bölümlerine yönlendirilir.

Cinsiyet değişikliği ameliyatı yapıldıktan sonra kişiye multidisipliner sağlık kurulundan ameliyatların yapıldığı ve cinsiyet değiştirme işleminin tamamlandığına dair rapor hazırlanarak verilir. Bundan sonra mahkeme karar verir: kişinin yeni cinsel kimliğine uygun olarak nüfus sicil kaydı değiştirilir .

Endokrinoloji Uzmanlarının bahsi geçen kurallar çerçevesinde çalışmalarına rağmen karşılaşabileceği sorunlar:

1. Kimlik değişimi istemeden sadece hormonal ve/veya cerrahi tedavi talep edenler: Bu olgular önce psikiyatri bölümünce tanıları netleştirilmeli daha sonra endokrinoloijde hormon tedavisi başlanarak takip edilmelidir. Ancak önce cinsiyet değişimi için ilgili mahkeme izni alınmadığı için tedavi giderleri olgular tarafından karşılanır.
2. Tıbbi kayıtların gizli tutulmasını talep eden olgular: Hormon tedavilerinin reçete edilmesinde F64.0 ICD koduyla reçete yazılması bu taleple ters düşer. Günümüzdeki uygulama olgular e-reçete yazılmasıyla hormon ilaçlarını alabilmektedirler.
3. Mahkemeden izin almaksızın önce cerrahi girişim uygulanıp sonra mahkemeye ilk kez kimlik değişimi için başvuran olgular: Bu olgular sürecin en başından başlamalı, önce psikiyatri bölümünde transgender olup olmadığı netleştirilmelidir. Zira öce cinsiyet değişimi operasyonu geçiren, daha sonra kimlik değişimi için mahkemeye başvuran 2 olgu raporunda bu 2 olgunun psikiyatri tarafından değerlendirildiğinde şahısların "homoseksüel" olduğu, kimlik değişiminin uygun olmadığına karar verilmiştir. Dolayısıyla cinsiyet değiştirme operasyonu yapılmadan önce kişinin ilk psikiyatrik değerlendirmesi çok önemli ve gereklidir.
4. Çifte vatandaşlığı olan transgender bireyin diğer ülkede tıbbi, cerrahi ve hukuki süreci tamamlaması ve kimliğini değiştirmesi sonrasında Türkiye'de kimliğini değiştirmek istemesi, bu amaçla mahkemeye başvurması: Mahkeme yabancı mahkeme kararını tanır ve onaylayabilir. Sonuçta bu olgular hormon tedavisinin devamı için endokrinoloji bölümünde takip altına girerler.
5. Şekil 18.1'de anlatılan süreci tamamlayan olgularda hormon replasman tedavileri raporlanarak SGK ödeme kapsamındadır.



Şekil 18.1. Transgender bireyin tıbbi tedavi amacıyla ilgili merkeze başvurusunda izlemesi gereken süreç özetlenmiştir. Kişi kimlik değişimi talep ederse ilk adımdan itibaren süreci tamamlamalıdır. Kişi sadece hormonal tedavi talep ediyorsa "transgender" tanısının olup olmadığının belirlenmesi için önce psikiyatriye başvurmalıdır.

TEMD Önerileri

- Cinsiyet disforisi, doğuştan atanan cinsiyetinden memnuniyetsiz olma durumudur.
- Transkadın için cinsiyet onaylayıcı hormon tedavisi östrojen ve antiandrojen, transerkekler için testosterone preparatlarıdır.
- Antiandrojen tedavi olarak sprinolakton veya siproteron asetat kullanılır.
- Transkadınlar tormboemboli, lipid, kalp hastalığı riskleri ve meme kanseri açısından takip edilmelidir. Hormon tedavilerinde fizyolojik düzeylerin üzerine çıkılmamalıdır.
- Transerkekler özellikle eritrositoz ve hepatotoksisite açısından takip edilir, sigara kullanımı ve kas geliştirmek için ekstra suplement kullanımı bu bireylerde yan etkileri artırmaktadır.
- Tedavinin takibinde ilk yıl 3 ayda bir serum östrojen ve testosteron ölçümleri yapılır, daha sonra yılda bir veya iki kez ilaçların yan etkisi ve hormon düzeyleri açısından kontrol edilir.
- Kimlik değişimi talep eden trans bireyler 18 yaşını doldurmuş bulunması ve evli olmaması kaydı ile mahkemeye başvuru yapabilirler. Bu aşamada yönlendirildikleri yetkin bir hastanede cinsiyet memnuniyetsizliği tanısı açısından değerlendirilerek 1 yıl gerçek yaşam deneyimi sonrası karşı cinsiyet hormon tedavisi almalıdırlar. Hormon tedavisi 1 yılı tamamladığında endokrinoloji ve psikiyatrinin ortak kararı doğrultusunda cinsiyet değişim operasyonları ve daha sonra da üremeden yoksun olmak şartı ile kimlik değişimi sürecine girerler.

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 Gudeline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(9):3132-54.
4. Gooren LJ. Care of transsexual persons. N Engl J Med 2011Mar 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 Aslıhan Polat, Seher Şahin
7. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3869–903.
8. World Professional Association for Transgender Health. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People. 7th ed. Minneapolis, MN: World Professional AssociationforTransgenderHealth; 2011. RetrievedAugust, 17, 2017, fromhttp: //www.wpath.org.
9. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. Endocr Rev 2019; 40: 97-117.
10. Muegge BD, Lewis C, Baranski TJ. Gender Dysphoria and Transgender Medicine In: Baranski TJ, McGill JB, Silverstein JM, eds. The Washington Manual Endocrinology fourth ed. Philadelphia: Wolters Cluver; 2020; 183-92.
11. Defreyne J, Vander Stichele C, Iwamoto SJ, T'Sjoen G. Gender-affirming hormonal therapy for transgender and gender-diverse people—A narrative review. Vol. 86, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2023.
12. Sudhakar D, Huang Z, Zietkowski M, Powell N, Fisher AR. Feminizing gender-affirming hormone therapy for the transgender and gender diverse population: An overview of treatment modality, monitoring, and risks. Vol. 42, Neurourology and Urodynamics. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 903–20.
13. Doll E, Gunsolus I, Thorgerson A, Tangpricha V, Lamberton N, Sarvaideo JL. Pharmacokinetics of Sublingual Versus Oral Estradiol in Transgender Women. Endocrine Practice. 2022;28(3).
14. Wiepjes CM, de Blok CJM, Staphorsius AS, Nota NM, Vlot MC, de Jongh RT, et al. Fracture Risk in Trans Women and Trans Men Using Long-Term Gender-Affirming Hormonal Treatment: A Nationwide Cohort Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2020 Jan 1;35(1):64–70.
15. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, Brown GR, de Vries ALC, Deutsch MB, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. Int J Transgend Health. 2022;23(S1):S1–259.
16. Prior JC. Progesterone is important for transgender women's therapy-applying evidence for the benefits of progesterone in ciswomen. Vol. 104, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Oxford University Press; 2019. p. 1181–6.
17. Iwamoto SJ, T'Sjoen G, Safer JD, Davidge-Pitts CJ, Wierman ME, Glodowski MB, et al. Letter to the Editor: "progesterone Is Important for Transgender Women's Therapy - Applying Evidence for the Benefits of Progesterone in Ciswomen." Vol. 104, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Endocrine Society; 2019. p. 3127–8.
18. Green R., Eckstrand K.L., Faeder M., et al. Affirming Care for Transgender Patients. Med Clin N Am, 2023;107: 371–384.
19. Transgender men: evaluation and management. Tangpricha V., Safer JD. © 2025 UpToDate
20. Madeline B. Overview of Masculinizing Hormone Therapy, USCF Guideline 2016.
21. Committee on Gynecologic Practice and Committee on Health Care for Underserved Women (ACOG Committee opinion). Health care for transgender and gender-diverse people. Obstetrics&Gynecology, 2021;137(3):75-88.
22. Alçık M. Türk Anayasa Mahkemesinin Trans Bireylere İlişkin Cinsiyet Değişikliği Kararları Üzerine Bir Değerlendirme. D.E.Ü. Hukuk Fakültesi Dergisi. 2019; C.21, Özel S., 1875-1906.
23. Biçer Ü, Çolak B, Bilgili M, Dinçmen K. Transseksülite mi Homoseksüalite mi?. Adli Tıp Bülteni, 1996;1(2): 89-93.
24. 1Yılmaz Y.Y. Mahkemeden izin almaksızın gerçekleşen cinsiyet değişikliğinin Türk Hukuku Açısından değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi. 2021: 29 (1), 725-758.

Bölüm
19

Endokrin Bozucuların Adrenal Bez ve Gonad Sistemiyle İlişkisi

19.1 Genel bilgiler

Endüstrileşmenin kaçınılmaz sonucu olarak gündelik hayatımızın her alanına girmiş olan endüstriyel çözücüler ve yan ürünleri; endokrin bozucu (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 bozucudandır. Perflurooktanoik 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 süreçleriyle 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 etkiyle; 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 dolayısıyla bireysel farklılıklar gösterebilirler. Çalışmalar, her reseptörün, dokunun veya organın endokrin bozuculara karşı olan hassasiyetinin aynı olmadığını göstermektedir. İnsandaki bozuklukların genelde düşük dozdaki EB karışımlarına uzun dönem maruziyetle geliştiği ileri sürülmektedir.

Doğal ya da sentetik olsun bir endokrin bozucu ajan, organizmanın çevreyle 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. Nöroinflamasyon, sinaptogenez ve stres sinyalizasyonunu olumsuz etkiledikleri düşünülmektedir.

Endokrin bozucularla ilgili kontrollü çalışma yapmak, aşağıda sıralanan gerekçeler nedeniyle 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 ortaya çıkabilir.
2. Maruziyetle 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 reprodüktif 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 reprodüktif 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 etkiyle; DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi, aktarılabilir. Bireylerin duyarlılıkları farklı düzeylerde olabilir.
6. Endokrin bozucuları değerlendirmede kullanılabilecek toksikoloji testlerinde "İyi Laboratuar Uygulamaları" (Good Laboratory Practice-GLP) standardizasyonunun bulunmaması, bilimsel çalışma yapılmasının önündeki bir diğer engeldir.

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 değişikliklerle gerçekleşir.

Sık karşılaştığımız Endokrin bozucular Tablo 19.1'de izlenebilir.

Tablo 19.1. 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 (insektisitlerFungisit)
Vinklozin	Fungisit
Atrazin	Herbisit
Dietilstilbesterol (DES)	Sentetik hormon; Farmasötik ajan
Genistein ve Kumesterol	Fitoöstrojenler; bitkisel gıdalar (soya)

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 bulunmaktadırlar. Yağ dokuda birikebilmeleri nedeni ile insan bedeninde de depolanırlar. Öyle ki, örneğin Amerikan toplumunda serum PCB düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olduğu bildirilmektedir.

Plastikleştiriciler-Fitalatlar: Plastiği yumuşatmada kullanılan maddelerdir; oyuncaklarda, medikal malzemelerde, vinil-yer kaplama materyallerinde, kozmetiklerde ve ev temizleyici deterjanlarda kokuyu taşıyıcı olarak bulunurlar. Cilt teması ile oral ve inhalasyon yoluyla bulaşabilirler. İnsan idrarı, serumu ve sütünde ölçülebilecek düzeyde fitalat saptanmıştır. Günde ortalama 3–30µg/kg fitalatla karşılaştığımız sanılmaktadır.

Dioksinler: Plastiğin ısıtılması ile içeriğine bulaşırlar, örneğin; plastik bardaklarda servise sunulan sıcak içeceklere, besin maddelerine ve mikrodalga fırında ısıtılan plastik kaplardaki yiyeceklere, gibi. Pet şişelerde satılan sulara, güneşin ve sıcağın etkisiyle karışırlar. Prenatal dönemde dioksine maruz kalan ratlarda tümör görülme sıklığında genel olarak artış olduğu izlenmiştir. Dioksin kontaminasyonu ile ilgili verilerin büyük çoğunluğu, 1976'da İtalya'da gerçekleşen ve Severoso Kazası olarak anılan çevre felaketine dayanmaktadır. Etkilenmiş bölge insanları yıllarca izlenmiş ve maruziyetten 20 yıl sonra tüm kanserlerde; akciğer kanseri, lenfopoetik neoplaziler, rektum kanseri ve karaciğer kanseri mortalitesinde anlamlı artış saptanmıştır.

Plastikler-Bisfenol A (BPA): Plastik taşıyıcılarda sert plastiğin bir komponentidir. Bilinen betondan iki yüz kat fazla dayanıklılık ve sertlik verebilme özelliği nedeniyle taze betonu eski betona yapıştırmada ve tekne yapımında kullanılan epoksi reçinede bulunur. Gıda paketlemesinde yoğun olarak kullanılır ve plastik şişelerin içini döşer. Yüksek ısı, fiziksel manupilasyon ve tekrarlayan kullanımla gıdalara ve suya bulaşır. Östrojen reseptörüne zayıf agonistik etki gösterir. Çok düşük düzeyde ksenoöstrojenler ve BPA, ovaryen östrojenlerle aditif etki

sergiler. Yaygın kullanımı nedeniyle, 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 (European Food Safety Agency-EFSA) ise, 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 mahsülde 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 oldukları 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 gelişimiyle çok yakın ilişkisi bulunmaktadır.

Farmasötikler-Dietilstilbesterol (DES): Düşükleri engelleyici olarak kullanıldığında, doğacak kız çocuğunda erişkin dönemde vajinal adenokarsinom insidansını artırdığı gösterilmiştir.

Fitoöstrojenler; genistein ve kumestrol: İnsan ve hayvan gıdalarında bulunabilen doğal endokrin bozucular dır. Zayıf östrojenik aktiviteli bu ajanlar, soya bazlı mamalarda yüksek oranda bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, soya-bazlı mamalarla beslenen bebeklerin idrarında, inek sütüyle 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, fungisitler, PCB'ler gibi endokrin bozuculara erken dönem maruziyet, beyin seksüel farklılaşmasını etkileyebilir, reprodüktif 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.

19.2 Endokrin Bozucuların Adrenal Bez Üzerine Etkileri

Endokrin bozucular, insanlarda ve hayvanlarda, tüm endokrin bezleri olduğu gibi adrenal bezleri de etkileyebilir. Bu konudaki literatür verileri, EB'ların 8.1.'de bahsedilen özellikleri nedeniyle genellikle deneysel yada gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır.

Adrenal Bezleri Endokrin Bozuculara Yatkın Kılan Özellikler

Adrenal bez, korteks ve medulla'dan oluşur. Adrenokortikal hücrelerde steroidogeneze, bir dizi enzim aracılık eder. Adrenal bezler, her çeşit strese tepkide rol alan, yoğun bir vasküler beslenme yatağına sahip organlardır. Bu durum, adrenallere sadece iyi kan akımı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda toksik maddelerin girişine de neden olabilir ve toksik maddelere duyarlılık artar. Steroidogenezde görevli sitokrom P450 (CYP) enzimleri, ekzojen maddeleri metabolize etme veya daha fazla aktive etme potansiyeli taşır ve bu da yerel toksisitelerini potansiyel olarak kötüleştirir.

Adrenal bez ana maddesi kolesterol olan lipofilik yapısı nedeniyle, lipofilik maddelerin birikimi için de uygun bir yapıdadır. Ayrıca, adrenokortikal hücrelerin zarlarında çoklu doymamış yağ asitlerinin bol miktarda bulunması, adrenal bezleri çeşitli metabolit ve serbest radikaller aracılığıyla lipid peroksidasyonundan hasar görmeye yatkın kılar.

Endokrin Bozucular ve Adrenal Bez

Endokrin bozucuların adrenal bez üzerine olan etkilerini inceleyen sınırlı sayıda hayvan çalışması bulunmaktadır. Kuşlarda, balıklarda ve deniz memelilerinde EB'larla ilişkili adrenokortikal disfonksiyon gösterilmiştir. Ayrıca, derin sularda petrol sızıntısı sonucu oluşan kirlilik nedeniyle bu canlılarda bozulmuş kortizol üretimi bildirilmiştir. Maruz kalınan EB'lara bağlı olarak doku, organ ve reseptörlerin tepkisi farklı olabilmektedir. Bu maddeler, steroid sentezindeki enzimleri inhibe eder ya da daha nadir olarak aktive edebilirler. Hayvan çalışmalarında, diklorodifeniltrikloroetan (DDT) metabolitleri, metakrilonitril ve poliklorine bifeniller (PCB) metabolitleri dahil olmak üzere pek çok toksik ajanın, adrenal bez hücrelerinde depolanabildiği ve hücre içine alınabildiği gösterilmiştir. Steroid biyosentez yolağının farklı basamaklarını etkileyebilen farmasötik ilaçlar ve kimyasallar (endüstriyel, çevresel kirleticiler, vb.) adrenal bezlerde tespit edilmiştir.

Pestisitler, plastikleştiriciler, dioksinler, PCB'ler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kimyasalların adrenal bezleri in vitro ve in vivo etkileyebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Adrenal glukokortikoidlerin periferik etkisi, hidroksisteroid dehidrogenazlar (HSD) tarafından düzenlenir. Örneğin, Bisphenol A (BPA), HSD enzimini hedeflerken, fitalatlar, klorlu fenoller ve bazı fitoöstrojenler sülfotransferazları inhibe eder. Fitalatlar, alkilfenoller ve bisfenoller, dehidroepiandrosteron (DHEA)'nun dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'a sülfonasyonunu katalize eden sülfotransferaz SULT2A1'in doğrudan inhibisyonuna neden olarak, substrat 3'-fosfo adenozin-5'-fosfosülfatın (PAPS) in vitro ortamda birikimine neden olmuşlardır. İn vitro olarak, EB'lar, HSD11B1/2 ile etkileşime girebilir ve bunu glukokortikoidlerin birden fazla hedef dokuda değişen ifade ve aktivitesi izler. Poliklorlu bifeniller, CYP17, CYP21, CYP11B1, CYP11B2, CYP19 (aromataz) ve dehidrogenazları hedefler.

Steroidlerin hidroksilasyonu sırasında reaktif oksijen türleri (ROS) meydana gelmektedir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin BPA tarafından bloke edilebildiği saptanmıştır. Bisfenoller, fitalatlar veya parabenler gibi çeşitli EB'ların ROS oluşumuna katkıda bulunduğu ve ayrıca antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltabildiği bilinmektedir. Steroidogenez yolunu hedef alan ve adrenokortikal toksisiteye neden olan kimyasallar arasında polibromlu bifeniller, 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioksin, tetrabromobisfenol-A, triazinler, atrazin, simazin, propazin,

di-tributil ve feniltin klorürler, flavonoidler ve bromofenoller sayılabilir. Pestisit olarak kullanılan DDT'nin, adrenal bezde zona fasciculata ve zona retikülaris'te hücre atrofisine ve dejenerasyonuna neden olabildiği tespit edilmiştir. Kronik olarak toksik olmayan DDT dozlarına maruz kalmanın hem adrenal korteks, hem de medulla morfogenezinde bozulmaya neden olduğu, dolayısıyla adrenal korteks ve kromafin hücrelerinde hormon salgılanmasını bozduğu, hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.

Endokrin bozucular steroid hormonların taşınmasında görevli proteinlere bağlanak da hormon dağılımında değişikliğe neden olabilmektedir. Fitalatların, kortikosteroid bağlayıcı globülin (CBG) ve seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG), kortizol veya dihidrotestosteron ile benzer bir afiniteyle bağlanabildiği gösterilmiştir. Fitalatlara ek olarak, parabenler ve benzofenonlar gibi çeşitli maddelerin de SHBG'ne bağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, farklı fitalatların ve BPA'nın insan serum albüminine bağlandığı, protein yapısında değişikliklere neden olduğu ve böylece kan dolaşımındaki steroidlerin bağlanmamış fraksiyonlarını potansiyel olarak değiştirdiği gösterilmiştir.

Düşük dozda EB maruziyeti, uzun vadede endokrin bezlerinde subklinik veya latent disfonksiyona neden olabilir. Zengin vasküler yatak ve lipofilik hücre zarlarından dolayı adrenaller toksik metabolitler ve serbest radikaller için hedef olabilirler. Hatta fonksiyone adrenal adenomların daha fazla EB içerdiği ileri sürülmüştür. Strese yanıt vermedeki temel rollerinden dolayı adrenal bezler toksikoloji çalışmalarında da en çok etkilenen organlar arasında gösterilmektedir. İlaçların veya kimyasalların maksimum tolere edilebilir dozları organizma için genellikle streslidir ve adrenal bezlerin büyümesine neden olabilen Hipotalamo-Pituiter-Adrenal (HPA) aksı aktive eder. Adrenokortikal steroidogenez yolunu inhibe eden ilaçlar ve kimyasallar, HPA ekseni üzerindeki negatif geri bildirimi ortadan kaldırdıkları için glukokortikoid üretimini engeller ve ACTH salgılanmasını artırır. Kimyasalın ACTH aktivitesi üzerindeki etkisine bağlı olarak, adrenal bezlerin boyutunda ve ağırlığında değişiklikler meydana gelebilir. Örneğin, farelerde BPA maruziyetinin bez ağırlığını artırdığı ve stres tepkisini bozduğu gösterilmiştir. Yaygın endokrin bozucu kimyasallar ve adrenal korteks ile ilgili deneysel çalışmaların sonuçları Tablo 19.2'de özetlenmiştir.

Sanayileşmiş toplumların önemli bir sorunu olan hava kirliliği, solunum yoluyla EB'lara maruz kalmanın diğer bir sebebidir. Ortam partikül madde (PM), özellikle aerodinamik çapı ≤2,5μm (PM2,5) olan ince PM'lerin solunması, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, felç ve diyabet gibi hastalıklara neden olarak kardiyovasküler morbiditeyi artırabilir. Çalışmalarda, kirli havada 2,5 μm veya daha düşük aerodinamik çapa sahip partiküllerin solunmasıyla, HPA ve sempato-adrenomedüller aksın uyarıldığı gösterilmiştir. Endokrin bozucuların adrenal medulla üzerindeki etkisiyle alakalı çalışma sayısı oldukça düşüktür. Bir çalışmada DDT'ye maruz kalan ratların kan epinefrin seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, EB'ların adrenokortikal bozulmaya nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Mevcut kanıtlar, adrenal bezlerin ilaçlar ve kimyasallar için yaygın hedefler olduğunu ve ana mekanizmanın steroidojenik yol inhibisyonu olduğunu göstermektedir. Mineralokortikoit veya glukokortikoit yollarındaki her adım veya enzim EB'lardan etkilenebilir. EB'ların olumsuz sonuçlarından kaçınmak için, potansiyel zararlı etkilerinin farkında olmak çok önemlidir.

Tablo 19.2. Yaygın endokrin bozucular ve adrenal korteksle ilgili deneysel çalışma sonuçları

Endokrin Bozucu	Adrenal Korteksle İlgili Deneysel Sonuçları
Bisfenoller	Östrojen, gluko-/mineralokortikoit, androjen aktivitesi artışı StAR, CYP, HSD gen ekspresyonunun bozulması Antioksidan savunmada azalma, ROS artışı Serum glukokortikoidlerinde artış Zona fasikülatada kalınlaşma, zona retikütülariste incelme Sekse bağlı nörodavranışsal değişiklikler (anksiyete, depresyon)
Fitalatlar	Androjen, glukokortikoid, progestojen aktivitesi artışı PPARγ bağlanma afinitesi, DNA metilasyonunda artış Kolesterol sentezi; StAR, CYP, HSD ekspresyonunun bozulması CYP inhibe edici etkiler; CBG, SHBG ve albümine bağlanma ROS ve gen/protein oksidasyonunda artış, sitokinlerde artış
Polibromlu dimetil eterler (PBDE)	Kortizol, aldosteron ve serum glukokortikoitlerinde artış StAR, CYP, HSD, SF-1 gen ekspresyonunun bozulması Adrenal kortekste birikim
Poliklorlu bifeniller (PCB)	17-OH-pregnenolon ve DHEA artışı Östradiol ve kortikosteronda azalma StAR, CYP, HSD gen ekspresyonunun bozulması Aldosteron üreten adenomlarda birikim
Perflorlu ve Poliflorlu Alkil Maddeler (PFAS)	StAR, CYP, HSD, MC2R gen ekspresyonunun bozulması 17-OH-pregnenolon ve DHEA artışı Kortizol, kortikosteron ve aldosteronda azalma Serum GC, ACTH ve CRH'de azalma Serum CBG seviyelerinde artış
Alkilfenoller	Serum glukokortikoit, ACTH ve CRH seviyelerinde artış Hiperplazi, vaskülarizasyonda artış, makrofaj infiltrasyonu
Organokloridler	DHEA seviyelerinde artış Aldosteron üreten adenomlarda birikim
Diklorodifeniltrikloroetan (DDT)	Gelişme geriliği ve şekil bozuklukları Adrenal kortekste birikim Adrenal CYP enzimleri tarafından metabolize edilme
Organotinler (Tributiltin-TBT)	17-OH-pregnenolon, progesteron, DHEA'da artış, kortikosteronda azalma Serum glukokortikoitlerinde artış, ACTH'de azalma Zona glomeruloza ve zona fasikülatada hücresel hipertrofi Lipid birikimi, apoptoz indüksiyonu ve fibrozis

19.3 Endokrin Bozucuların Erkek Gonad Sistemi Üzerine Etkileri

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. Giderek artan sıklıkta görülmeleri, çevresel ve yaşam tarzı değişiklikleriyle ilişkilerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalar, üreme sağlığını ve infertiliteyi etkileyen faktörlerin, pre-perinatal dönemden itibaren başladığını düşündürmektedir. Bulgular, EB'ların olası olumsuz etkilerine işaret etmektedir.

Tablo 19.3. 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 ovulatuar sikluslar	- Benign meme hastalığı - Meme kanseri - Uterus fibroidleri - Laktasyon bozukluğu

Endokrin bozucuların in vitro ortamdaki biyolojik etkileri iyi bilinmesine rağmen, in vivo ortamdaki etkilerinin değerlendirilmesi zordur. TDS ile ilişkilendiren veriler, etik sebeplerle dolaylıdır. Genellikle ya hayvan çalışmalarına, ya da epidemiyolojik gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Teorik olarak, uzun süreli ve düşük doz maruziyetin zaman içinde hormon sistemleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Antiandrojenik ve/veya östrojenik yönde etkiyebilirler, androjen veya östrojen reseptörlerine bağlanarak ya da onları taklit ederek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilirler.

Maruziyetin gerçekleştiği yaşam dönemine ve süresine bağlı olarak, cinsel farklılaşmanın bozulmasından organogenez, spermatogenez ve steroidogenezde bozukluklara kadar birçok organ ve hormon sistemini etkileyebilmektedirler. Erkek üreme sistemi, hamilelikten ergenliğe kadar uzanan kritik gelişim evrelerine sahiptir; intrauterin dönem, testis gelişiminin temel yapı taşlarının oluştuğu önemli bir aşama olarak öne çıkarken, doğum sonrası minipuberte döneminde geçici hormon artışları gözlemlenmekte ve ergenlik döneminde üreme hücrelerinin ve testis fonksiyonunun olgunlaşması tamamlanmaktadır. Bu hassas evrelerde, EB'ların hormon sisteminde olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir. Çocukluk döneminde, iyatrojenik ve çevresel faktörlerin germ hücrelerinin normal gelişimini bozabileceği görülmüştür. Epidemiyolojik veriler, prenatal ve postnatal dönemde EB maruziyetinin artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle Bisfenol A, fitalatlar ve perfluoralkil bileşiklerine yönelik çalışmalar, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gelecekteki nesillerin üreme sağlığının olumsuz yönde etkilenebileceğine işaret etmektedir.

Endokrin Bozucuların Hipotalamus-Pituiter-Gonadal (HPG) Aks Üzerine Olan Etkileri

Endokrin bozucuların gonadal hormonlar üzerine olan etkileri kompleks süreçlerdir. Temel olarak, steroid hormon sentezi, depolanması, salgılanması, taşınması veya seks hormonlarının bağlandığı reseptörler ve post-reseptör sinyal ileti sistemi üzerinden etkilerini gösterdikleri

düşünülmektedir. Çalışmalarda ilk rapor edilmiş mekanizma, çeşitli enzim sistemlerinin etkilenmesi sonucu steroid hormon sentezinin azalmasıdır. Diğer önemli bir mekanizma ise, hormonların depolanması ve/veya salınım süreçlerinin değiştirilmesidir. Örneğin, testis Leydig hücreleri, LH ile uyarıldığında, testosteron üretimine başlar. Bu durumda, LH'nun hücredeki reseptörüne bağlanmasını engelleyen ya da bu etkiyi bloke eden veya steroid üretiminde yer alan 3′,5′-siklik AMP (cAMP)-bağımlı yolun aktive olmasını durduran herhangi bir EB ajan, testosteron üretiminin aksamasına neden olabilir. Ayrıca, cAMP-ikinci haberci yolları, birçok hormonun salınım sürecinde kilit rol oynar; dolayısıyla bu yolları etkileyen her türlü bileşik, hormonların plazma oranını olumsuz etkileyebilir.

Diğer bir önemli etki mekanizması, EB'ların hormon reseptörlerinin tanınmasını ve bağlanmasını değiştirmesidir. Hormonların reseptörlere bağlanması ve hücre içi sinyal yolaklarıyla etkisini göstermesi son derece özel ve fonksiyonlar açısından kritik öneme sahiptir. Birçok EB, bu sürece etki eder, agonist veya antagonist olarak davranır, hormon bağlanmasını engeller, işlevsel bozukluklara neden olur.

Bir diğer mekanizma ise, EB'ların oksidatif stres uyarısı sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin (ROS), programlanmış hücre ölüm mekanizmalarını tetiklemesi ve testis hücrelerinin zarar görmesi sonucu kısırlığa yol açabilmesidir. Ayrıca, ROS'lar endotel hücreleri üzerinden, testis kan akışını bozarak da testiküler fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Son olarak, ROS'lar DNA yapısını doğrudan etkileyerek de üreme sistemi sorunlarına yol açabilir.

En Sık Maruz Kalınan Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Bisfenol A (BPA): Deneysel çalışmalarda, androgen reseptörü, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gamma ve tiroid hormon reseptörüne bağlanabildiği gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, BPA maruziyetinin, sperm sayısı ve kalitesinde azalmaya neden olduğu ve ek olarak testis ve seminal vezikül yapılarının mutlak ağırlıklarının azaldığı görülmüştür. Hayvan modellerinde BPA maruziyeti sonrası, hipotalamus-hipofiz-testis aksında, testosteron üretiminin bozulmasına etki eden oldukça kompleks bir etki gösterilmiştir. Temel etki olarak ise, aromataz aktivitesinin artması ve negatif geri bildirim ile LH seviyelerinin düşmesi sonucu testosteron seviyelerinde azalma saptanmıştır. İnsanlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda, plazma BPA seviyesi ile sperm sayısı ve kalitesi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Genel literatür verileri, BPA'nın semen parametreleri üzerinde zararlı etkilerinin olduğunu desteklemektedir, ancak bu durum, cinsiyet hormonları ve doğurganlık sonuçları bakımından net verilerle desteklenmemektedir. Maruziyet dozu ve süresi ile ilgili veriler tartışmalıdır. Düşük konsantrasyonlarda bile etkili olması, özellikle embriyo, yenidoğan ve ergenlik dönemi gibi riskli maruziyet dönemlerinde, geri dönüşü olmayan hasarlara yol açabileceğini düşündürmektedir.

Fitalatlar: Anti-androjenik ve östrojen benzeri etkileri nedeniyle önemli bir EB olarak kabul edilmektedir. İn vitro ve in vivo olarak üreme sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkiler; üreme anormallikleri, testiküler lezyonlar ve azalmış sperm sayısı ve kalitesidir. Anogenital uzaklık (AGD) anüs ile genitalia arasındaki uzaklığı ifade eden bir terimdir ve fetal dönemde intrauterin androjen etkinliğinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu uzaklığın normalde, erkeklerde kadınlardan 1.5-2 kat daha uzun olduğu bilinmektedir.

Hayvan çalışmalarında, fötal fitalat maruziyeti ile TDS benzeri bir tablonun oluştuğu, erkek bebek hayvanların AGD'larının azaldığı görülmüştür. Bu gözlem, epidemiyolojik çalışmalarda, insanlar üzerinde de doğrulanmıştır. Testiküler disgenezi sendromu bileşenlerini taşıyan erkeklerin AGD'larının daha kısa olduğunu izlenmiştir. Pubertal fitalat maruziyetinin farklılaşmış testis histolojisi, düşük serum testosteron ve yüksek LH düzeylerine neden olabildiği gözlenmiştir. Fitalatlar hızlı metabolize edilerek idrar ve dışkı yoluyla atıldığı için maruziyet değerlendirilmesi, genelde idrar ölçümlerine dayanmaktadır. Uzun süreli maruziyet sonucu ortaya çıkabilecek sorunların değerlendirilebilmesi için, dokularda biriken fitalatı ölçmeye yardımcı olacak yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Perfloroalkil Bileşikler: İn vitro ve hayvan çalışmalarında, PFOA ve PFOS'un testis fonksiyonunu bozarak spermatogenezde kusurlara yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle PFOS'un hipotalamus-hipofiz-testis aksını etkileyebileceği ve testis seviyesinde toksisiteye neden olabileceği saptanmıştır. Erkek sıçanlarda yüksek dozda PFOS maruziyeti, üreme hormonlarının (GnRH, LH, FSH, testosteron) gen ve protein ekspresyonunu değiştirmiştir. Ayrıca, PFOA'nın sperm zarının akışkanlığını bozarak sperm motilitesini azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda, bu olumsuz etkileri gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İtalya'dan bir çalışmada, PFC maruziyeti olan erkeklerde semen kalitesinin düştüğü, testis hacminin küçüldüğü, penis uzunluğunun azaldığı ve anogenital mesafenin kısaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaların kesitsel olması nedeniyle, nedensellik ilişkisi kesin olarak belirlenememektedir. Fakat hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar bu bulguları desteklemektedir.

Parabenler: Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında, bazı parabenlerin erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar ise, tutarsız sonuçlar bildirmektedir. Erkeklerin idrar örneklerinde paraben düzeylerinin ölçümüyle, maruziyetle sperm konsantrasyonu, sayısı ve kalitesinde düşüşün ilişkili olduğu bulunmuştur. En belirgin etki bütilparaben ve metilparabende tespit edilmiştir.

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.

19.4 Endokrin Bozucuların Kadın Gonad Sistemi Üzerine Etkileri

Çalışmalarda, EB maruziyeti ile kadın üreme sisteminde; uterus, over, vajen, anterior hipofiz gibi önemli organların etkilendiği saptanmış ve puberte prekoks, infertilite, siklus bozuklukları, prematür ovaryen yetmezlik, menopoz, endometriozis, uterin fibroidler ve kötü gebelik sonuçları gibi klinik sonuçlar görülebildiği rapor edilmiştir. En çok maruz kalınan ve bir ksenoöstrojen olan BPA, HPG aksını bozarak, salgılanan GnRH seviyelerinde değişikliklere sebep olabilir. Bisfenol A maruziyetiyle kisspeptin ifadesinin bozulduğu, FSH, LH salgısının otonomi kazandığı ve siklus bozuklukları geliştiği gösterilmiştir. Ek olarak, BPA'nın ovaryen steroid sentezinde önemli rolü olan aromataz enzimi (CYP19A1) üzerine negatif geri bildirim

etkisiyle östradiol sentez ve salgısını azalttığına dair bulgular mevcuttur. Hem östradiol sentezine olan olumsuz etkisi, hem de gonadotropin sentez uyarısı nedeniyle polikistik over oluşma riskini artırır. İn-utero dönemde BPA maruziyeti (500 mcg/kg/gün), HPG aksını geri-dönüşümsüz olarak bozarak anovulasyon ve kronik dönemde infertilite riskini artırır. Prenatal dönemde BPA maruziyetinin, trofoblast hücre invazyonunun bozulması ve plasental damar yeniden-modellenmesinde (remodeling) problem yaratabileceği ve gebelikte preeklampsiye neden olabileceği gösterilmiştir. Endokrin bozucuların reprodüktif fonksiyonların ötesinde, metabolik fonksiyonlar üzerine etkileri de araştırılmaktadır. Çalışmalarda, plasental BPA geçişi ile E-cadherin düzeyinde azalma, villuslarda GLUT1 ifadesinde değişme ve fetüse glukoz transportunda artış gibi çarpıcı bulgular olabildiği gözlenmiştir. Gözlemsel çalışma sonuçları, gebelikte BPA maruziyetiyle hızla ve kontrolsüz maternal kilo artışı ve sonucunda gestasyonel diyabet gelişim riskini ortaya koymuştur. Bu ajanın, sadece fetüste değil, erişkin hayvanda da prekanseröz lezyonları artırdığı izlenmiştir. Düşük dozlarıyla bile deneklerde kanser oluşmuştur. Kişisel bakım ürünleri dahil olmak üzere, birçok gıda ürününde yaygın olarak bulunan fitalatlar, oosit olgunlaşması ve gelişimini olumsuz olarak etkilemektedir. En çok görülen formu; dietilheksil fitalat (DEHP) maruziyetiyle primordial follikül yüzdesinde azalma, primer follikül sayısında artma ve sonuç olarak reprodüktif fonksiyonlarda kayıp saptanmıştır. Prenatal dönemde DEHP maruziyeti, oosit gelişiminde DNA metilasyon defekti oluşturmuş ve F2 ve F3 jenerasyonlara kalıtım yoluyla aktarılmıştır. Avrupa Gıda Güvenliği (EFS) otoriteleri, 50 mcg/kg/gün DEHP alımıyla over ve testiküler toksisite gelişim riskinden bahsetmektedir. Bahsedilen çalışmalarla bağlantılı olarak, in-utero DEHP maruziyetinin, doz-bağımlı şekilde (100, 300, 700 mg/kg/gün) Leydig hücrelerinde mineralokortikoit reseptör aktivasyonunu bozduğu, testosteron ve aldosteron üretimini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Fitalatların, sitokrom p450 1A1 (plasenta metabolizmasında sorumlu enzimlerdendir) modifikasyonu sonucunda düşük doğum ağırlıklı bebek veya erken doğum riskinde artışa sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Gestasyonel DEHP maruziyeti, pankreatik beta hücre fonksiyonlarını düzenleyen genlerde down regülasyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda üriner fitalat konsantrasyonu ile gestasyonel diyabet gelişim riski arasında korelasyon saptanmıştır.

Çoğu EB ajanın germ hücrelerini ve follikül oluşumunu etkileyerek over gelişimini ve ovaryen steroid üretimini bozduğu gösterilmiştir. Plasentanın gebelik süresince endokrin organ fonksiyonu görmesi ve feto-plasental geçiş nedeniyle EB (özellikle BPA) etkileri, fetüste çok daha belirgin olarak gözlenmektedir. Deneysel çalışmalarda, gebelik süresince maruz kalınan EB'ya bağlı olarak plasental JEG3 hücrelerinin etkilenmesi sonucu trofoblast proliferasyon, migrasyon ve invazyonunun bozulduğu gösterilmiştir. Plasental trofoblast invazyonu bozulması sonucunda intrauterin gelişme geriliği (IUGR), düşük doğum ağırlıklı bebek (SGA) veya erken doğum riski gelişebilir.

Anne karnındaki dişi fetüsün yüksek düzeyde testosteron maruziyeti, anovulatuar infertilite, aşırı LH salgısı, artmış endojen testosteron düzeyleri, santral adipozite, insülin direnci ve ovaryen hiperandrojenizm gibi tablolara neden olmuştur. Histon Deasetilaz (HDAC3) ve Peroksizom proliferasyon aktive edici gamma 1 (PPARG1)'nın granüloza hücrelerinde epigenetik mutasyonu sonucu PCOS benzeri klinik (anovulatuar sikluslar, hiperandrojenemi) görülebilmektedir. İntrauterin DES maruziyeti de, dişi fetüste T şeklinde uterus, oviduktal anatomik bozukluklar, anormal servikal anatomi, erişkin yaşta vaginal adenokarsinoma neden olabilir.

Hem doğrudan etki (HPG aksın bozulması), hem de dolaylı etkiyle (PCOS benzeri tablo) gelişebilen EB aracılı infertilite, çok araştırılan bir konudur. Premenopozal dönemde EB aracılı infertilite oranları %5-18 civarında belirtilmiştir. EB aracılı ektopik gebelik, erken eylem, menstrüel düzensizlik, erken menopoz, 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.

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 gerekmeyebilir olmuştur.

Endokrin bozucuların, kadın gonad sisteminde ovulatuar fonksiyonlar dahil olmak üzere feto-plasental gelişim ve gebelik sonuçları üzerine önemli etkileri mevcuttur. Gebelik süresince EB'lara maruz kalınması, hem anne, hem fetüs üzerinde uzun dönemde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.

Endokrin bozucular üzerine yapılan insan ve hayvan çalışmalarını yorumlamak, EB'nun tanınması ve ölçüm sorunları, metodolojik farklılıklar, çalışma popülasyonları arasındaki uyumsuzluklar, aynı anda birden fazla EB'ya farklı düzeylerde maruziyet gibi durumlar nedeniyle oldukça zor ve karmaşıktır. Bireysel çabalarla bu ajanlardan tamamen korunmak, uzun ömürlü olmaları, doğaya, dolayısıyla besin zincirine katılmaları sebebi olası değildir. Günlük kullanımda olağan olarak maruz kaldığımız EB'ların plazmada toksik düzeye ulaşmadan minimum seviyede kalmasını sağlamak amacıyla, toplumsal farkındalık oluşturulmalıdır. Maruziyetin etkilerini doğru değerlendirebilmek için güvenilir biyobelirteçlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle üreme sistemi üzerine olan etki mekanizmalarının aydınlatması beklenmektedir. İleri analitik yöntemlerin kullanılması, EB maruziyetinin daha doğru ölçülmesine olanak sağlayacaktır. Disiplinlerarası yaklaşımlar geliştirilerek risklerin azaltılması için yeni stratejiler oluşturulması gereklidir. Toplum sağlığını gözeten projelere gerekli finansman ve lojistik desteği sağlayacak siyasi otoriteye de çok önemli görevler düşmektedir.

Tablo 19.4. İyi bilinen endokrin bozucuların dişi ve erkek reprodüktif 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 sprem 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 Vaginal adenokanseri
DDT DDE	Erkek	Hipospadias Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Mikropenis Testis yapılanmasına bozulma Testosteron düzeylerinde azalma Fertilitede azalma
	Dişi	Puberte prekoks Düşük riskinde artma <15 yaş; Meme kanseri riskinde artma
Fitalatlar	Erkek	Testis ağırlığında azalma Kriptoorşidizm Anorektal uzaklıkta azalma
	Dişi	Verimli oosit sayısında azalma Antral follikül gelişiminde azalma Primordial follikül gelişiminde artma Steroid sentezi ve gen ekspresyonunda değişme Fibroid riskinde artma Doğum sorunlarında artma Doğurganlıkta azalma Endometriozis riskinde artma Erken menopoz/ Prematür ovaryen yetmezlik Prematür telarş

Tablo 19.4. İyi bilinen endokrin bozucuların dişi ve erkek reprodüktif sistemi üzerine etkileri

AJAN		Hayvanlarda ve epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen etkiler
PCB'ler	Erkek	Mikropenis Aksesuar seks organları ağırlığında azalma Testis ağırlığında azalma/artma Sprem 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 yapılarda 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

TEMD Öneriler

- 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.
- "Fragnance" 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. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM ve ark. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Rev. 2009; 30:293-342.
2. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM ve ark. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. Position Statement. Endocrinology. 2012;153:4097-110.
3. 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.
4. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS ve ark. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocrine Rev. 2015;36: E1-E50.
5. Li H, Cai J, Chen R, Zhao Z, Ying Z, Wang L ve ark. Particulate Matter Exposure and Stress Hormone Levels: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Air Purification. Circulation. 2017;15:618-62.
6. Marlatt VL, Bayen S, Castaneda-Cortès D, Delbès G, Grigorova P, Langlois VS ve ark. Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife and humans. Environ Res. 2021; 208:112584.
7. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35:101579.

8. 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.
9. Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35:101567.
10. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Herting MM, Habre R, Peterson AK, Lurmann F ve ark. Ambient air pollutants are associated with morning serum cortisol in overweight and obese Latino youth in Los Angeles. Environ Health. 2021;20:39.
11. Egalini F, Marinelli L, Rossi M, Motta G, Prencipe N, Giaccherino RR ve ark. Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands. Endocrine. 2022;78:395–405. 12. Harvey PW. Adrenocortical endocrine disruption. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;155(Pt B):199-206.
12. Pötzl B, Kurzinger L, Stopper H, Fassnacht M, Kurlbaum M, Dischinger U. Endocrine Disruptors: Focus on the Adrenal Cortex. Horm Metab Res. 2024;56:78–90.
13. Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. Asian J Androl. 2008;10:134-45.
14. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML ve ark. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. Physiol Rev. 2016;96:55-97.
15. Pallotti F, Pelloni M, Gianfrilli D, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D. Mechanisms of Testicular Disruption from Exposure to Bisphenol A and Phtalates. J Clin Med. 2020;9:471.
16. Foresta C, Tescari S, Di Nisio A. Impact of perfluorochemicals on human health and reproduction: a male's perspective. J Endocrinol Invest. 2018;41:639-45.
17. Shen X, Zhan M, Wang Y, Tang W, Zhang Q, Zhang J. Exposure to parabens and semen quality in reproductive-aged men. Ecotoxicol Environ Saf. 2023;264:115453.

Bölüm
20

Androjenik Steroidlerin ve Anabolizan Hormonların Kullanımı

20.1 Tedavi amaçlı kullanım

Androjenik steroidler ve anabolik hormonlar, vücutta erkek cinsiyet hormonu olan testosteron ve sentetik türevleridir. Bu maddeler, kas kütlesini arttırma, kemik yoğunluğunu güçlendirme ve cinsel fonksiyonları düzenleme gibi etkileriyle bilinir. Ancak, bu bileşiklerin kullanımı sadece performans artırıcı olarak değil, aynı zamanda çeşitli tıbbi durumların tedavisinde de önemli bir rol oynar.

20.1.1 Erkek hipogonadizm tedavisi

Hipogonadizm gonadal disfonksiyon olarak tanımlanır. Bu durum, konjenital/edinsel olabileceği gibi primer veya sekonder de olabilir. Androjenik steroidler, hipogonadizm tedavisinde; testosteronun yerine konması, cinsel fonksiyonların, erkek seks karakterlerinin gelişimi, sekonder seks karakterlerinin oluşumu ve sürdürülmesini sağlamak amacıyla kullanılır ve sağlanır.

Testosteron esterleri [örneğin, testosteron enantat], replasman tedavisinde genellikle parenteral olarak uygulanır. Hipogonadotropik hipogonadizm olan hastalarda, gonadlardan testosteron sentezini ve spermatogenezi uyarmak için eksojen gonadotropinler de kullanılabilir. Bununla birlikte, eğer fallus ve testis yeterli büyüklükte ise ve fertilite istenmiyorsa; modifiye androjenlerin uygulanması, daha basit ve maliyet-etkin bir yöntemdir. Fertilite isteniyorsa, spermatogenezi başlatmak için pulsatif GnRH veya gonadotropinler gereklidir. Androjen replasmanı, ayrıca hipergonadotropik hipogonadizmde de uygundur. Bu durumda, androjen tedavisi hastanın tanısına ve beklentilerine göre değişmek üzere planlanabilir. Testosteron replasman tedavisinde Türkiye'de bulunabilen testosteron preparatları tablo 1'de özetlenmiştir. Gonadotropin preparatları da tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 20.1. Testosteron replasmanında kullanılan preparatlar

Ticari isim	Jenerik isim	Doz	Uygulama
Sustanon Tesroject	Testosteron Dekanoat 100 mg/1mL Testosteron Fenilpropiyonat 60 mg/1 mL Testosteron İzokaproat 60 mg/1 mL Testosteron Propiyonat 30 mg/1mL	250 mg/1 mL/ ay	IM
Nebido	Testosteron Undekanoat	1000 mg/4 mL/3 ay	IM
Testogel transdermal jel	Testosteron	50 mg/5 gr	Topikal

Tablo 20.2. Gonadotropin tedavisinde kullanılan preparatlar

Ticari isim	Jenerik isim	Doz	Uygulama
Ovitrelle	Koriogonadotropin Alfa	250 mg/0.5 mL	IM/SC
Pregnyl	Koriyonik Gonadotropin (hCG)	1500 IUx3 flk	IM/SC
Gonal-F	Follitropin Alfa	75-300-450-900-1050 IU	IM/SC
Meriofert Menopur Menogon	Menotropin	75-150 IU 75-150-600-1200 IU 75 IU	IM/SC
Fostimon	Ürofollitropin	75-150 IU	IM/SC

Erkek Kontrasepsiyonu

İstenmeyen gebelik için genelde kadınlara yönelik doğum kontrol yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin de başarısı ortadadır. Erkekler için doğum kontrol yöntemleri 18. yüzyılda tanıtılan ve yüksek bir başarısızlık oranı [%13] ile ilişkilendirilen prezervatif ile invaziv, maliyetli ve kolay ya da güvenilir şekilde geri döndürülemeyen vazektomi vardır. Ekzojen testosteron teorik olarak erkekler için mükemmel bir kontraseptif ajanı olabilir. Hormon bazlı erkek doğum kontrolü, hipotalamik-hipofiz-testis eksenini baskılayarak spermatogenezi durdurmayı amaçlar. Çalışmalarda testosteron ve progestin kombinasyonu kullanılmasının; tek başına testosteron preparatlarının kullanılmasına göre; spermatogenezi daha fazla baskıladığı gösterilmiştir. 24 haftalık bir çalışmada, yalnızca testosteron jeli kullanan erkekler ile testosteron jeli ve Nestorone jeli [günlük 8–12 mg] kombinasyonunu kullanan erkekler arasında sperm baskılanması karşılaştırılmıştır. Yalnızca testosteron jeli kullanan grupta erkeklerin %23'ünde sperm üretimi 1 milyon/ml'nin altına düşerken, kombinasyon grubunda bu oran %88'in üzerinde bulunmuştur. Testosteron ve Nestorone [bir progestin] kombinasyonu, klinik çalışmalarda umut vadeden sonuçlar vermiştir ve Faz 3 çalışmalarına geçmesi beklenmektedir. Çalışmalar, bu yöntemlerin etkili, geri dönüşümlü ve iyi tolere edilen kontrasepsiyon yöntemleri olduğu gösterilmiştir. Erkek hormonal doğum kontrol yöntemlerinin piyasaya sürülebilmesi için düzenleyici kurumlarla iş birliği, güvenlik değerlendirmeleri ve endüstri desteği gerekmektedir. Kontraseptif amaçlı alınan herhangi bir androjen, testlerde doping amaçlı kullanılan maddenin serumda yüksek çıkmasına neden olarak; sporcunun yarışmadan diskalifiye olmasına yol açabilir. Bu yüzden sporcuların doğum kontrolü olarak bu yöntemi kullanması uygun değildir.

Büyüme ve Gelişme Bozuklukları

Androjenler, erkeklerde ergenlik döneminde büyüme hızını etkileyen, kemik yapımını ve cinsel gelişimi sağlayan temel hormonlardır. Testosteron gibi androjenler kemik gelişimini hızlandırırken, kas kütlesinde artış ve vücut kompozisyonunda olumlu değişiklikler yaparlar. Ancak, potansiyel yan etkiler arasında kemik yaşının hızlanması, akne, davranış değişiklikleri ve kan lipid seviyelerinde değişiklikler bulunmaktadır. Bu nedenle, bu tür tedavilerin uygulanması sırasında pediyatrik endokrinologlar tarafından yakından takip edilmesi gereklidir.

Yaşlanan Erkekte Androjenler

Araştırmalar, erkeklerde yaş ilerledikçe total testosteron ve serbest testosteron seviyelerinin düştüğünü göstermektedir. Yaşla birlikte seks hormonu bağlayıcı globulin [SHBG] seviyeleri arttığından, serbest testosteron seviyelerindeki düşüş total testosterona kıyasla daha fazladır. Testosteron seviyelerindeki bu düşüş kademelidir ve bireyler arasında farklılık gösterebilir. Obezite ve eşlik eden hastalıkları olan erkeklerde bu düşüş daha hızlı olabilir. Çalışmalar, 65 yaş üstü semptomatik erkeklerde bir yıl süren testosteron tedavisinin, cinsel işlevde orta düzeyde iyileşmelere, yürüme mesafesinde küçük bir artışa, ruh hali ve depresif semptomlarda hafif düzelmeye neden olduğunu, ancak enerjik durum ve bilişsel işlevde bir iyileşme sağlamadığını göstermiştir. Ayrıca, başlangıçta anemi teşhisi konan erkeklerde, testosteron tedavisi, hemoglobin seviyelerinde 1 g/dL'den fazla artış sağlamıştır. Testosteron tedavisi alanlarda hemoglobin ve PSA seviyelerinde belirgin artışlar gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, testosteron tedavisi omurga ve kalça kemiklerinde hacimsel ve yüzeysel kemik mineral yoğunluğunda artış sağlamış. Kemik mineral yoğunluğundaki artış, özellikle trabeküler kemikte kortikal kemiğe kıyasla daha belirgin olmuştur.

Yaşlı erkeklerde yaşa bağlı düşük testosteron seviyeleri ile spesifik semptomların doğrudan bağlantısı net değildir. Mevcut kanıtlar, düşük testosteron seviyeleri olan yaşlı erkeklerde testosteron tedavisinin vertebra ve femurda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığını, sarkopeni, cinsel işlev ve anemi üzerinde olumlu etki yaptığını göstermektedir. Ancak bu tedavinin riskleri bilinmemektedir. Ayrıca, testosteron tedavisinin engellilik, düşmeler, kırıklar, düşük dereceli ilerleyici depresif bozukluk, diyabete veya demansa ilerleme gibi hasta açısından önemli sonuçları iyileştirdiğine dair uzun vadeli kanıtlar henüz mevcut değildir.

Yaşa bağlı azalan testosteron düzeyi saptanan hastalarda androjen replasman tedavisini her hasta için bireysel değerlendirmek gerekir. Yapılan çalışmalarda olumlu etkileri bildirilmişse de; de bu etkilerin replasmana ne kadar bağlı olduğu ve tedavinin uzun vadeli sonuçları kılavuz önerisi için henüz yeterli değildir. Hastaların semptomatik olup olmaması ve kar/zarar oranına bakılması uygundur. Kemik ve kas kütlesi kaybını önleme, libidoyu iyileştirme ve yaşam kalitesini arttırmak gibi potansiyel olumlu etkileri yanında prostat hipertrofisi, hiperlipidemi, polisitemi yan etkilerini de dikkate almak gerekir.

HIV/AIDS ile İlişkili Kaşekside Androjen Kullanımı

HIV enfekte erkeklerde düşük testosteron seviyelerinin yaygın olduğu bildirilmiştir. HIV pozitif ve yoğun tedavi alan erkeklerin %20-25'inde total ve serbest testosteron seviyeleri düşük bulunmuştur. HIV enfekte erkeklerde düşük testosteron seviyeleri, kilo kaybı, depresyon, kas kütlesi kaybı ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkilidir. Düşük testosteron seviyeleri

ve kilo kaybı olan HIV enfekte erkeklerde kısa süreli [3 ila 6 ay] testosteron tedavisi sonucu vücut ağırlığında, yağsız vücut kütlesinde ve ruh halinde olumlu sonuçlar gösterilmişse de, yaşam kalitesi üzerinde anlamlı değişiklik oluşmamıştır.

HIV pozitif ve düşük testosteron seviyelerine sahip semptomatik erkeklerde, diğer kilo kaybı nedenleri dışlandıktan sonra, vücut ağırlığını ve yağsız vücut kütlesini artırmak ve korumak amacıyla kısa süreli testosteron tedavisi değerlendirilebilir. Ancak hastalara güvenli cinsel ilişki için uygun danışmalık verilmesi gerekir.

Anemi Tedavisinde Androjen Kullanımı

Androjen replasman tedavileri sırasında polisitemi yan etki olarak saptanmaktadır. Polisitemi nedeniyle androjen replasman tedavisinin kesildiği hasta sayısı azdır. Kemik iliği veya böbrek yetmezliğine bağlı anemiler günümüzde daha çok rekombinant eritropoetin ile tedavi edilmektedir. Bu yüzden androjenler artık anemi tedavisinde kullanılmamaktadırlar.

20.1.2 Kadınlarda Androjen Tedavisi

Cinsel işlev, erkek veya kadınlarda vasküler, nörolojik, hormonal ve psikososyal faktörleri içeren karmaşık bir süreçtir. Erkeklerde cinsel işlev bozukluğu ve düşük testosteron seviyeleri ile ilgili durumlar ve replasman tedavisi ile düzelme konusunda tereddüt yoktur. Kadınlarda androjen tedavisi daha çok cinsel işlev bozukluklarında gündeme gelmektedir.

Cinsel işlev bozukluğu, kadında kendisini cinsel isteksizlik, uyarılma bozukluğu, orgazm olamama, cinsel ilişki sırasında ağrı veya bu sorunların bir kombinasyonu olarak gösterir. Cinsel işlev bozukluğunun teşhisinde altta yatan fiziksel, psikolojik ve ilişki ile ilgili nedenler araştırılmalıdır.

Cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda endojen androjen seviyeleri ile tanı koyulmaz. Yapılan çalışmalarda seçilmiş postmenopozal kadınlarda serum testosteron seviyelerini normalin üst sınırına yükselten androjen tedavilerinin cinsel işlevi iyileştirdiği gösterilmiştir. Kadınlarda testosteron düzeyleri, erkeklerden 10-15 kat düşüktür. Postmenopozal hastalarda testosteron dozu erkek dozunun %10'u veya daha azı olmalıdır.

Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histerektomi yapılan 21-60 yaşlarındaki kadınlarda sub/supra-fizyolojik dozlarda verilen testosteronun cinsel işlev, vücut kompozisyonu, kas performansı ve fiziksel fonksiyon üzerindeki etkilerini araştırılmış, serum testosteron düzeyindeki artışların, cinsel işlevin çeşitli alanlarında, yağsız vücut kütlesinde, yük taşırken merdiven çıkma gücünde artış ile paralel olduğunu bulunmuştur.

Kadınlara androjen tedavisi başlanmadan önce hasta ile potansiyel fayda ve riskler konuşulmalıdır. Hastalar bu tedaviyi almadan önce düşük doz vajinal östrojen, ilişki terapileri ve gerekiyorsa antidepresan ilaç ayarlaması gibi daha güvenli müdahaleleri denemiş olmalıdır. Kadınlarda androjen tedavisi, kardiyovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, endometriyal hiperplazi veya kanseri, meme kanseri riski olan hastalarda uygulanmamalıdır.

20.1.3 Adrenal Yetmezlikte Androjen Replasmanı

Tek başına steroid veya steroid + mineralokortikoid replasman tedavisinin iyileştirilmesine rağmen depresyona meyilli ruh hali, azalmış enerji veya libido veya azalmış yaşam kalitesi semptomları olan kadınlar için dehidroepiandrosteron (DHEA) tedavisi önerilmektedir (Kanıt düzeyi: 2C). Tedavi sırasında; doz titrasyonu için serum DHEA-sülfat konsantrasyonu sabah, DHEA uygulamasından önce ölçülmelidir. Hedef; DHEA'yı referans aralığının ortasında tutmaktır. Adrenal yetmezliğin çoğu formunda, DHEA'nın serum konsantrasyonları son derece düşüktür. Çalışmalar, adrenal yetmezliği olan kadınlarda androjen replasman tedavisinin ruh hali, yaşam kalitesi veya libido üzerinde olumlu etkilerini göstermiştir.

Endikasyonlar

Kadınlar: Adrenal yetmezliği olan ve depresyon veya anksiyete, düşük libido veya enerji veya yeterli glukokortikoid ve mineralokortikoid (eğer varsa) tedavisine rağmen halsizlik, depresyona eğilim semptomları olan kadınlarda DHEA tedavisi önerilmektedir. Ciddi yan etkiler bildirilmemiş olsa da, DHEA tedavisinin uzun vadeli güvenlik verileri henüz yoktur.

Androjen eksikliğinin klinik sonuçları ve androjen replasmanına yanıt kişiden kişiye göre değiştiğinden androjen replasman tedavisine başlama ve devam etme kararı, bireysel olmalıdır. Klasik konjenital adrenal hiperplazi nedeniyle adrenal yetmezliği olan kadınlar, dolaşımdaki androjen konsantrasyonları düşük değil yüksek olduğundan DHEA tedavisi için aday değildir.

Erkekler: Erkeklerde androjen replasman tedavisi gereksizdir; adrenal yetmezlik erkeklerde androjen eksikliğine yol açmaz çünkü testisler androjenlerin asıl kaynağıdır. Adrenal yetmezliği olan erkeklerde yorgunluk, düşük enerji veya libido veya yaşam kalitesinde azalma gibi kalıcı semptomlar varsa, glukokortikoid ve mineralokortikoid (gerekirse) tedavisi yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse doz titrasyonu yapılmalıdır.

Androjen replasman tedavisine kadınlarda, genellikle sabahları günde bir kez 25 ila 50 mg DHEA ile başlanır. Doz; serum DHEA konsantrasyonuna, klinik yanıta ve yan etkilerin ortaya çıkmasına göre titre edilir. Hastalara DHEA'nın terapötik etkilerinin gelişmesinin aylar alabileceği anlatılmalıdır.

Klinik faydanın değerlendirilmesi: Klinik faydalar ortaya çıkarsa, genellikle tedavinin 6. ayında belirgin hale gelir. Altı aylık tedaviden sonra belirgin ve kalıcı bir klinik fayda görülmezse, DHEA tedavisi kesilir. Klinik fayda elde edilir ancak androjenik yan etkiler ortaya çıkarsa, DHEA dozu azaltılmalıdır. DHEA'nın yarı ömrü uzundur ve günlük 25mg.lık doz yan etkilere yol açıyorsa; 2-3 günde bir de alınabilir. Kadınlarda DHEA tedavisinin yaygın androjenik yan etkileri; yağlı cilt, hirsutizm, akne ve terleme ve koku artışıdır.

Takip ve doz titrasyonu: Tedavi sırasında serum DHEAS konsantrasyonlarını sabah, DHEA uygulamasından önce ölçülür. Hedef; referans aralığının ortasında tutmaktır. Çoğu kadında, günlük 25 mg DHEA, serum DHEAS konsantrasyonu için yeterlidir. Günlük 50 mg'dan yüksek DHEA dozları önerilmemektedir. Eş zamanlı büyüme hormonu tedavisi alan kadınlarda, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) konsantrasyonları yükselebilir ve bu nedenle de izlenmelidir. Bazı hastalar DHEA alırken büyüme hormonu dozunda bir azalmaya ihtiyaç duyabilir.

Tedavinin potansiyel faydaları ve yan etkileri: Çalışmalar, DHEA'nın; adrenal yetmezliği olan kadınlarda bazı semptomları orta düzeyde iyileştirebileceğini öne sürse de, adrenal yetmezliği olan tüm kadınlarda veya erkeklerde DHEA tedavisinin kullanılması için henüz yeterli kanıt yoktur. Adrenal yetmezliği olan kadınlarda DHEA tedavisine ilişkin mevcut en iyi veriler, DHEA tedavisinin plaseboya kıyasla sağlıklı yaşam kalitesinde küçük bir iyileşme yaptığını gösteren 10 tane çalışmanın meta analizinden elde edilmiştir. Bu meta-analizde; DHEA tedavisinin depresyon için anlamlı düzeyde yararlı etkisi gösterilirken, anlamlı olmasa da anksiyete veya cinsel iyilik hali için olumlu etkisi de saptanmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışma verileri heterojendir ve DHEA tedavisinin faydaları bireyseldir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, DHEA bir hormon preparatı olmaktan ziyade bir diyet takviyesi olarak kabul edildiğinden, ürün kalite kontrolünün eksikliği, androjen replasman tedavisi için önemli bir sınırlamadır. Bu nedenle, ticari olarak satılan DHEA takviyeleri aslında reklamı yapılan dozu içermeyebilir.

Primer ve sekonder yetmezliği olan yetişkinlerde yapılan 12 haftalık bir çapraz çalışmada, DHEA tedavisi (50 mg/gün) arteriyel sertlik veya endotel fonksiyonu etkilememiştir. Sınırlı veriler, ayrıca günlük 50 mg DHEA'nın insülin direncini, yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteini, fiziksel performansı veya vücut kompozisyonunu etkilemediğini göstermektedir. DHEA tedavisi, serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonunda küçük bir azalmaya yol açabilir. Ancak kardiyovasküler risk için, DHEA tedavisinin etkileri henüz bilinmemektedir.

Androjen tedavisi izleme: DHEA tedavisi, hem klinik değerlendirme hem de serum DHEA düzeyinin ölçümüyle takip edilir. Değerlendirme, tedavi başlangıcında ve doz titrasyonu sırasında her 3 ayda bir ve stabil replasman rejimlerindeki kadınlarda yılda en az bir kez yapılır. Doz titrasyonu için, libido, ruh hali, enerji ve genel refah duygusu sorgulanmalıdır. Hastalar ayrıca tedavinin olumsuz androjenik etkilerine ait belirti ve bulgular açısından takip edilmelidir.

20.2 Kötü Kullanım

20.2.1 Tanım ve Görülme Sıklığı

Anabolik androjenik steroidler, ismini kimyasal yapılarından ve oluşturdukları biyolojik etkilerden alan doğal ve sentetik bir hormon sınıfıdır. Bir steroidin anabolik etkileri androjenik etkilerinden ayrılamayacağı için "anabolik androjenik steroidler" yerine "androjenik steroidler" ifadesi kullanılabilir. Testosteron, bu sınıfa ait birincil endojen hormondur. Çeşitli esterleştirilmiş formlarda, erkek hipogonadizminde replasman tedavisi olarak yaygın olarak kullanılır. Testosteron, nandrolon ve oksandrolon gibi androjenik steroidler, diğer tedaviler için de reçete edilebilir.

Son yıllarda dünyada en önemli madde kullanım bozukluklarından birisi; kişisel imaj, kas gelişiminin desteklenmesi, cinsel işlev, atletik performans, yaşlanma belirtilerinin geciktirilmesi gibi sebepler için androjenik steroidlerin kullanımıdır. Androjenik steroid kullanımının tahmini küresel yaygınlık oranı erkekler arasında %6.4, kadınlar arasında %1.6 ve toplamda %3.3 iken spor salonu kullanıcıları arasında bu oran %30'lara kadar yükselmektedir. Özellikle

genç erkekler arasında androjenik steroidlerin kullanımında ciddi bir artış gözlemlenmektedir. Suprafizyolojik doz androjenik steroidler öncelikli olarak atletler, vücut geliştiriciler ve halterciler arasında kullanılmıştır. Bu riskin profesyonel atletlere (%13.3) kıyasla amatör atletler (%18.4) arasında daha yüksek olduğu ve bölgelere göre değiştiği, örneğin Orta Doğu'da %22 gibi en yüksek oranda kullanımının olduğu gösterilmiştir. Sporcu "doping"i bağlamında kaslı görünüm sağlayan ve performans arttıran ilaçlar Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) tarafından yasaklanmış ve kontrol altında tutulmaktadır. Ülkemizde de 1989 yılında, Hacettepe Üniversitesi bünyesinde Türkiye Doping Kontrol Merkezi kurulmuş ve WADA tarafından akredite edilen merkez bu alanda faaliyetlerini sürdürmektedir.

Bu maddelerin kötüye kullanımı, özellikle son yıllarda imaj ve performans arttırıcı ilaçların yaygınlığının artması, sadece sporcular için değil halk sağlığı için de ciddi bir risk olarak değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalar bu maddeleri kötüye kullananlarda hem kardiyovasküler ilişkili ölümler ve kanser gibi doğal, hem de kazalar, şiddet suçları veya intihar gibi doğal olmayan nedenlerden dolayı ölüm riskinin arttığını göstermektedir. Ayrıca, madde bağımlılığının gelişimi androjenik steroid kullanıcıları arasında yaygındır. Oldukça sık görülen yan etkilere rağmen bu kişilerin sağlık çalışanları tarafından yargılanma veya damgalanma korkusu, sağlık profesyonellerine karşı güven ve bilgi eksikliği, tedavi için istenen ilaçları elde edememe gibi nedenler hekime başvurularının azalmasına veya başvursalar dahi kullandıkları maddeyi beyan etmemelerine yol açmaktadır.

Androjenik Steroidler

Testosteron veya sentetik türevlerinin veya endojen testosteron üretimini uyaran ilaçların kullanımı dolaşımdaki androjenik steroidleri arttırır. Endojen testosteron üretimini arttıran ilaç sınıfları arasında LH aktivitesine sahip ilaçlar, LH konsantrasyonlarını artıran ilaçlar ve testosteron öncüleri bulunur (Tablo 20.3).

Tablo 20.3. Androjenik steroidler ve endojen androjenik steroidleri artıran ilaçlar

Androjenik Steroidler	Endojen Androjenik Steroidleri Artıran İlaçlar
Danazol (Danasin)	Gonadotropinler
Metenolon (Rimobolan)	İnsan koryonik gonadotropin
Oksimetalon (Anapolon)	Rekombinant insan LH
Mesterolon (Proviron)	
Oksandrolon (Anavar)	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri
Trenbolon (Trenabol)	Klomifen (Klomen)
Drostanolon (Dianabol)	Raloksifen
Stanazolol(Winstrol)	
	Selektif Androjen Reseptör Modulatörleri
	Andarin
	Ostarin

Tablo 20.3. Androjenik steroidler ve endojen androjenik steroidleri artıran ilaçlar

İlaç olarak kullanılan endojen androjenik steroidler	Aromataz inhibitörleri
Testosteron (Sustanon, Testroject, Nebido, Testogel)	Anastrazol (Arimidex, Aristu, Santra, Veridex, Anazol)
Nandrolon (Durabolin)	Letrozol (Femare, Letrasan, Letroks, Letu, Letrol)
	Ekzemestan (Aromasin, Exetu)
	Testosteron Öncülleri
	Androstenedion
	Androsteron
	Dehidroepiandrostenedion

Sentetik androjenik steroidler oral, intramüsküler veya transdermal uygulanabilir. Oral formlar (17-α-alkile androjenler) gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir ancak karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve hepatotoksisite riski taşırlar. Enjeksiyon yoluyla uygulanan esterleştirilmiş türevler ise kas dokusunda depo oluşturarak yavaş salınım sağlar. Ester yapılarına bağlı olarak yarı ömürleri değişir. Transdermal formlar ise cilt yoluyla emilerek karaciğer metabolizmasını atlar ve daha stabil bir plazma seviyesi sağlayabilir. Androjenik steroid metabolitleri idrarla atılır ve doping testlerinde idrar analiziyle tespit edilebilir.

Genellikle, androjen kullanıcıları dozları 6 ila 12 haftalık döngülerde kullanır. Her ilacı düşük dozlarla başlar, döngünün ortasına kadar yavaşça artırırlar ve sonra azaltarak keserler. Bu bileşiklerden bazıları aromatizasyon yoluyla östrojene dönüşerek hormon dengesinde değişikliklere neden olabilir veya kullanım kesildikten sonra androjen eksikliği meydana gelebilir. Kullanıcılar genellikle hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın daha hızlı iyileşmesine yardımcı olmak için klomifen sitrat veya hCG gibi diğer ilaçları ekleyebilirler. Kullanıcılar bir ilacın yan etkisini başka bir ilaçla gidermeye çalışabilirler. Örnek olarak, çoğu kullanıcı hem androjenleri hem de ek anabolik etki için büyüme hormonu, yüksek doz androjen kullanımından kaynaklanan testis boyutundaki azalmayı önlemek için hCG, jinekomastiye karşı koymak için bir aromataz inhibitörü, ekzojen androjenlerle oluşan kellik ve akneyi önlemek için bir 5-alfa redüktaz inhibitörü ve su kaybı sağlamak için diüretikler gibi diğer ilaçları kullanabilirler. Ne yazık ki kullanıcılar konuyla ilgili bilgi almak için bir klinisyene başvurmak yerine, genellikle diğer sporculara, antrenörlere, dergiler veya internete başvurmaktadır.

20.2.2 Androjenik steroidlerin Kötüye Kullanımına Bağlı Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

Androjenik steroidlerin uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı, endokrin, kardiyovasküler, hepatik, psikiyatrik ve ürogenital sistemler üzerinde ciddi yan etkilere neden olabilir (Tablo 20.2).

Tablo 20.2. Androjenik steroidlerin kötüye kullanımının etkileri

- **Endokrin ve Üreme Sistemi Üzerindeki Etkiler**
  - Hipogonadizm, testis atrofisi, infertilite
  - Jinekomasti ve androjen baskılanması
  - Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal aksın supresyonu
  - Akne
  - Prostat hastalıkları
  - Kadınlarda amenore, virilizasyon, klitoromegali
- **Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri**
  - Koroner Arter Hastalığı
  - Hipertansiyon, ateroskleroz, aritmiler
  - Miyokard hipertrofisi, kalp yetmezliği
  - Eritrositozis
  - Tromboembolik olaylar
- **Hepatik ve Metabolik ve Diğer Etkiler**
  - Karaciğer toksisitesi (oral formlarda)
  - Lipid profili değişiklikleri: LDL artışı, HDL azalması
  - Diyabet ve insülin direnci ilişkisi
  - Tendon Rüptürü
- **Nöropsikiyatrik ve Davranışsal Etkiler**
  - Anksiyete, depresyon, intihar riski
  - Saldırganlık ve dürtüsellik
  - Madde bağımlılığı ile ilişkisi

Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Hipogonadotropik Hipogonadizm: Ekzojen testosteron sentezi türevlerinin uygulanması, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta negatif feed-back oluşturarak hem FSH hem de LH salgılanmasını baskılar. FSH ve LH seviyelerinde baskılanma ile testiküler fonksiyon bozulur. Kronik androjen kullanımıyla birlikte testis hacmi zamanla azalır ve spermatogenez bozularak fertilite büyük ölçüde azalır. Androjenler kesildikten sonra sperm sayısının normale gelmesi için uzun bir süreç gerekebilir. Kronik kullanıcılar bıraktıklarında hipogonadizm gelişebilir, testislerde atrofi, libido kaybı, erektil disfonksiyon gibi semptomlar ortaya çıkabilir.

Jinekomasti: Testosteronun aromataz enzim kompleksinin etkisiyle estradiole dönüştürülmesi sonucu oluşur. Böylece yüksek dozda testosteron yüksek serum estradiol düzeyine neden olur.

Virilizasyon: Kadınlarda ses kalınlaşması, klitoromegali, temporal saç dökülmesi, akne ve adet düzensizlikleri görülebilir.

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Androjenik steroidlerin suprafizyolojik dozlarda kan lipid profili üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir. Özellikle oral ajanlar HDL seviyelerini düşürüp LDL seviyelerini artırarak ateroskleroz riskini artırabilir.

Hipertansiyon ve Kardiyak Hipertrofi: Kronik androjenik steroidler kullanımı, kalp kası büyümesine yol açarak aritmilere ve kalp yetmezliğine neden olabilir.

Ateroskleroz ve Tromboz Riski: Endotel fonksiyonunu bozarak kardiyovasküler olayların görülme riskini artırır. Testosteron eritropoezi uyararak hemoglobin ve hematokrit artışına neden olabilir.

Hepatik ve Metabolik Etkiler

Oral androjenik steroidler, karaciğerde metabolize edilirken hepatotoksisiteye yol açabilir. Kolestatik hepatit, hepatik adenom veya nadiren hepatoselüler karsinom gelişebilir. Androjenik steroidler, insülin duyarlılığını azaltıp glukoz metabolizmasını bozarak Tip 2 diabetes mellitus riskini de artırır.

Nöropsikiyatrik Etkiler

Androjenik steroid kullanımı bağımlılık gelişimi ve ruh hali değişikliklerine neden olabilir. Yüksek doz kullanıma bağlı olarak bazı bireylerde, öfke patlaması, anksiyete, depresyon ve intihar düşünceleri gibi major duygu durum bozuklukları gözlemlenebilir.

Klinik Değerlendirme ve Tanı

Androjenik steroidlerin kötüye kullanımının tespit edilmesi için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Androjenik steroidlerin performans artırışından fayda sağlayacak bir sporla uğraşan erkelerde cinsel bozukluk yakımaları, azalmış testis volümü, düşük sperm sayısı, yüksek hematokrit ve hemoglobin değerleri, düşük serum LH ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonu bulunması farmakolojik dozlarda androjenleri kullandığını gösterebilir. Kadınlarda ise hirsutizm, adet düzensizlikleri, kellik, akne, meme atrofisi kötüye androjen kullanımını düşündürebilir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda aşırı kaslı görünüm androjenin kötüye kullanımını düşündürmelidir.

Anamnez ve Klinik Bulgular

Hastanın kendi beyanına dayalı kullanım süresi, dozaj ve kesinti dönemlerini içeren kullanım hikayesi alınmalıdır.

Kas geliştirme, estetik kaygılar, atletik performans gibi asıl kullanım sebebi öğrenilmelidir.

Hipogonadizm, jinekomasti, psikiyatrik değişiklikler gibi semptomlar, akne, jinekomasti, testis atrofisi, stria, alopesi, kadınlarda oligo/amenore, virilizasyon bulguları gibi fizik muayene bulguları araştırılmalıdır.

Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme

Hormon profili

- Total ve serbest testosteron, estradiol, LH, FSH
- SHBG
- Kortizol, ACTH
- Prostat spesifik antijen (PSA)

Biyokimyasal değerlendirme

- Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, bilirubin)
- Lipid paneli (LDL, HDL, trigliseritler)
- Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, üre, elektrolitler)
- Hemoglobin ve hematokrit
- Spermiogram

Görüntüleme yöntemleri

- Kardiyak komplikasyonlar için ekokardiyografi
- Jinekomasti için meme ultrasonu
- Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

20.2.3 Tedavi ve Klinik Yönetim

Androjenik steroidlerin kötüye kullanımının tedavisi için öneriler bulunsa da görüş birliğine varılan bir protokol veya kılavuz bulunmamaktadır. Tedavi bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir ve ilk basamak androjenik steroidin kesilmesidir. Hastalara androjenik steroidlerin kesilmesi sonrasında muhtemelen aylarca hipogonadizmin kalabileceğiyle ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Bir yıldan az androjenik steroid kullananların çoğu, kullanımı bıraktıktan sonraki 3 ila 6 ay arasında hipotalamo-hipofizer-gonadal aks fonksiyonlarını geri kazanırlar. Bir yıldan uzun süreli kullanımlarda birkaç seçenek bulunmaktadır. Herhangi bir tıbbi tedavi olmaksızın anında bırakabileceği gibi, kullanım bırakıldıktan sonra sınırlı bir süre klomifen veya hCG tedavisine başlanabilir veya reçetesiz androjenik steroidler reçeteli testosterona dönüştürülebilir. Ancak androjenik steroidlerin kesilmesinden sonraki süreçte klomifen, hCG veya testosteron kullanım önerileri bulunsa da bu tedaviler FDA tarafından onaylanmamıştır.

Kullanımın kesilmesinden 3 ay sonra hipogonadizmin klinik ve laboratuar bulguları değerlendirilmelidir. Androjenik steroid alımının kesilmesinden sonra sperm kalitesi genellikle 4-12 ay içinde kendiliğinden normale dönme eğilimindedir. Ancak çok daha uzun sürebilir. Ayrıca, madde kullanımı kesildikten sonra fertilitesi geri dönmeyen hastalara gonadotropinler ile spermatogenez indüksiyonu yapılabilir. Diğer hipogonad hastaların tedavisinde olduğu gibi hCG, hMG veya rekombinant FSH verilebilir. hCG'nin tek başına veya hMG ile kombinasyon halinde kullanılmasının başarılı olduğu bildirilmiştir. Ancak bu tedavilerin FDA onayı bulunmamaktadır. Androjenik steroid kullanan hastalardaki infertilite genel olarak geriye dönse de özellikle testiküler atrofi gelişen vakalarda geriye dönüş olmayabilir.

Yeni gelişen jinekomasti ve cinsel disfonksiyon bozukluklarında SERMler, testosteron replasman tedavisi ve PDE5 inhibitörleri seçili hastalarda kullanılabilir.

Yargılayıcı olmayan, sağlıklı ve güvene dayalı bir hekim-hasta ilişkisi kurulduktan sonra, hastaya tüm androjenik steroidleri, yardımcı ilaçlar ve takviyeleri bırakması konusunda danışmanlık verilmelidir. Gelişmiş olan davranış bozuklukları, duygu durum bozuklukları,

bağımlılık, saldırganlık ve dürtü kontrol bozuklukları ile ilgili olarak pskiyatrik değerlendirme yapılması ve gerekli hastalarda tedavi verilmesi androjenik steroid kesilme sürecinde göz ardı edilmemesi gereken bir diğer hususdur. Özellikle androjenik steroid kullanımını bırakmak istemeyen hastaların tedavi sürecini kötüye kullanabileceği unutulmamalıdır.

Önleme ve Halk Sağlığı Perspektifi

Androjenik steroid kullanımıyla ilgili farkındalığı artırmak amacıyla endokrinoloji, psikiyatri, kardiyoloji ve spor hekimliği gibi disiplinleri kapsayan multidisipliner eğitim programları düzenlenmelidir.

Spor salonları ve antrenörler için androjenik steroid kullanımı ve yan etkileri konusunda bilinçlendirme programları uygulanmalıdır.

Anti-doping programları yaygınlaştırılarak sporcuların bilinçlendirilmesi sağlanmalıdır.

Gençlerde steroid kötüye kullanımını önlemeye yönelik halk sağlığı projeleri geliştirilerek, eğitim ve erken müdahale stratejileri uygulanmalıdır.

TEMD Önerileri

- Androjenik steroid kullanımına bağlı klinik bulgular dikkatlice değerlendirilmeli, özellikle hipogonadizm, infertilite, jinekomasti, testis atrofisi, akne, virilizasyon gibi belirtiler açısından hastalara detaylı fizik muayene yapılmalıdır.
- Anamnez alırken, hastanın androjenik steroid kullanım geçmişi, kullanım süresi, dozaj ve yardımcı ilaçlar gibi bilgiler kapsamlı şekilde sorgulanmalı güvene dayalı bir iletişim ortamı sağlanmalıdır.
- Tanıda laboratuvar testleri (testosteron, LH, FSH, SHBG, estradiol, PSA, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili) ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemleri (ekokardiyografi, meme ultrasonu, kemik mineral yoğunluğu ölçümü) kullanılmalıdır.
- Androjenik steroidlerin kötüye kullanımı tespit edildiğinde hastalar olası yan etkiler açısından detaylı değerlendirilmelidir.
- 1 yıldan kısa süre androjenik steroid kullananların çoğu, kullanımı bıraktıktan sonraki 3 ila 6 ay arasında hipotalamo-hipofizer-gonadal aks fonksiyonlarını geri kazanacaktır. 1 yıldan uzun süre kullanımı olan ve şiddetli semptomlar gösteren hastalar için bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulabilir.
- Steroid kötüye kullanımını önlemek için sporculara, sağlık çalışanlarına ve gençlere yönelik bilinçlendirme programları artırılmalıdır. Spor salonlarında denetimler sıkılaştırılmalı, doping karşıtı politikalar güçlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Bhasin, S., et al., Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103(5): p. 1715-1744.
2. Thirumalai, A. and S.T. Page, Testosterone and male contraception. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2024. 31(6): p. 236-242.
3. Mauras, N., J. Ross, and V. Mericq, Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRHa, and Aromatase

Inhibitors: A Clinical Review. Endocr Rev, 2022. 44(1): p. 1-13.
4. Bhasin, S., et al., Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(8): p. 2430-9.
5. Snyder, P.J., et al., Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med, 2016. 374(7): p. 611-24.
6. Pencina, K.M., et al., Efficacy of Testosterone Replacement Therapy in Correcting Anemia in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial, in JAMA Netw Open. 2023. p. e2340030.
7. Shifren, J.L. and S.R. Davis, Androgens in postmenopausal women: a review. Menopause, 2017. 24(8): p. 970-979.
8. Wierman, M.E., et al., Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(10): p. 3489-510.
9. Handelsman, D.J., A.L. Hirschberg, and S. Bermon, Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. Endocr Rev, 2018. 39(5): p. 803-829.
10. Huang, G., et al., Testosterone dose-response relationships in hysterectomized women with or without oophorectomy: effects on sexual function, body composition, muscle performance and physical function in a randomized trial. Menopause, 2013. 21(6): p. 612-23.
11. Davis, S.R., et al., Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. Climacteric, 2019. 22(5): p. 429-434.
12. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:364.
13. Kanayama G, Pope HG Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. Mol Cell Endocrinol. 2018; 464:4–13.
14. Bonnecaze AK, O'ConnorT, Burns CA. Harm reduction in male patients actively using anabolic androgenic steroids (AAS) and performance-enhancing drugs (PEDs): a Review. J Gen Intern Med. 2021; 36(7):2055–64.
15. Bonnecaze AK, O'Connor T, Aloi JA. Characteristics and attitudes of men using anabolic androgenic steroids (AAS): A Survey of 2385 men. Am J Mens Health. 2020;14(6): 1557988320966536.
16. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. Ann Epidemiol. 2014; 24(5):383–98.
17. Anawalt BD. Diagnosis and Management of anabolic androgenic steroid use. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(7): 2490–500.
18. Windfeld-Mathiasen J, Heerfordt IM, Dalhoff KP, Andersen JT, Hor-witz H. Mortality among users of anabolic steroids. JAMA. 2024; 331(14):122930.
19. Skauen JE, Pallesen S, Bjørnebekk A, Chegeni R, Syvertsen A, Petróczi A, et al. Prevalence and correlates of androgen dependence: a meta-analysis, meta-regression analysis and qualitative synthesis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2023; 30(6):309–23.
20. Anawalt BD. Diagnosis and management of anabolic androgenic steroid use. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(7):2490-500.
21. Esposito M, Salerno M, Calvano G, Agliozzo R, Ficarra V, Sessa F, Favilla V, Cimino S, Pomara C. Impact of anabolic androgenic steroids on male sexual and reproductive function: a systematic review. Panminerva Med. 2023; 65(1):43-50.
22. Windfeld-Mathiasen J, Heerfordt IM, Dalhoff KP, Trærup Andersen J, Andersen MA, Johansson KS, Horwitz H. Cardiovascular disease in anabolic androgenic steroid users. Circulation. 2025; 13.
23. Piacentino D, Kotzalidis GD, Del Casale A, Aromatario MR, Pomara C, Girardi P, Sani G. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. Curr Neuropharmacol. 2015; 13(1):101–121.
24. Vilar Neto JD, da Silva CA, Bruno da Silva CA, Pinto DV, Caminha JD, de Matos RS, Nunes Filho JC, Alves FR, Magalhaes SC, De Francesco Daher E. Anabolic androgenic steroid-induced hypogonadism, a reversible condition in male individuals? A systematic review. Andrologia. 2021; 53(7):e14062.