



**Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği**

**HİPOFİZ HASTALIKLARI
TANI, TEDAVİ ve
İZLEM KILAVUZU**

2022



HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU

Hipofiz Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2022-ANKARA

HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

ISBN: 978-605-66410-8-4

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

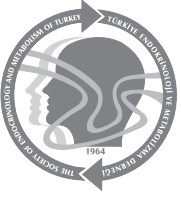
13. Baskı: Ekim 2018 (Tıpkı basım)

13. Baskı: Nisan 2019 (Tıpkı basım)

14. Baskı: Kasım 2019 (Tıpkı basım)

15. Baskı: Kasım 2020 (Tıpkı basım)

16. Baskı: Ekim 2022 (Gözden geçirilmiş çevrimiçi yayın)



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2098

E_posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

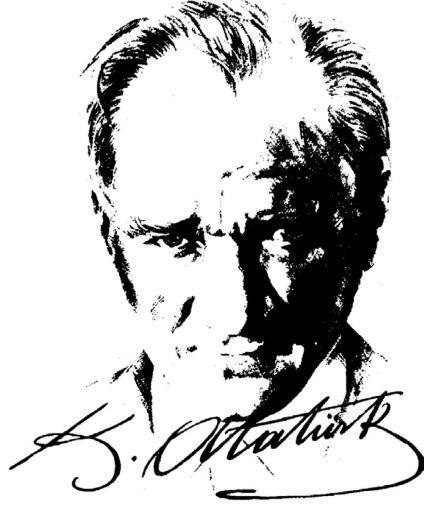
Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi

1516 / 1 Sk., No: 27, Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Yayın Tarihi: Ekim 2022



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



Müjde AKTÜRK
Gülhan AKBABA
Alev ALTINOVA
Ayşegül ATMACA
Fahri BAYRAM
Habib BİLEN
Zeynep CANTÜRK
Sema ÇİFTÇİ
Demet ÇORAPÇIOĞLU
Selçuk DAĞDELEN
Özgür DEMİR
Sebile DÖKMETAŞ
Rıfat EMRAL
Tomris ERBAŞ
Melek Eda ERTÖRER
Erdoğan ERTÜRK
Vedia TONYUKUK GEDİK
Süheyla GÖRAR
Sevim GÜLLÜ
Ayş a HACIOĞLU
Filiz Ekşi HAYDARDEDEOĞLU
Zeliha HEKİMSOY
Pınar KADIOĞLU
Züleyha KARACA
Nur KEBAPÇI
Neslihan KURTULMUŞ
Gonca ÖRÜK
Füsün SAYGILI
Refik TANAKOL
Fatih TANRIVERDİ
Neslihan BAŞCİL TÜTÜNCÜ
Emine Sema YARMAN

**Değerli Meslektaşlarım,**

Tıptaki sürekli gelişmeler ve yenilenen bilgiler hastalıkların tanı, tedavi ve izlemlerinde de sürekli değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle tanı ve tedavi yaklaşımlarını belirleyen kılavuzlar belli aralıklarla güncellenmektedir. Buna rağmen hipofiz hastalıkları, nispeten daha az rastlanılması nedeniyle endokrinologların hala zorlandığı bir hastalık grubudur. Bu alanla ilgilenen hekimlerin, ülkemiz koşullarını da göz önünde bulundurarak onlara rehberlik edecek, güncel, doğru ve Türkçe yazılmış kılavuzlara ihtiyacı vardır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) çalışma gruplarının hazırladığı kılavuzlar bu ihtiyaca cevap vermeyi hedeflemektedir.

Prof. Dr. Züleyha Karaca başkanlığındaki TEMD Hipofiz Çalışma Grubu, son yıllarda biriken yeni bilgiler ve literatür verileri ışığında 'Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nu güncellemiştir. Başta Prof. Dr. Züleyha Karaca olmak üzere bu kılavuzun güncellenmesinde emeği geçen çalışma grubu üyelerine sonsuz teşekkürlerimizi sunarız. 'TEMED Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nun hastalarınızın yönetiminde sizlere yardımcı olacağına inanıyor, çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

**Değerli Meslektaşlarım,**

Hipofiz hastalıkları Endokrinoloji dışı kliniklerde az bilindiği için çok sık atlanan, Endokrinoloji Kliniklerinde dahi tanı ve tedavisi bazen karmaşık olabilen hastalıklardır. Çoğu zaman multidisipliner bir yaklaşımla deneyimli merkezlerde tanı, tedavi ve takip gerektirir.

Bilimsel alandaki hızlı gelişmeler (tanısal yöntemler, ilaçlar, teknikler) son derece hızlı bir şekilde klinik pratiğimizi değiştirecek uygulamalara neden olmaktadır. Dolayısıyla her alanda olduğu gibi 'Hipofiz Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda da yeni bilgiler ışığında güncellemeye gidilmiştir. Sayın Prof Dr Sema Yarman döneminde yazılan son hali üzerinde o dönemden sonra yayınlanan önemli yayınlar, derlemeler ve uluslararası kabul edilen kılavuzlar doğrultusunda düzenlemeler yapıldı.

Gerek ulusal gerekse uluslararası kılavuzların hastalıkların yönetimindeki yeri ve önemi yadsınamaz. Ancak hızla gelişip evrilen bildiklerimiz, ülkemizin sağlık sistemi, sosyokültürel özelliklerimiz gibi birçok unsur hastalıkların tanı, tedavi ve takip sürecini etkilemektedir. Kılavuzları gündelik pratiğimize taşıırken olduğu gibi kabul etmek yerine mesleki birikim ve tecrübemizle harmanlayarak yorumlamamız gerekir. Hipofiz hastalıklarının görece azlığı dikkate alındığında, meslektaşlarımızın bu hastaları gerektiğinde deneyimli merkezlere yönlendirmekten çekinmemesi, fikir alışverişinde bulunması son derece önemlidir.

Hipofiz kılavuzunun güncellenmiş halinin okurlarımıza yararlı olmasını diler, emeği geçen tüm hocalarıma saygılarımı sunarım.

Hipofiz Çalışma Grubu adına

Prof. Dr. Züleyha KARACA



HİPOFİZ KILAVUZUNDA YAPILAN GÜNCELLEMELERİN ÖZETİ

Prolaktinoma bölümünde cerrahi tedavinin kullanım alanlarına, agresif ve invaziv prolaktinomalarındaki tedavi seçeneklerine değinilmiştir.

Akromegali için tedavi hedefi ile ilgili olarak GH <1 µg/L ve IGF-1 düzeyinin yaşa ve cinse göre olmak üzere normalin üst sınırının 1.2-1.3 kat altında tutulması yönünde değişiklik yapılmıştır.

Cushing hastalığında tanısal testlerin açıklamaları genişletilmiş. Medikal tedavide kullanılan ajanlarda güncelleme yapılmış ve yaklaşımla ilgili yeni şemalar eklenmiştir.

TSHoma bölümünde remisyonu belirleyici faktörlere değinilmiştir. Gonadotropinomalarda ve agresif hipofiz adenomlarında temozolomide, immunchek point inhibitör ilaçların kullanımına değinilmiştir.

Ailesel hipofiz adenomları kısmında ülkemizi de kapsayan güncel genetik veriler ışığında hem bu bilgiler hem de mevcut durumun kliniğe uyarlanması sonucu tanı ve takiple ilgili öneriler güncellenmiştir.

Hipofiz insidentaloması yeni çalışmalar ışığında prevalans ve yaklaşım kısımlarında güncelleme yapılmıştır.

Kraniofarinjiomların genetik yönü veriler ışığında ele alınmış, sıklığı güncellenmiş, obezite durumunda bariatrik cerrahi konusu eklenmiştir. Ayrıca hastalığın morbiditesinin yüksek olması nedeniyle deneyimli merkezlerde tedavi ve takibinin yapılmasının önemine işaret edilmiştir.

Hipofizitis etioloji sıklığı tipleri ile ilgili yeni veriler eklenmiş. Tanı ve tedavi algoritması etiyojii dikkate alacak şekilde güncellenmiştir. Paraneoplastik pitüiter otoimmünite kısmı eklenmiştir.

Hipofiz yetmezliği bölümünde son yıllarda kullanımı artan immünomodulator ilaçlara bağlı (CTLA-4 immünoterapi: en sık ipilimumab) hipofizit ve IgG4-ilişkili (plazmositik) hipofizit konularına değinilmiştir. HPA aksı değerlendiren testlerden 1 mcg ACTH stimülasyon testi ve glukagon stimülasyon testinde normal alt sınırın kılavuzlarda kabul edilenden daha düşük olabileceğine işaret edilmiştir. Ancak hasta ile ilgili replasman kararı verirken hastanın kliniğinin önemli olduğu uyumsuzluk durumunda ek test, bir süre sonra yeniden değerlendirme yapılabileceğine vurgu yapılmıştır.

Diabetes insipidus kısmında 'Covid 19 ve DI' başlıklı bir bölüm eklenmiştir.

Hipofiz hastalıkları ve kemik kısmında Cushing sendromunda ve akromegalide osteoporozun önemi, kırıkların saptanması ve osteoporozun tanı ve takibinde kullanılacak yöntemler ve tedavi ajanlarıyla ilgili yeni çalışmalara değinilmiştir. TSH salgılayan adenomların kemik üzerine etkisiyle ilgili bir bölüm eklenmiştir.

Sistemik hastalıklar ve hipofiz kısmında sarkoidozun ve tüberkülozun hipofizer tutulumundaki klinik özelliklerle ilgili güncelleme yapılmış, sarkoidoz ve Langerhans hücreli histiositoz tedavi-sindeki yeniliklerden bahsedilmiştir. Erdheim Chester hastalığı ve Covid19 kısımları eklenmiştir.



Bölüm 1. HİPOFİZ ADENOMLARI	1
1. FONKSİYONLU ADENOMLAR	1
1a. Hiperprolaktinemi ve Prolaktinoma.....	1
1b. AKROMEGALİ	14
1c. CUSHİNG HASTALIĞI	22
1d. TSH SALGILAYAN HİPOFİZ ADENOMU (TSHoma).....	37
1e. GONADOTROF ADENOM (GONADOTROPİNOMA)	45
2. FONKSİYONSUZ ADENOMLAR ve SESSİZ ADENOMLAR	50
Bölüm 2. AİLESEL HİPOFİZ ADENOMLARI.....	57
Bölüm 3. HİPOFİZ İNSİDENTALOMASI	65
Bölüm 4. KRANİYOFARENJİYOM	71
Bölüm 5. HİPOFİZİTLER	75
Bölüm 6. HİPOFİZ APOPLEKSİSİ	85
Bölüm 7. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ (HİPOPİTÜİTARİZM)	89
Bölüm 8. DİABETES İNSİPİDUS	103
Bölüm 9. UYGUNSUZ ADH SENDROMU	111
Bölüm 10. HİPOFİZ HASTALIKLARI VE KEMİK	117
Bölüm 11. SİSTEMİK HASTALIKLARDA HİPOFİZ	127
Bölüm 12. YAŞLANMA ve HİPOFİZ	147

HİPOFİZ ADENOMLARI

1. FONKSİYONLU ADENOMLAR

1a. Hiperprolaktinemi ve Prolaktinoma

Giriş

Prolaktin (PRL), polipeptid yapıda bir hormon olup sentezi ve salınımı hipofizdeki laktotrof hücrelerden gerçekleşir. Hormonun ön hipofizden epizodik salınımı ise hipotalamustan salgılanan PRL salıncı ve inhibe edici faktörlerin kontrolü altındadır. Hipotalamik dopamin PRL salınımını inhibe eder. Laktasyondan sorumlu olan PRL hormonu ayrıca nörotransmitter, büyüme faktörü veya immünregülatör olarak da rol oynayabilir.

Prolaktinin normal değer aralığı 5-20 ng/mL'dir (1 ng/mL=1 µg/L=21.2 mIU/L). Kadınlarda PRL düzeyi erkeklerden biraz daha yüksek olmakla birlikte 25 ng/mL'nin altındadır. Kan alınırken aşırı bir stres olmadıkça tek bir PRL ölçümü tanı koymada yeterlidir. Bununla birlikte, kan alma esnasında oluşacak stres faktörünü ortadan kaldırmak için bazı hastalara önceden kanül takılarak 15-20 dakika ara ile 2-3 ölçüm yapıp ortalama PRL değerinin hesaplanması daha doğru sonuç verecektir. Uyku, egzersiz, emosyonel ve fiziksel stres, meme veya göğüs duvarı uyarıları, koitus ve yüksek proteinli diyet PRL seviyesinde artışa neden olabilir. PRL ölçümü, proteinli gıda alımından tercihen 4 saat sonra yapılabilir.

Hiperprolaktinemi ve Nedenleri

Hiperprolaktinemi, uykudan kalktıktan en az 2 saat sonra veya günün herhangi bir saatinde bakılan PRL düzeyinin erkeklerde 20 ng/mL ve kadınlarda 25 ng/mL'nin üzerinde bulunmasıdır.

Hiperprolaktinemi fizyolojik, farmakolojik ve patolojik olarak hipotalamo-hipofizer yolaktaki dopamin inhibisyonunun ortadan kalkmasına bağlı olarak gelişebileceği gibi idiyopatik de olabilir. Hiperprolaktinemi semptomatik olabileceği gibi asemptomatik de olabilir.

Hiperprolaktinemi saptanan bir kişide prolaktinoma tanısı koyabilmek için hiperprolaktinemi yapan fizyolojik, farmakolojik ve diğer patolojik nedenler dışlanmalıdır (Tablo 1.1). PRL seviyelerine göre etiyojik nedenler de tahmin edilebilir (Tablo 1.2).

Oligomenore, amenore veya galaktoreisi olan kadınlarda ve impotans, libido kaybı gibi hipogonadal semptomları veya infertilite öyküsü olan erkeklerde serum PRL düzeylerine mutlaka bakılmalıdır.

Kadınlarda hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına gebelik dışlanarak başlanmalıdır. Ardından ilaç kullanımı (özellikle antipsikotik, antidepresan ve trankilizanlar) sorgulanmalı ve primer hipotiroidi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bu nedenler dışlandıktan sonra prolaktinoma araştırılmalı ve hipotalamik/hipofizer bölge radyolojik olarak görüntülenmelidir.

Tablo 1.1'deki tüm nedenler dışlandıktan sonra saptanan PRL yüksekliği idiyopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır ve bu durumda PRL yüksekliği genellikle 20-100 ng/ml arasındadır.

Takiplerde de PRL yüksekliği çok az değişiklik gösterir ve hatta %30'unda normale dönebilir.

Bütün bu bildirilen hiperprolaktinemi nedenleri dışında, PRL-reseptör (*PRLR*) geninde heterozigot germline mutasyona bağlı "ailesel hiperprolaktinemi" de tanımlanmıştır. Dikkatli sorgulanan aile öyküsü bu kişilerin ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir.

Tablo 1.1. Hiperprolaktinemi nedenleri

Fizyolojik Koitus Egzersiz Laktasyon Gebelik Uyku Stress	Sistemik hastalıklar Nörojenik göğüs duvarı travması, cerrahi, zona Hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Siroz Kranial ışınlanma Epilepsi Polikistik over sendromu Yalancı gebelik
Patolojik Hipotalamik-hipofizer sap hasarı Granülomalar İnfiltrasyonlar Radyoterapi Rathke kleft kisti Travma (Sap kesisi, suprasellar cerrahi) Tümörler (Kraniyofarenjiyom, germinom, hipotalamik metastaz, meningiom, suprasellar büyüyen kitle)	Farmakolojik Anestezikler Antikonvülzanlar Antidepresanlar Antihistaminikler Antihipertansifler Kolinerjik agonistler Dopamin reseptör blokerleri Dopamin sentez inhibitörleri Östrojen içeren preparatlar Nöroleptikler, antipsikotikler Nöropeptidler Opiat ve opiat antagonistleri
Hipofizer nedenler Akromegali İdiopatik* Lenfositik hipofizit veya parasellar kitle Makroprolaktinemi** Nonfonksiyone makroadenom Çoklu hormon salgılayan adenom Prolaktinoma Cerrahi Travma	

(*) İdiopatik hipofizer neden burada görüntülenemeyen mikroprolaktinomalar için kullanılmıştır. (**): Bir kısım prolaktinomalar da (big-big PRL salgılayarak) makroprolaktinemiye neden olabilmektedir.

Tablo 1.2. PRL düzeylerine göre olası nedenler

PRL seviyesi (ng/mL)	Nedeni
>250 (genellikle)	Prolaktinoma
50-300	Mikroprolaktinoma
200-500 (genellikle >500)	Makroprolaktinoma
25-100 (genellikle <200)	Antipsikotik ilaçlar, östrojen veya idiyopatik
25-150 (nadiren >150)	Hipofiz sap basısı

Makroprolaktinemi

Hiperprolaktineminin klasik semptomları olmayan bir hastada makroprolaktinemi akla gelmelidir. Prolaktinin, monomerik (23.5 kDa,) big (45-60 kDa) ve big-big (>100 kDa) olmak üzere 3 farklı formu vardır.

Biyolojik aktif olan monomerik PRL tüm PRL ölçümünün %85'ini oluşturur. Big PRL, monomerik PRL moleküllerinin kovalan bağ ile birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Big-big PRL ise PRL ölçümünün çok küçük bir kısmını (<%1) oluşturur. Dolaşımda bu büyük moleküllerin baskın olması makroprolaktinemi olarak tanımlanır. Molekül ağırlığı büyük olan bu PRL formları kapiller endotelden geçip reseptörüne bağlanamaz ve bu nedenle biyolojik etkinlik ortaya çıkmaz. Serum PRL düzeyinin %40-60'dan fazlasını makroprolaktin oluşturduğunda makroprolaktinemi varlığından bahsedilir. Makroprolaktin tayini için en hassas yöntem jel filtrasyon kromatografisidir. Ancak pahalı ve uygulaması güç bir yöntem olması nedeni ile rutinde kullanılmaz. Günlük pratiğimizde en sık kullanılan yöntem polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemidir. Prolaktin ölçüldükten sonra serum PEG ile muamele edilir. Normalde PEG ile çöktürme sonrası PRL düzeyindeki azalma oranı (%) değerlendirilerek makroprolaktinin varlığı ya da yokluğu tayin edilir (Tablo 1.3). PEG sonrası azalma oranı %40-60 arasındaki gri zonda kalırsa hastanın kliniğine göre karar vermek gerekir. Anti-PRL antikorları makroprolaktinemi ile ilişkili olabilir.

Tablo 1.3. PEG ile prolaktin düzeyinde azalma oranı (%) ve yorumu

<%40	Makroprolaktinemi YOK
%40-60	Gri zon
>%60	Makroprolaktinemi VAR

Genellikle asemptomatik olan makroprolaktinemilerde hastaların %20'sinde galaktore ve %45'inde oligo/amenore ortaya çıkabilir. Ayrıca prolaktinomalardan makroprolaktin salgılanabilir. Serum PRL düzeyi yüksek olan asemptomatik hastalarda makroprolaktin tayini yapılır ve makroprolaktinemi tespit edilir ise ileri tetkike gerek kalmaz.

Prolaktinoma

Prolaktinoma hipofizin laktotrop hücrelerinden kaynaklanan ve aşırı PRL sekresyonuna neden olan bir adenomdur. Fonksiyonel hipofiz adenomaları arasında en sık (%40) görülenidir. İnsidansı milyonda 27, prevalansı milyonda 500'dür. Kadınlarda genellikle mikroprolaktinoma, erkeklerde ise makroprolaktinoma şeklinde saptanır. Çoğunlukla benign olmalarına karşın nadiren çevre dokulara yayılan ve tedaviye rağmen yayılıma devam eden invaziv tipleri de vardır.

Klinik Bulgular

Prolaktinomalarda klinik bulgular hiperprolaktinemiye ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar (Tablo 1.4). Hiperprolaktinemi ise gonadotropin inhibisyonu yaparak kadın ve erkekte hipogonadizme yol açar.

Premenopozal kadınlarda oligomenore/amenore, galaktore ve infertilite gibi hipogonadizm bulguları vardır. Oysa postmenopozal kadınlarda bu klinik bulguların yokluğu nedeniyle prolaktinoma bası semptomları (başağrısı, görme alan defekti, hipopituitarizm semptomları) ile ortaya çıkar veya insidental olarak saptanır. Erkekler ise hiperprolaktinemi semptomlarından daha çok makroadenomun bası semptomları ile hekime başvurdıklarında tanı alırlar.

Tablo 1.4. Prolaktinomalarda klinik bulgular

KADIN	ERKEK
Amenore/oligomenore	İmpotans
Galaktore	Galaktore (nadir)
İnfertilite	İnfertilite
Seksüel disfonksiyon, vaginal kuruluk	Libido kaybı
Kilo artışı	Güçsüzlük
Hirsutizm	Jinekomasti
Osteopeni/osteoporoz	Osteopeni/osteoporoz
Adenoma ait bası bulguları	Adenoma ait bası bulguları

Premenopozal kadınlarda hafif PRL yüksekliği (20-50 ng/mL) yetersiz progesteron sekresyonu ile luteal fazı kısaltırken, orta düzeydeki yükseklik (50-100 ng/mL) amenore veya oligomenoreye neden olur.

Kadınlarda hipogonadizme bağlı yaklaşık %25 oranında vertebrada kemik kaybı tespit edilir. Tedavi ile menstrüel sikluslar normale dönüp, ovulatuvar sikluslar başladığında kemik dansitesi artar ancak eski düzeyine dönmeyebilir. Adölesanlarda ise kemik dansitesi daha düşüktür ve tedavi sonrası kemik kazanımı erişkinler kadar iyi değildir.

Erkeklerde testosteron düşüklüğüne bağlı olarak halsizlik, kas kuvvetinde azalma, yüz ve vücut kıllarında azalma, osteopeni/osteoporoz ortaya çıkar. Testosteron düzeyi normal olsa bile impotans görülebilir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı koymada PRL ölçümü yeterlidir ve PRL salınımını araştıran dinamik testler (TRH, L-dopa, domperidon vb) artık önerilmemektedir. Tipik antipsikotik (fenotiazinler, butirofenonlar) ilaçlara bağlı olduğu düşünülen hiperprolaktinemiye 3 gün ilaç kesilip PRL düzeyi tekrar ölçülmelidir. Ancak bazı antipsikotikler üç günden daha uzun süreli hiperprolaktinemiye neden olabilir. Eğer ilaç kesilemeyecek ise, PRL yüksekliği ilaç kullanımından önce de varsa veya ilaç kesilmesine rağmen PRL yüksekliği devam ediyor ise diğer patolojik nedenler de dışlandıktan sonra mutlaka hipofizin görüntülenmesi gerekir. Radyolojik tetkik için ilk tercih gadolinyumlu manyetik rezonans (MR) görüntülemidir. Bu görüntüleme ile tümörün boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilir. MR yapılmadığı durumda

intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilir ancak bu görüntüleme adenomun yapısal özelliği hakkında MR gibi detaylı bilgi vermez. MR görüntülemesinde optik kizamaya çok yakın ya da dokunan veya bası yapan makroprolaktinomalarda hastanın görme yakınması olmasa bile görme alanı mutlaka istenmelidir.

Hafif PRL yüksekliğine eşlik eden bir adenoma kesin prolaktinoma tanısı konulamaz, bu yükseklik nonfonksiyone bir adenomun sap basısına da bağlı olabilir. Prolaktinomalarda adenom boyutu ile PRL düzeyleri arasında paralel bir ilişki olduğu bilinmektedir. Makroadenomlarda PRL düzeyi beklenildiği kadar yüksek değil ise kanca etki **“Hook Effect”** mutlaka akla gelmelidir. Kanca etki immunoradyometrik (ECLIA, ICMA, *two-site immunoradiometric assay*) ölçümlerden kaynaklanan yalancı PRL düşüklüğüdür. Bu durumda serum 1/100 oranında dilüe edilip, ölçüm tekrarlanır. Makroprolaktinomada dilüsyon sonrası değerin çok daha arttığı izlenir.

Prolaktinomada Medikal Tedavi

Hastalarda ilk tedavi seçeneği dopamin agonistleri (DA) ile medikaldir. Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilitate isteğine göre düzenlenir. Ülkemizde başta kabergolin (CAB) olmak üzere bromokriptin (BRC) de kullanılan DA'leridir. CAB kullanım kolaylığı, etkinliğinin daha fazla ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ilk tercih edilendir. Pergolid kapak hastalıklarına neden olması sebebiyle Amerika'da (2007) kullanımdan kaldırılmıştır. Kinagolid ise CAB kadar etkilidir. Tedaviden beklenenler tümör boyutunun küçülmesi, varsa bası bulgularının ortadan kalkması, gonadal fonksiyonların düzelmesi, fertilitenin sağlanması ve korunması, galaktorenin düzelmesi, kemik kaybının önlenmesidir.

Medikal tedavi ile PRL düzeyi günler içinde düşmeye başlar ancak normale gelmesi birkaç ay sürebilir, tümöral küçülme de haftalar içerisinde olur. Medikal tedaviye yanıtlar oldukça iyidir ve başarı oranları CAB ile %80-90, BRC ile %70-80 oranlarındadır.

Prolaktinomalar dışında idiopatik hiperprolaktinemi semptomatik olan veya infertilitesi olan hastalar da DA tedaviden yarar görebilir.

İlaçlara bağlı hiperprolaktinemiye ilaç değişikliği mümkün ise hiperprolaktinemiye yönelik ek tedaviye gerek kalmaz. Ancak antipsikotik alan ve ilacı kesilemeyen semptomatik hiperprolaktinemi hastalara psikiyatri konsültasyonu yapılarak PRL'ni daha az yükselten 2. jenerasyon antipsikotikler önerilebilir. Psikiyatristler DA'lerinin bu tip hastaların psikotik belirtilerinde alevlenmeye neden olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Özellikle makroadenomlu hastalar da fertilitate konusunda uyarılmalı ve bu hastalara yeterli süre medikal tedavi almadan ve ilk MR kontrolü yapılmadan gebe kalmamaları için mekanik kontrasepsiyon önerilmelidir.

Bromokriptin: Ergo türevidir. Plazma yarı ömrünün kısa olması nedeni ile günde 2-3 kez almak gerekir. Başlangıçta 1.25 mg gece yatmadan önce verilerek başlanılır. Haftada bir tedricen 1.25 mg arttırılarak genellikle klinik cevap alınana kadar 5-7.5 mg/gün doza çıkılır. Kısa etkili formları (2.5 mg tb) yavaş salınımlı (2.5 ve 5 mg SRO) formlarına tercih edilir.

Kabergolin: Ergo türevidir. Yarı ömrü daha uzun olduğundan haftada 1-2 kez alınması yeterli olur. Başlangıç dozu haftada 1-2 kez 0.25 mg veya tek doz 0.5 mg şeklindedir. Optimal doz 0.5-3.0 mg/haftadır. Nadiren 11 mg/hafta dozuna çıkılabilir. Tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra kontrol edilen PRL düzeyi normale dönene kadar ilaç dozu tedricen artırılır. Bulantı nedeniyle ilaç yiyecek ve yatmadan önce alınmalı, ortostatik hipotansiyon açısından hasta mutlaka uyarılmalıdır. Kabergolinin yarı ömrü uzun olduğundan PRL düzeyi ilaç kesildikten 120 gün sonrasına kadar düşük kalabilir.

Kinagolid: Non-Ergo türevidir. Dopamin reseptörüne spesifik olarak bağlanır. 5-hidroksi triptamin reseptörüne bağlanmadığı için uzun süreli kullanımında kalp kapak fibrozisi ve pulmoner hipertansiyon riski taşımaz. Başlangıç dozu 0.075 mg şeklindedir ve günde iki kez verilir. Etkisi görülene kadar doz tedrici olarak artırılır. Maksimum dozu 0.9 mg/gündür.

Medikal tedavi altında, genellikle PRL düzeyindeki azalma tümör boyutunda küçülme ile paralellik gösterir. Adenom 1-2 hafta civarında küçülmeye başlar, en fazla küçülme ilk 3 ayda gözlenir ve daha sonraki küçülmeler daha düşük oranda da olsa yıllar içinde devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası içinde başı bulgularında gerileme, görme alanı defektinde düzelme de sağlanır.

Dopamin Agonistlerin Yan Etkileri

Dopamin agonistler bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık, burun tıkanıklığı, ortostatik hipotansiyon ve buna bağlı sersemlik hissi, depresyon, yüksek dozlarda parmakta vazospazm, psikoz, alkol intoleransı, hiperseksüalite ve kişilik değişikliklerine neden olabilirler. Yan etkiler genellikle tedavi başlangıcında ya da doz artırılması sırasında görülür. Düşük doz başlanıp kademeli doz artışı ile yan etki oluşumu azaltılabilir.

Ayrıca, sella tabanını erode eden ve sfenoid sinüse uzanım gösteren makroadenomlarda tedavi ile “rinore” de görülebilir. Bu nedenle bu tip adenomların tedavisine en düşük dozlarla başlanmalı, doz yavaş yavaş titre edilmeli ve hasta “rinore” konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nadir komplikasyon bakteriyel menenjit riski açısından önemli olup gecikilmeden cerrahi müdahale gerektirir.

İlk defa Parkinson hastalarında yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanılan DA'lerinin, kalp kapakçıklarında ve pulmoner arterlerde bulunan 5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptörlerine bağlanarak fibroblastları uyarıp fibrozise neden olduğu bildirilmiştir. Daha sonra bu yan etkinin sadece kalbe sınırlı kalmayıp akciğer ve retroperitoneal alanda da ortaya çıktığı bildirilmiştir. Son yıllarda bu ilaçların yine Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğuna (Impulse Control Disorder; ICD) neden olarak hastalarda ciddi sorunlar (kumar bağımlılığı, hiperseksüalite, alışveriş bağımlılığı ve yeme bozukluğu) yarattığı bildirilmektedir.

Kalp kapak hastalığı: Prolaktinomalarda yapılan çalışmalar derlendiğinde, hiperprolaktinemide valvülopati ile CAB'in kullanım süresi ve de kümülatif dozu arasında bir ilişkili bulunamamıştır. Daha sonraki veriler toplandığında, CAB alan her hastaya yılda bir rutin ekokardiyografi yapılmasının gerekmediği bildirilmiş, standard doz CAB alanlarda valvülopati bildirilmemiştir. Bununla birlikte kardiovasküler sistem muayenesinde üfürüm duyulanlara, 5 yıldan uzun süre >3 mg/hafta CAB kullananlara veya 50 yaşından sonra da CAB tedavisini sürdürecekler ekokardiyografinin en az 2 yılda bir yapılması önerilmektedir.

Dürtü kontrol bozukluğu (ICD): Parkinsondakine kıyasla prolaktinomada çok daha düşük dozda kullanılmasına rağmen DA ilişkili ICD sıklığı son zamanlarda giderek artmakta ve ciddi problemler oluşturmaktadır. İlaç dozu, tedavi süresi, testosteron düzeyleri veya genetik yatkınlık gibi birçok faktör üzerinde durulmakla birlikte predispozan faktörler henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak net olarak bilmemiz gereken; biz endokrinologların bu ciddi yan etkiden haberdar olmamız, hastayı her kontrolünde bu açıdan sorgulamamız ve hasta ve/veya yakınına da bu hususta bilgilendirmemizdir.

Mikroprolaktinomalarda Tedavi İzlemi

Asemptomatik (düzenli menstrüel siklusları olan ve rahatsız edecek düzeyde galaktoreisi olmayan) mikroprolaktinomaların tedavisi gerekmez. Ancak infertilite sorunu ve semptomatik olanları tedavi etmek gerekir. Premenopozal dönemde hipogonad olup ve gebelik planlamayanlara oral kontraseptif (OKS) verilebilir. OKS ve DA tedavilerini birebir kıyaslayan kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte 2 yıl OKS veya östrojen/progesteron replasmanı kullananlarda tümör boyutunda artış bildirilmemiştir. Ayrıca OKS tedavi daha ucuz ve daha az yan etkiye sahiptir.

Tedavide ilaç dozu PRL düzeylerine ve hastanın toleransına göre ayarlanır. Tedavinin birinci ayında PRL düzeyi, klinik bulguları ve ilaç yan etkileri açısından kontrol edilir. Normoprolaktinemi sağlanmış, yakınmalar azalmış/kaybolmuş ve yan etki yoksa aynı doz ile tedaviye devam edilir. Daha sonra 6 ay aralıklarla hasta takibe alınır. Hipofiz MR kontrolü tedaviden 1 yıl sonra yapılır. Normoprolaktinemi sağlandıktan bir kaç ay sonra gonadal fonksiyonlar normale gelir. Bazen PRL düzeyleri hafif yüksek kalsa bile gonadal fonksiyonlar ve galaktore düzelebilir.

Erkek mikroprolaktinomalarda DA tedavinin etkisiz kaldığı ya da tolere edilemediği durumlarda testosteron tedavisi ya da fertilizasyon isteyen vakalarda human chorionic gonadotropin (hCG) düşünülebilir.

Dopamin agonistlere direnç veya intolerans ortaya çıktığında (%3 CAB, %12 BRC ile), yeterli bilgi verilmesine rağmen ilaç almak istemeyenlerde ve gebelik istemi olmayanlarda deneyimli ellerde cerrahi tedavi düşünülebilir. Tedavi edilmeyen mikroprolaktinomalarda tümör boyutunda artış çok düşük orandadır (%5). Bu hastalarda hipofiz MR kontrolünü PRL düzeyinde artış ortaya çıktığında ya da yılda bir tekrarlanmasını önerenler de vardır.

Mikroprolaktinomalarda Tedavinin Kesilmesi

Bu hastalarda normoprolaktinemi sağlandıktan sonra en az 1-2 yıl tedaviye devam edilmelidir. Takipteki 2 yıl ve üzerindeki sürede PRL düzeyi normale dönmüş ve görüntülemelerde adenom kaybolmuşsa ilaç kesilebilir. İlaç dozu azaltılarak ilaç kesilmesine gidilmeli ve bu işlem süresinde PRL düzeylerinde yükselme olduğunda ilaç kesilmesi düşünülmemelidir. Menopoz dönemine gelenlerde DA tedavi kesilebilir. Remisyon oranı CAB ile daha yüksek iken BRC kesilmesi sonrası nüksler daha sıktır.

Makroprolaktinomalarda Tedavi İzlemi

Tüm makroprolaktinomalar DA ile tedavi edilmelidir. Tedavi başlangıcında ve takipte ek komorbiditeler (diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri, hipogonadizme bağlı osteoporoz) değerlendirilmeli

ve görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Tedaviye yüksek dozlarla başlanılmamalı ve doz artışı PRL düzeyi normale gelene kadar 4-6 hafta aralıklarla yavaş yavaş yapılmalıdır. Kontrollerin normoprolaktinemi sağlandığında ve MR'da adenom boyutu sabitleştiğinde 6 ay aralıklarla yapılması yeterlidir. Adenom boyutundaki küçülme PRL düzeylerinde azalma ile uyumludur. Dolayısıyla zamanla DA dozu azaltılabilir. Hipofiz MR kontrolü tedaviye başladıktan 3 ay sonra yapılmalıdır. Ancak takipte görme alanı defekti, şiddetli baş ağrısı, ilave ön hipofiz hormon eksikliği gelişir ise MR kontrolü daha erken yapılır. Tedavinin başlangıcında görme alan kaybı ve/veya görme şikayeti olanların MR ve görme alanı kontrolü bir ay sonra yapılır. Maksimum 3 ay içinde GA'nda düzelme saptanmadığında cerrahi tedavi seçeneği (kitle küçültülmesi) düşünülmelidir.

Yeni çalışmalar, kistik makroprolaktinomalarda da cerrahi tedavi öncesi DA'lerin etkili olabileceğini ve bu nedenle denenebilir olduğunu belirtmektedir.

Makroprolaktinomalarda Tedavi Kesilmesi

En az 2 yıl süre ile DA tedavisi alan ve normoprolaktinemi sağlanan, tümör volümünde %50'den fazla azalma izlenen, kavernoöz sinüs invazyonu göstermeyen, tümörü optik kiazmaya 5 mm'den daha uzak olanlarda tedavinin kesilmesi denenebilir. Ancak bu kesilme ilaç dozu yavaş yavaş azaltılarak yapılmalıdır.

Özellikle 1-1.5 cm adenomu olanlarda tedavi altında PRL seviyesi normale dönmüş ve adenom kaybolmuşsa ilaç kesilmesi düşünülebilir. Ancak tümör boyutu >2 cm olan, tedavi sırasında tümörde küçülme izlenmeyen ve PRL düzeyi normale gelmeyenlerde ilaç kesilmemelidir.

Tedavi kesildikten sonra nüks riski %26-69'dur. Nüksler sıklıkla ilacın kesildiği ilk 1 yıl içinde ortaya çıkar. Nüksü belirleyen en önemli parametreler başlangıç PRL düzeyi ve tümör boyutudur. İlaç kesildiğinde ilk yıl 3 üç ayda bir, daha sonra yılda bir PRL ölçümü yapılmalıdır. Takipte PRL düzeyi artarsa hipofiz MR istenmelidir. Nükslerde DA tedavi tekrar başlanmalıdır.

Dopamin Agonist Direnci

Bir kısım hastada ilaçla tedavi başarısızlığının nedenleri arasında uyum kusuru, dozun yetersiz olması, ilaca karşı direnç varlığı ve adenomun muhtemelen malign karakterde olması yer almaktadır. En az 3 ay süre ile BRC 15 mg/gün, CAB 3 mg/hafta ve kinagolid 300 µg/gün dozunda kullanıldığı halde PRL düzeyinin normale gelememesi direnç olarak tanımlanır. Diğer taraftan, makroprolaktinomanın ≥%50 küçülmemesini de DA direnci olarak tanımlayanlar olmasına rağmen karşı görüşte olanlar da bulunmaktadır. Bazı yazarlar, fertilitenin geri dönmemesini de direnç olarak nitelemektedir. Erkeklerde DA direnci kadınlardan daha sık bildirilmiştir. Makroprolaktinomalarda DA direnci mikroadenomlardan daha fazladır. BRC direnci olanlarda CAB'e geçilerek, doz tedrici olarak artırıldığında %80'inde normoprolaktinemi sağlanır. Prolaktinomalı hastaların tedavisinde CAB genellikle daha iyi tolerans profili ve daha etkin olması nedeniyle BRC'e tercih edilse de CAB'e dirençli prolaktinomalı hastalarda da güvenli, nispeten ucuz ve iyi tolere edilen BRC'in bir alternatif olarak denenebileceği düşünülmelidir. Diğer taraftan, DA tedavi sırasında ilaca sekonder direnç gelişmesi de akla malign transformasyonu getirmelidir.

Prolaktinomada Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, prolaktinomalarda ilk tedavi seçeneği değildir. Ancak PRL düzeylerini hızlı azaltmada hatta normale getirmede etkin bir tedavi yöntemidir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda uzun dönem kür oranları mikroprolaktinomalarda %61, makroprolaktinomalarda %26'dır. Cerrahi tedavinin sınırlandırılması; özellikle makroadenomun tümüyle çıkarılamaması ve cerrahi sonrası yıllar içinde görülebilecek nükslerdir. Cerrahi sonrası uzun dönem nüks oranı %7-50 arasında değişmektedir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında postoperatif komplikasyon oranları da oldukça düşüktür. Cerrahi tedavi kararında en belli başlı sebepler DA direnci ve DA intoleransdır. Bunun dışında tedaviye cevapsız kistik ve agresif prolaktinomalar, apopleksi gelişmesi, antipsikotik ilaç alanlarda tedavisi kesilemiyor ve DA başladığında psikotik nöbet alevlenmesi riski varsa ve aydınlatılmasına rağmen ilaç almak istemeyen hastalarda cerrahi tedavi yapılır. Son zamanlarda medikal tedavinin kesilmesi sonrası remisyon oranının, cerrahinin uzun dönem remisyon oranından daha düşük olması nedeniyle cerrahi tedavinin öncelikli tedavi olması gerektiği de ileri sürülmektedir. Aslında sadece remisyon oranlarının karşılaştırılması ile değil; kullanılan ilaçların yan etkileri, yaşam kalitesi, tedavi maliyeti ve deneyimli cerrah mevcudiyeti gibi durumlar da bu kararda göz önüne alınmalıdır. Hastada medikal / cerrahi tedavi kararının tanı anında ve takip dönemlerinde tekrarlı olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Prolaktinomada Radyoterapi (RT)

Radyoterapi primer tedavi olarak kullanılmamalıdır. Radyoterapi medikal tedavinin başarısız olduğu veya agresif ya da malign prolaktinomalarda önerilir. Radyoterapinin amacı; medikal tedaviye dirençli büyük invaziv makroadenomların veya cerrahi sonrası rezidüel tümörün tekrar büyümesini engellemektir. Tek doz veya multipl doz RT'nin bir çok hipofiz makroadenomunda büyümeyi kontrol ettiği bilinse de agresif prolaktinomalarda etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Normoprolaktinemi hastaların ancak %30'unda sağlanabilmektedir. Radyoterapi etkisinin geç ortaya çıkabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Radyoterapinin komplikasyonları; geçici bulantı, yorgunluk, tat ve koku duyusu kaybı, saç dökülmesi, optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, sekonder maligniteler ve panhipopituitarizmdir. On yıllık süreç içerisinde hastaların %50'sinde hipopituitarizm gelişebilir. Bu hastalar diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri açısından da dikkatli izlenmelidir.

Dev Prolaktinoma

Çapı >4 cm olan tümörler dev prolaktinoma olarak adlandırılır. Dev prolaktinomalar kadınlarda oldukça nadirdir ve yayınların çoğu erkek serilerini kapsar. Bu adenomlarda genellikle serum PRL düzeyleri >1000 ng/ml'dir. Bu adenomlar DA tedavisine duyarlıdırlar. Bu nedenle, tümör boyutu ile PRL düzeyi paralellik göstermiyorsa "kanca etkisi" mutlaka araştırılmalı ve böylece gereksiz cerrahiden kaçınılmalıdır.

İnvaziv Prolaktinoma

Hipofiz MR görüntülemeye, genellikle sella dışına taşan ve yanlarda kavernoöz sinüsleri çevreleyen ya da aşağıda sfenoid sinüse yayılan adenomlar invaziv olarak tanımlanır. Bazen, küçük adenomlarda da invazyon bulgusu saptanabilir. Tümörün invaziv olması tedaviye yanıtız olacağı ya da malign özellik göstereceği anlamına gelmez.

Agresif Prolaktinoma

Agresif bir tümör “Olağan dışı hızlı büyüyen veya optimal standart tedavilere rağmen klinik olarak anlamlı büyüme veya nüks izlenen büyük, radyolojik olarak invaziv olduğu doğrulanmış, malign potansiyeli olan ama metastaz yapmamış bir tümör” olarak tanımlanır. Klinik olarak “agresif” tümörler ve “karsinomlar” Ki67 $\geq$ 3%, pozitif P53, mitotik oran $>$ 2 olması açısından istatistiksel olarak benzerdir. Agresif prolaktinomalarda sıklıkla direnç görülen dopamin agonistleriyle tedavi, tekrarlı cerrahi veya radyoterapi gibi tedaviler denendikten sonra temozolamid tedavisi verilebilir.

Malign Prolaktinoma

Malign prolaktinoma çok nadirdir. Kesin olarak malign prolaktinoma tanısı koyabilecek biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik kriterler henüz yoktur. Hücre proliferasyon markırı olarak Ki-67 indeksinin $>$ %3 bulunması ve p53 ekspresyonunun pozitif olması, mitotik oran $>$ 2 olması hipofiz kitlesinin malign potansiyelini düşündürür ise de tanı için yeterli değildir. Bir hipofiz tümörü; invaziv ve optimal tedaviye rağmen çok hızlı büyüyorsa malign olması muhtemeldir. Ancak santral sinir sistemine veya uzak organlara metastaz yaptığına malign olarak nitelendirilir. Bu duruma geldiğinde tedavisi çok zor ve beklenen yaşam süresi yaklaşık bir yıldır. Semptomatik tedavi olarak bası bulguları varsa debulking cerrahi yapılır ve radyoterapi uygulanır. Sistemik kemoterapinin etkileri sınırlıdır. Ancak, alkilleyici bir ajan olan temozolamid’in özellikle metilguanine-DNA metil transferaz (MGMT) enzim aktivasyonu göstermeyen birkaç malign prolaktinomada etkili olduğu bildirilmiştir. Temozolamid tedavisi, onkologlar tarafından her 28 günde bir 5 gün ardışık olarak 150-200 mg/m² dozunda verilir. Üç siklus sonrası MR kontrolü yapılarak tedaviye yanıt değerlendirilir. Cevap alındığında en az 6 ay süreyle tedaviye devam edilir. Tedavinin daha da uzatılması ancak birçok branşın kararı ile ve hasta da tolere ediyorsa mümkündür. Temozolamid tedavisine cevapsız veya tolere edemezse halen çok az hastada denenmiş veya Faz 2 aşamasında çalışmaları yapılan; tirozin kinaz inhibitörleri, checkpoint inhibitörleri, mTOR inhibitörü ve pasireotid gibi bazı tedaviler de gelecek tedaviler arasında sayılabilir.

Hiperprolaktinemide Dikkat Edilmesi Gerekenler

- Asemptomatiklerde makroprolaktinemi araştırılmalıdır.
- Gebelik, hipotiroidi ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır.
- Hiperprolaktinemi yapan ilaçlar en az 3 gün kesildikten sonra PRL ölçümü tekrarlanmalıdır.
- Hipofiz MR’da makroadenom varlığında PRL düzeyi makroadenomla uyumlu değil ise;
 - Nonfonksiyone adenomun sap basısı olabilir.
 - Kanca etkisi olabilir (1/100 dilüsyonlu PRL ölçümü yapılmalıdır)

Prolaktinoma Yönetimi

- Tedavisiz izlem
 - Asemptomatik mikroprolaktinomalar
 - Menopoza giren mikroprolaktinomalar
 - Fertilite istemeyen mikroprolaktinomalar
- *Galaktoreden çok yakınmıyorsa adet düzeni için OKS kullanılabilir
- Tedavi planı
 1. Medikal tedavi (Dopamin agonistleri; DA)
 2. Cerrahi tedavi (Bazı özel durumlarda)
 3. Radyoterapi (Medikal ve cerrahiye yanıtız olanlarda)
 4. Temozolamid tedavisi (tedaviye yanıtız, agresif/malign adenomlarda)

Cerrahi Tedavi Endikasyonları

- DA intoleransı (CAB için %3, BRC için %12)
- DA direnci
- Apopleksi (Nörolojik bulguları olan acil hastalar)
- Hasta tercihi (Ameliyatın etki ve olası yan etkileri açısından aydınlatılmasına rağmen sürekli ilaç kullanmak istemeyenler)
- Antipsikotik ilacı kesilemeyecek durumda olup DA verilmesi gerekli olanlar (ilaça bağılı psikotik nöbet alevlenmesini önlemek amaçlı)

Gebelik ve Prolaktinoma

Östrojenin prolaktinomalar üzerindeki potansiyel büyütücü etkisi gebelikle beraber tümörde büyüme riskini ortaya çıkarır. Bu riski belirleyen en önemli faktör hastanın daha önce etkin tedavi edilip edilmediğidir. Büyüme riski gebe mikroprolaktinomalarda %2.4 iken ve daha önce cerrahi, radyoterapi veya bir yıldan uzun süreli DA kullanan makroprolaktinomali hastalarda %4.8, etkin tedavi edilmemiş makroprolaktinomalarda ise %21 civarındadır. Gebelik, makroprolaktinomalarda etkin tedavi sağlandıktan sonra düşünölmelidir.

Gebeliğin ilk haftalarında CAB'e maruz kalan 900 üzeri fetus veya embriyoda ilacın güvenli olduğu gösterilmiştir. Spontan düşük, erken doğum, çoklu doğum veya neonatal malformasyon sıklığında artış olmadığı gibi, fetal CAB'e maruz kaldıktan sonra doğan çocuklar 12 yıl boyunca takip edildiklerinde herhangi bir fiziksel veya gelişimsel anormali tespit edilmediği bildirilmiştir.

Gebelik doğrulanana kadar hatta gebelik sırasında BRC veya CAB kullanımıyla ilgili bir problem görünmese de bu süreçte gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Gebelik öncesi ilk birkaç ay uygulanacak mekanik kontrasepsiyon ile hastaların siklus uzunluklarının belirlemesi sağlanıp siklus gecikmesi durumunda gebelik testi yapılarak fetal DA maruziyeti en düşük düzeylere indirilebilir. Bunun için CAB ilk seçenek olarak kullanılabilir, ancak makroadenomlarda apopleksi veya ciddi bası semptomları geliştiğinde cerrahi gündeme gelebilir.

Mikroprolaktinomalarda da CAB verilir. Sella sınırları dışına taşmış, bası oluşturan veya büyüme potansiyeli yüksek makroprolaktinomalarda tedaviye devam edilmelidir. Buna karşılık, mikroprolaktinoma veya sella içinde sınırlı makroprolaktinomalarda DA tedavinin kesilmesi önerilir.

Gebelikte prolaktinoma takibinde klinik olarak bası bulgularının (şiddetli baş ağrısı, görme bozukluğu) varlığı önemlidir. Seri PRL ölçümleri önerilmez. Mikroadenomlarda 3 ayda bir, makroadenomlarda ise aylık klinik takip yapılır. Makroadenomlarda görme alanı 2-3 ayda bir yapılabilir. Bası bulguları ortaya çıkarsa hipofiz MR görüntüleme kontrastsız olarak yapılmalıdır. Gerekirse DA tedavi tekrar başlanabilir. Medikal tedaviye cevap yoksa veya apopleksi söz konusuysa, cerrahi ikinci trimesterde düşünülebilir.

Postpartum dönemde hipofiz bezinde küçülme, prolaktinomada mikroinfarkt veya nekroza bağlı küçülme nedeniyle gebelikteki endişeler azalır, postpartum remisyon bile görülebilir. Bu nedenle kompresyon bulguları yoksa laktasyona izin verilir. Laktasyonun, tümör büyümesi üzerinde zararlı bir etkisi yoktur. Postpartum değerlendirme doğumdan 2 ay sonra veya laktasyon kesildikten sonra yapılmalıdır. Bir veya daha fazla gebelik sonrasında remisyon uzayabilir (%40).

Mikroprolaktinoma ve Gebelik

- Medikal tedavi başladıktan sonra adetler düzene girene kadar mekanik etkin korunma yapılmalıdır.
- Gebeliğe izin verdikten sonra gebelik oluşuncaya kadar DA tedavisine devam edilir.
- Gebelik tespit edildiğinde DA tedavisi kesilir.
- Gebelik süresince rutin PRL ölçümü ve MR kontrolü yapılmaz.
- Gebelik süresince adenom boyutunda artma, hipofiz yetmezliği ve bası bulguları yönünden 3 ayda bir klinik kontroller yapılır.
- Laktasyon kesildikten sonra tekrar değerlendirilerek DA tedavinin gerekli olup olmadığına karar verilir.

Makroprolaktinoma ve Gebelik

- Optik kiazmaya yakın veya bası yapan ve medikal tedavi ile küçülme gözlenmeyen makroadenomlarda gebelik öncesi adenom küçültülmesine yönelik ameliyat "debulking" önerilir.
- Medikal tedaviye iyi yanıt alınanlarda en az 12 ay düzenli bir tedavi sonrası gebeliğe izin verilmelidir.
- Adenomu sella içine sınırlı makroadenomlarda DA tedavi kesilir.
- Tedaviye cevabı iyi olsa bile öncesinde invaziv, suprasellar uzanımlı makroadenomlarda gebelik süresince tekrar büyüme riski nedeni ile DA tedaviye devam edilir.
- Gebelik süresince rutin PRL ölçümü ve MR kontrolü yapılmaz.
- Gebelik süresince adenom boyutunda artma ve bası bulguları yönünden aylık klinik kontroller ve 2-3 ayda bir görme alanı kontrolü yapılır.
- Takipte görme yakınmaları ortaya çıkarsa kontrastsız hipofiz MR ile görüntüleme yapılmalıdır ve MR görüntülemeye adenom boyutunda artış ve bası bulguları gözlenir ise DA tedavi tekrar başlanmalıdır.
- DA tedavisine rağmen görmede yakınması devam eden/ilerleyen gebelerde 2. trimesterde operasyon düşünülür.
- Bası bulguları yönünden belirti olmayan hastalar emzirebilir. Postpartum en az 2 ay sonra yapılacak MR görüntülemeye göre laktasyon süresi uzatılabilir veya tedavi başlanabilir.

Kaynaklar

- Shlomo M, Casanueva FF, Hoffman AR, ve ark. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 273–288.
- Newey PJ, Gorvin CM, Cleland SJ, ve ark. Mutant Prolactin Receptor and Familial Hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2012–2020.
- Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, ve ark. Update in prolactinomas. *Neth J Med* 2010; 68:104–112.
- Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2861–2865.
- Faje A, Chunharojrith P, Nancy J, ve ark. Dopamine Agonists Can Reduce Cystic Prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 3709–3715
- Wakil A, Rigby AS, Clark AL, ve ark. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: R11.
- Lafeber M, Stades AM, Valk GD, ve ark. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 667.
- Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri R, ve ark. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44: 89–97.
- Andersonhn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot –and non ergot-derived dopamine agonists. *Mov Disord.* 2009; 15:24: 129–133. Hipofizastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuz
- Yarman S, Kurtulmus N, Bilge A. Optimal effective doses of cabergoline and bromocriptine and valvular lesions in men with prolactinomas. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012; 33: 340–346.
- Gamble D, Fairly R, Harvey R, ve ark. Screening for valve disease in patients with hyperprolactinemia disorders prescribed cabergoline :a service evaluation and literature review. *Ther Adv Drug Saf.* 2017; 8: 215–229.
- Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, ve ark. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf.* 2018; 41: 19–75.
- Eroukmanoff J, Tejedor I, Potorac I, ve ark. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017; 76: 323–328.
- Colao A, DiSarno A, Cappabianca P, ve ark. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2023–2033.
- Iyer P, Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in 2-patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *Endoct Pract.* 2011;17: e55–58.
- Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Tanrikulu S, ve ark. Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? *Pituitary.* 2016; 19: 303–310.
- Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA. Giants prolactinomas: clinical management and long-term follow-up. *J Neurosurg.* 2002; 97: 229–230.
- Di leva A, Rotonto F, Syro LV, ve ark. Aggressive pituitary adenomas-diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 423–435.
- Raverot G, Burman P, Mc Cormack A, ve ark. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: G1–G24.
- Trouillas J, Burman P, McCormack A, ve ark. Aggressive pituitary tumours and carcinomas: two sides of the same coin? *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(6): C7–C9.
- Valea A, Sandru F, Petca A, ve ark. Aggressive prolactinoma. (Review). *Exp Ther Med.* 2022; 23(1): 74.
- Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, ve ark. Surgery as Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 1:105(3):e32–41.
- Wright K, Chaker L, Pacione D, ve ark. Determinants of Surgical Remission in Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2021 Oct;154: e349–e369.
- Ricci E, Parazzini F, Motta T, ve ark. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002; 16: 791.
- Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, ve ark. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol.* 2010;162: 453–475.
- Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172: R205–213.
- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy? *Minerva Endocrinol.* 2017 Dec 21.
- Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016; 77: 128–134.
- Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, ve ark. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41: 129–141.

1b. Akromegali

Giriş

Çoğunlukla (>%95) hipofiz bezinin somatotrof hücrelerinden çıkan bir adenomdan aşırı GH salınımının neden olduğu kronik bir hastalıktır. Olguların %5'inde ise, hipotalamik veya nöroendokrin tümörlerden aşırı GHRH sekresyonu, somatotrof hiperplazisine ve akromegali gelişimine neden olur. Ektopik GH sekresyonu yapan tümörlere bağlı akromegali ise çok nadir görülür.

Akromegali ortalama tanı yaşı 40–47 olmakla birlikte erkekler, kadınlardan median 4,5 yaş daha erken olarak hastalığa yakalanmaktadır, prevalansı milyonda 28–137, insidansı ise 2–11 olgu/yıl olarak bildirilmektedir. On dokuz yaşından önce tanı alan hasta oranı %2.5–22'dir. Hastalık semptomlarının başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 5 yıldır, bu sürenin 15 yıla kadar da uzayabileceği bilinmektedir. Akromegali nadiren MEN1, MEN4, McCune Albright sendromu, Carney kompleksi ve ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA) gibi, genetik hastalıklar ile birlikte veya X-linked akroegantizm olarak da görülebilir.

Akromegali, GH aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun baskısına bağlı kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2–4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Random GH düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda, akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal popülasyonun oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir. IGF-1 değerlerinin de normale indirilmesi, mortalite riskini azaltmaktadır.

Toplum araştırmaları, akromegalik hastalarda en sık görülen bulgunun akrall büyüme (%78–85) ve yüzde kabalaşma (%70) olduğunu göstermiştir. Baş ağrısı, makroglossi, terleme artışı, artralji, ciltte kalınlaşma, horlama, yorgunluk ve karpal tünel sendromu sık görülen diğer bulgulardır.

Tanı sırasında hastalarda %48 hipertansiyon, %10 kalp yetmezliği ile %8 koroner arter hastalığı tespit edilmektedir. İleri yaştaki hastalarda sol ventrikül hipertrofisi daha sık görülmektedir. Hipertansiyonun nedeni volem yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerdir. Başlangıçtaki hiperkinetik kardiyak sendrom tedavisiz kalan hastalarda aşırı kalp yetmezliğine ilerler. Tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Hastalarda görülen hipertansiyon ile diabetes mellitus, koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus GH yüksekliğine bağlı oluşan insülin direnci, periferik glukoz kullanımının azalması, glukoneogenezisin artması ve lipoliz sonucunda gelişmektedir. İleri yaş tek başına, diyabetes mellitus, hipertansiyon, uyku apnesi ve kanser riskini artıran bir faktördür.

Hastaların %20–80'inde görülen uyku apne sendromu, hipoventilasyon ve hipoksemi ile birlikte seyretmektedir. Akromegalide sinovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Aktif hastalık varlığında vertebra kırığı riski artmıştır. Nodüler guatr gelişimi akromegalik hastalarda artmıştır ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Hasta serilerinde tiroid kanser görülme sıklığı %1.2–10.6 arasında değişmektedir. Normal popülasyona göre tiroid kanser riskinin akromegalide arttığını ve aksine aynı olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Artış olmuş ise, klinik önemi olmadığını gösteren iki yayın vardır.

Ayrıca hastalarda hiperplastik kolon adenomları, kolorektal polip ve kolon kanser sıklığının sırasıyla 2.5, 3.5 ve 4.0 kat kadar arttığı gösterilmiştir. Akromegali tedavisiz kaldığında yaşam kalitesi (QoL) üzerinde olumsuz etkiler yapmakta aynı zamanda nörokognitif ve nöropsikiyatrik bozukluklara da yol açmaktadır.

Tanı sırasında makroadenomlu akromegalik hastaların yaklaşık 3/4'ünde değişik derecelerde hipopituitarizm klinik bulguları tespit edilmektedir.

Tanı

Tipik akral özellikleri bulunan bireylerde biyokimyasal tanı için IGF-1 düzeylerinin ölçülmesi gerekir. Tipik klinik bulguları olmayan, ancak tip 2 diabetes mellitus, uyku apnesi, hipertansiyon, artrit, hiperhidrozis ve karpal tünel sendromu gibi akromegaliye eşlik eden klinik durumların birkaçının bulunduğu hastalarda da IGF-1'in ölçülmesi önerilmektedir. Yarıömürü 15 saat olan IGF-1'in serum düzeyleri oldukça stabildir ve GH sekresyonunun markırı olarak kabul edilir. Normal bir IGF-1 düzeyi ile akromegali tanısı dışlanabilir.

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal değerlendirme sonucunda konulmalıdır. Random GH ölçümü akromegalinin tanısında anlamlı değildir. Akromegali tanısında serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi akromegali tanısı için standart olarak kabul edilmektedir. Bu test, 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ile glukoz ve GH değerlerinin 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Test öncesinde; antidiyabetik ve/veya SSRL tedavisi test sonuçlarını etkiler. OGTT sırasında, serum GH düzeyi $<0,4 \mu\text{g/L}$ olması ile akromegali tanısı dışlanır. OGTT sırasındaki GH düzeyleri, hastanın yaşı, cinsi, BKİ, kadınsa estrogen durumundan etkilenir. Diabetes mellitus tanısı olan akromegalik hastalarda OGTT ile GH yanıtına bakılması uygun değildir. Bu hastalarda yüksek kan şekeri ile eş zamanlı GH düzeyi tanı için değerlidir.

Akromegali dışında puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve anoreksia nervosa'da GH supresyonu sağlanamaz. IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri akromegalide yüksek olmakla birlikte tanısız değeri yoktur.

Klinik bulgular ile birlikte GH ve IGF-1 değerleri akromegaliyi desteklediğinde MR ile hipofiz görüntülemesi yapılarak adenomun lokalizasyonu, boyutu ve invazyon derecesi tespit edilir. Mikroadenomların görüntülenmesinde dinamik MR yapılması gerekir. Optik kiazmaya dayanan adenom varlığında görme alanı değerlendirilmelidir.

Tedavi

Akromegalinin değişken doğası nedeniyle, tüm hastalar için bireyselleştirilmiş bir tedavi planlaması gereklidir. İdeal olan, olgunun hep aynı merkezden (gelişmiş, donanımlı, güncel, multidisipliner) tedavi edilmesi ve izlenmesidir. Tedavinin hedefi, GH $<1 \mu\text{g/L}$ ve IGF-1 düzeyinin yaşa ve cinse göre olmak üzere normalin üst sınırının 1.2-1.3 kat altında tutularak morbidite ve mortalite riskinin azaltılmasıdır. GH ve IGF-1 ölçümlerinden kaynaklanan farklılıklar göz önüne alındığında, takip süresince ölçümlerin aynı metod, aynı kitler ile yapılması uygundur.

Akromegali'de tedavi hedefleri:

1. IGF-1 düzeylerinin hep aynı uygun yöntemlerle ölçülmesi, yaşa ve cinsine göre olan değerinin normalin üst sınırının en fazla 1.2-1.3 katı kadar olması
2. Açlıkta GH <1µg/L olması
3. Hipofiz adenomunun ve kitle etkisinin ortadan kaldırılması, azaltılması veya kontrol altına alınması
4. Hipofizi çevreleyen sinirlerin ve parasellar vasküler yapıların korunması
5. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenom basısına bağlı endokrin yetersizlikler varsa düzeltilmesi
6. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi, artrit ve kanser gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
7. Hipofiz adenomunun nüks riskinin azaltılması veya ortadan kaldırılması

Cerrahi tedavi

Akromegalide ilk tedavi seçeneği adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve uyku apnesi gibi anestezi riski taşıyan hastalarda cerrahi tedavi öncesi medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin 3–6 aylık sürede uygulanmasını takiben, anestezi ve cerrahi riskleri azalan hastalara cerrahi girişim yapılabilir.

Adenomun boyutu, tanı sırasındaki serum GH değerleri ve ehil cerrah tarafından opere edilmesi, cerrahi remisyonu belirleyen en önemli kriterlerdir. Kısa ve uzun dönem remisyon oranları, nüks ve komplikasyonlar açısından endoskopik ve mikroskobik cerrahi yaklaşım arasında bir fark yoktur. Başarılı sonuçların elde edilmesinde başlıca belirleyici, hipofiz cerrahı ve ekibinin tecrübesidir. İlk operasyonun başarısı ve reoperasyonların minimal düzeye indirilmesi amacıyla, hastaların deneyimli cerrahların bulunduğu referans merkezlerine yönlendirilmesi uygundur. Bu merkezlerde endokrinoloji ve beyin cerrahisi lider ekip, nöroradyoloji, nöropatoloji (moleküler tanı), radyasyon onkolojisi, nöroonkoloji, nörooftalmoloji ve özel klinik hemşireliği destek ekip olarak yer almalıdır. Aynı zamanda deneyimli bir cerrahın mikro ve makroadenomlar için cerrahi girişim sayısı tartışmalı olmakla birlikte yılda en az 50 olarak bildirilmektedir.

Başarılı adenom rezeksiyonunu takiben klinik düzelme günler içinde başlar. Postoperatif değerlendirme için en uygun zaman cerrahi sonrası 3. ay olarak kabul edilir. Ancak serum IGF-1 düzeylerinin stabilizeşmesinin postoperatif 12. aya kadar devam edebileceği de unutulmamalıdır. Hastaların postoperatif dönemde klinik bulguların ve metabolik parametrelerin düzelmesi açısından değerlendirilmesi gerekir. Serum GH <0,4 µg/L olması "cerrahi remisyon" olarak kabul edilir. GH değerinin <1 µg/L olması ise hastalığın "kontrol" altına alındığının ve mortalite riskinin azaldığının göstergesidir. Rezidü tümörün ve cerrahi bölgenin değerlendirilmesi amacıyla cerrahi girişimden en erken üç ay sonra hipofiz MR görüntüleme yapılmalıdır. Preoperatif dönemde görme alanı defekti olan hastalarda, cerrahi girişim sonrasında görme alanının tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Cerrahi tedavi ile biyokimyasal kür mikroadenomlu hastalarda %80–85, makroadenomlularda ise %50–65 oranında sağlanabilmektedir. Kavernöz sinüs invazyonu gösteren adenomların tamamen çıkarılması mümkün olmadığından genellikle kür oranları beş yıl içinde %2–8 dolaylıdır. Cerrahi sonrasında hastaların yaklaşık üçte birinde OGTT'ye düşük GH yanıtı (<1 µg/L) sağlanmasına rağmen IGF-1 değerleri yüksek bulunmaktadır.

Medikal tedavi

Akromegalide somatostatin reseptör ligandları (octreotid, lanreotid, pasireotid), dopamin agonistleri (kabergolin) ve GH reseptör antagonisti (pegvisomant) medikal tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Ülkemizde akromegali tedavisinde henüz pasireotid için kullanım ruhsatı bulunmamaktadır.

Somatostatin reseptör ligandları (SRL)

Cerrahi tedavi sonrasında GH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden hastalarda tedaviye SRL (Somatostatin analogları) eklenmelidir. Uzun etkili SRL olan octreotide LAR ve lanreotide Autogel'in etkileri benzerdir. Başlangıç tedavi dozları octreotide LAR için ayda 20mg, lanreotide Autogel için ise 90 mg olarak önerilmektedir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için GH ve IGF-1 ölçümleri, 3–6 aylık tedaviyi takiben, bir sonraki enjeksiyondan hemen önce yapılmalıdır. Tedavi sırasında OGTT ile GH supresyonunun değerlendirilmesi önerilmez.

İlk geliştirilen SRL olan octreotid ve lanreotid sst2'ye güçlü, sst3 ve sst5'e ise daha zayıf olarak bağlanır ve büyüme hormon sekresyonunu doğal somatostatine göre 45 kat daha fazla oranda inhibe eder. Akromegali hastalarında SRL tedavisi ile farklı klinik çalışmalarda farklı başarı oranları elde edilmiştir. Lanreotid Autogel'in 60, 90 ve 120mg dozlarının uygulanması ile GH yanıtı hastaların yaklaşık %40–85'inde, IGF-1 yanıtı ise %40–80'inde sağlanmaktadır. Octreotid LAR'da bu değerler GH için %35–75, IGF-1 için ise %40–85 dolaylarındadır. Adenom boyutlarında oluşan azalma her iki SRL için benzerdir, octreotide LAR kullanan hastaların %66'sında, lanreotid Autogel uygulanan hastaların ise %63'ünde görülmüştür.

SRL tedavisine yanıtın klinik belirleyicileri; hastanın yaşı ve cinsiyeti, başlangıçtaki GH ve IGF-1 değerleri, adenomun boyutu, MR görüntüleme özellikleri ve adenomun histopatolojik yapısıdır. Yoğun granüllü adenomlar, seyrek granüllülere göre SRL tedavisine daha iyi yanıt verirler. MR görüntülemeye, T2-ağırlıklı kesitlerde hipointensitenin varlığı, SRL tedavi yanıtının daha iyi olacağını göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Primer tedavi olarak bir SRL kullanımı, kiazmal kompresyonu olmayan ve cerrahi kür şansı çok düşük olan, belirgin kavernoöz sinüs invazyonlu hastalarda önerilmektedir. Cerrahi tedavi istemeyen hastalara ve deneyimli cerrahın bulunamadığı durumlarda da primer tedavi olarak SRL'ler kullanılabilir.

SRL ile akromegalik hastaların parestezi, yumuşak doku şişliği, baş ağrısı ve uyku apne sendromu gibi klinik bulgularında gerileme olur. Bunun yanı sıra kan basıncında, sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve egzersiz kapasitesinde de düzelmeye gösterilmiştir.

Akromegalik hastalarda SRL tedavisi ile geçici karın ağrıları, gaz, bulantı ve malabsorptif diyare gibi yan etkiler gözlenebilir. Bazı hastalarda enjeksiyon bölgesinde ağrı ve cilt irritasyonu gelişebilir. Daha nadiren saç dökülmesi ve alopesia bildirilmiştir. SRL klinik olarak önemli olabilecek şekilde safra çamuru ve safra taşı oluşumuna neden olabilir. Özellikle klinik belirti ve bulguları olan hastaların abdominal USG ile değerlendirilmeleri gerekir.

Pegvisomant

GH reseptörünün GH ile bağlanmasını engelleyen, GH reseptör antagonisti pegvisomant, GH'nun etkisini direkt olarak önlemekte ve IGF-1 düzeylerini azaltmaktadır. Pegvisomantın, sc olarak 10, 15 veya 20 mg'lık günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir, ancak günde bir veya haftalık olarak da uygulanabilir. Pegvisomant kullanan akromegalik hastaların %63'ünde IGF-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. IGF-1 düzeylerinin takibi ile tedavinin etkinliği değerlendirilir. Pegvisomantın glikemik kontrol üzerindeki olumlu etkileri bulunmaktadır.

Pegvisomant kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ilk altı ay boyunca her ay, daha sonra ise her altı ayda bir kontrol edilmelidir. Transaminaz değerleri 3 kat ve üzerinde artan hastalarda tedavinin kesilmesi gerekir. Pegvisomant tedavisi ile akromegalik hastaların %6,8'inde tümör büyümesi olabileceği için, rezidü tümörü olan ve radyoterapi uygulanmamış olanlarda hipofiz MR ile adenom boyut takibi yapılmalıdır. Pegvisomant enjeksiyon bölgelerinde cilt reaksiyonları ve lipohipertrofi/lipoatrofi gelişebilir. Günlük enjeksiyonlar şeklinde kullanılması, adenom boyutunu küçültmemesi ve maliyeti kullanımını kısıtlayıcı etkenler olabilir.

Kabergolin

Kabergolin antisekretuar ve antitümöral etkilerini dopamin reseptörü tip 2'ye bağlanarak gösterir. Akromegali tedavisinde etkisi oldukça sınırlıdır. Çoğunlukla SRL veya pegvisomant ile birlikte kombine uygulanmakta, nadiren de monoterapi kullanılmaktadır. Kabergolin, akromegali ile birlikte hiperprolaktinemi olan hastalarda daha etkilidir. Gastrointestinal sorunlar, nasal konjesyon, yorgunluk, başdönmesi ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. Kabergolin kullanımına bağlı kalp kapak hastalıklarının haftada 2 mg'dan düşük dozlarda görülmesi beklenmemektedir. Bu açıdan düzenli EKO takipleri önerilmemektedir. Kabergolinin nadiren dürtü kontrol bozukluklarına yol açtığı bilindiğinden hastaların bu açıdan yakın takibi gerekir.

Radyoterapi

Yeterli cerrahi tedavi sonrasında GH hipersekresyonu devam eden hastalarda, medikal tedaviye rağmen hastalık kontrol altına alınamadığında adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulanır. Radyoterapi agresif adenomu olan hastalarda da tedavi seçeneğidir. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10–20 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife, proton beam ve Linac gibi sistemler kullanılarak daha yüksek dozda radyasyon, lokal olarak rezidü adenom üzerine uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerin kullanılması için rezidü adenom dokusu ile optik sinir veya kiazma arasında 5 mm'den daha fazla mesafe olması gerekir. Radyoterapi sonrasında 5–10 yıl içerisinde hastaların %50'sinden fazlasında hipopituitarizm gelişir ve prevalansı zamanla artar. Radyoterapi sonrasında daha nadir olarak kranial sinir hasarı, sekonder beyin tümörleri, radyasyon nekrozu ve kognitif fonksiyonlarda azalma gelişebilir. Ayrıca konvansiyonel radyoterapi sonrası akromegali hastalarında serebrovasküler hastalık riski de artmaktadır. Radyoterapi alan hastaların yaşam boyu hipofiz fonksiyonlarının, hipopituitarizm gelişimi açısından yakın takibi gerekir.

Takip

Tüm akromegali hastaları diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apnesi, nodüler guatr ve kolon polipleri ile olası kanserler açısından takip edilmelidir.

Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan akromegalik hastalarda, kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü için standart beslenme tedavileri ve tıbbi tedaviler kullanılmalıdır. Kardiyak performansı biyokimyasal remisyon sonrasında düzelmeyen akromegalik hastalara rutin ekokardiyografi yapılmalıdır. Kolorektal kanser ve kolon poliplerin gelişim riski arttığı için akromegalik hastaların tanı aldıkları sırada veya 40 yaşından itibaren düzenli olarak kolonoskopi ile takip edilmeleri gerekir. Kolonoskopi sıklığı, ilk kolonoskopideki bulgulara ve akromegali aktivitesine bağlı olarak değişir. İlk taramada adenomatöz polip tespit edilen veya serum IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden hastalara üç yılda bir tarama önerilmelidir. İlk kolonoskopisi normal olan, hiperplastik polipi bulunan veya normal GH ve IGF-1 düzeyleri olan hastalara ise her beş yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.

Akromegalik hastalarda tiroid kanser görülme riski tartışmalıdır; muayenede tiroid nodülü bulunan olgular USG takipleri ve gerektiğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yapılması gerekir. Kadın hastalarda meme kanserine yönelik olarak düzenli mamografi takipleri yaptırılmalıdır.

Akromegali ve Gebelik

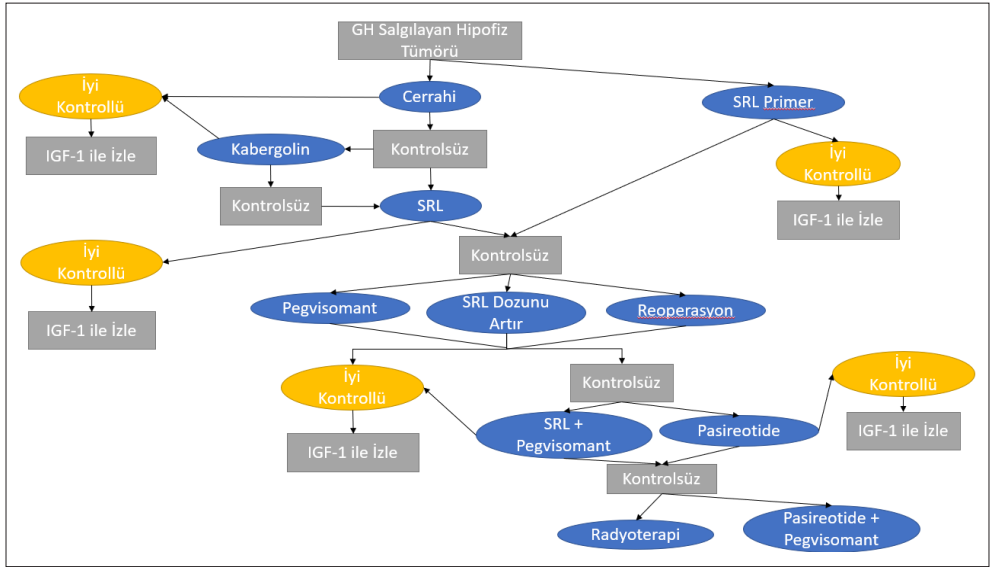
Büyüme hormonu aksındaki değişiklikler gebelikte akromegalinin seyrine de yansır. İlk trimesterde östrojenin GH karşıtı etkisiyle IGF-1 de azalma ve akromegali semptomlarında hafifleme görülebilen ikinci trimesterden itibaren IGF-1 tekrar artar.

Gebelikte GH salgılayan adenomun büyüme riski %5–10 civarındadır. Büyümede gebelik öncesi alınmakta olan medikal tedavinin kesilmesi, fizyolojik hipofiz büyümesiyle bası bulgularının ortaya çıkması veya apopleksi gelişimi söz konusu olabilir. En sık ortaya çıkan belirti baş ağrısı olup ilaç kesilmesiyle ilişkilidir. Baş ağrısı genellikle tedavi öncesi de var olan ve SRL tedavisine yanıt veren şekildedir. Genellikle tümör büyümesi ve hormonal kontrolle ilişkisizdir. Literatürdeki seriler tümör büyüme riskinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Kiazmaya yakın tümörlerde, gebelikte tanı alan vakalarda ve kontrolsüz akromegalide görme bozukluğu riski artmaktadır. Gestasyonel diabetes mellitus, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ve bunlara bağlı makrozomi, mikrozomi ve erken doğum görülebilir. Diyabet ve hipertansiyon gelişiminin gebelik öncesi IGF-1 düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Akromegalik gebede dopamin agonisti kullanımı prolaktinomadaki sonuçlara dayanarak güvenli görünmektedir. SRL plasentayı geçer ve fetoplasental dolaşımda bozulma ve buna bağlı mikrozomiye neden olabilir. Pegvisomantın plasental geçişi minimaldir ve deneyimler olgu sunumlarıyla sınırlıdır. Gebe kalma girişiminden yaklaşık 2 ay önce uzun etkili SRL formülasyonlarının ve pegvisomantın kesilmesi önerilmektedir. Ancak Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından son yayınlanan kılavuzda uzun etkili SRL analoglarının kullanımına gebeliğin doğrulanmasına kadar devam edilebileceği belirtilmektedir. Akromegali kardiyovasküler mortaliteyi artıran bir durum olsa da gebelik süresince tedavinin kesilmesinin hastanın uzun dönem prognozunda sorun oluşturmayacağı düşünülmektedir.

Fertilite istemi olan akromegalik bir hastada önce akromegali tedavi edilmelidir. Plansız gebelik veya medikal tedaviyle gebelik olursa ilaçlar kesilip izlenmelidir. Bası bulguları ortaya çıkarsa tedavi düşünülmelidir. Gebelik sırasında akromegaliden şüphelenilecek olursa bası bulgusu yoksa

tanı testlerinin kesinliğinin düşük oluşundan ötürü doğumdan sonra tanılacak testler yapılmalıdır. Bası varsa IGF-1, GH ritmi, standardize olmamasına karşın oral glikoz tolerans testine GH yanıtına bakılabilir. Tedavide dopamin agonistleri laktotrof hiperplazisini azalttıklarından ilk aşamada kullanılabilecek ilaçlardır. SRL semptomları rahatlatmak için veya basıyı engellemek için kullanılabilsede etkisi geç ortaya çıktığından ilk aşamada daha az tercih edilmelidir. Medikal tedaviye yanıtız vakalarda veya apopleksi durumunda cerrahi tedavi ikinci trimesterde düşünülebilir. Bası bulguları veya agresif tümörü olmayan hastalarda laktasyona izin verilir. Ancak doğumdan hemen sonra hastalık aktivitesinde artışın sık görüldüğü ve erken dönemde tedaviye başlamanın gerekebileceği unutulmamalıdır.



Şekil 1.1. Akromegalinin multidisipliner tedavisinin yol haritası. Endocr Metab Disord. 2021

Kaynaklar

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, ve ark. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 2017; 20: 4–9
2. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, ve ark. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2017; 20: 22–32.
3. Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. Pituitary. 2017; 20: 70–75.
4. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, ve ark. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. Pituitary. 2010; 13: 242–248.
5. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. Pituitary. 2014; 17: 299–306.
6. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, ve ark. Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. Pituitary. 2017; 20: 489–498.
7. Anik I, Cabuk B, Gokbel A, ve ark. Endoscopic Transsphenoidal Approach for Acromegaly with Remission Rates in 401 Patients: 2010 Consensus Criteria. World Neurosurg. 2017; 108: 278–290.
8. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, ve ark. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. Pituitary. 2017; 20: 100–108.
9. Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. Pituitary. 2017; 20: 116–120.

10. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, ve ark. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010; 59: 666–689.
11. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly–2011 update. *Endocr Pract*. 2011; 17Suppl 4: 1–44
12. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, ve ark. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3933–3951
13. Bollerslev J, Hack A, Olareanu NC: Individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181: 1-15
14. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, ve ark. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21(4): 667-678.
15. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177: R1–R12.
16. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, ve ark. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(3):G1-G33.

1c. Cushing Hastalığı

Giriş

Cushing Sendromu (CS) vücudun herhangi bir nedenle aşırı glukokortikoide maruz kalması ve bunun sonucunda ortaya çıkan klinik tablodur. Her yaş grubunda ortaya çıkabilir genel olarak kadınlarda erkeklerden (4:1) daha sıktır. Dışarıdan sentetik glukokortikoid kullanımı bu tablonun en sık nedenidir ve “ekzojen CS” ve/veya (iyatrojenik) olarak adlandırılır. Ekzojen CS dışlandıktan sonra CS’nin yetişkinlerdeki en sık nedeni ise Cushing Hastalığı’dır (CH).

CH genel olarak hipofizer mikroadenomların neden olduğu (%90-95) otonom ACTH salınımına bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Ülkemizde yeterli veri olmamakla birlikte dünya genelinde insidansının milyonda 2-3 olduğu düşünülmektedir.

CS genel olarak ACTH bağımlı ve ACTH bağımsız CS olarak iki gruba ayrılarak incelenir. ACTH bağımlı CS tüm endojen CS’lerin %80-85’lik kısmını oluşturmakta olup aşağıdaki tablodan da anlaşılacağı gibi bu oranın en büyük nedeni %75-80 ile CH’dir.

Tablo 1.5. Endojen Cushing Sendromu’nun etiyolojik sınıflandırılması

A. ACTH-bağımlı Cushing Sendromu (%80-85)

- Cushing hastalığı (%65-70)
- Ektopik ACTH
- Ektopik CRH

B. ACTH-bağımsız Cushing Sendromu (%15-20)

- Adrenal adenom
- Adrenal hiperplazi
 - *Makronodüler hiperplazi* (multipl nodül ve çap >1cm)
 - Bilateral makroadenomatöz hiperplazi (BMAH)
 - Çocuklukta bilateral makroadenomatöz hiperplazi (c-BMAH)
 - ACTH-Bağımsız makronodüler adrenokortikal hiperplazi (diffüz makronodüler adrenokortikal hastalık) (MMAD) (AIMAH/MMAD)
 - *Mikronodüler hiperplazi* (multipl nodül ve çap <1cm)
 - İzole primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (i-PPNAD)
 - Carney komplekse eşlik eden primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (c-PPNAD)
 - İzole mikronodüler adrenokortikal hastalık (i-MAD)
- Adrenal karsinom

Klinik Özellikler

CS’nin belirti ve bulguları oldukça geniş bir spektrum oluşturmaktadır ve ortaya çıkışı değişkenlik arz eder. Klinik tablo yaş, cinsiyet, hastalığın şiddeti ve süresinden etkilenir. Örneğin glukokortikoid üretiminin çok fazla olduğu Ektopik ACTH Sendromu gibi durumlarda klinik ve biyokimyasal bulgular ağır iken, hafif hiperkortizolemi ile seyreden Subklinik CS’li rastlantısal adrenal adenomlarda bulgular silik olabilir. Tablo 1.6’da tüm CS’de görülebilen belirti ve bulgular verilmiştir.

Tablo 1.6. Cushing Sendromu'nun Semptom – Bulguları ve Görülme Sıklıkları

Semptomlar	%
Kilo artışı	91
Adet düzensizliği	84
Hirsutizm	81
Psikiyatrik belirtiler	62
Sırt ağrısı	43
Kas güçsüzlüğü	29
Kırıklar	19
Saçlarda dökülme	13
Bulgular	%
Obezite (özellikle santral obezite)	97
Pletora	94
Yüzde yuvarlaklaşma (aydede yüz görünümü)	88
Hipertansiyon	74
Kolay morarma, ekimoz	62
Pembe - mor renkli çatlaklar (verjetür)	56
Bilek ödemi	50
Diabetes mellitus veya glukoz intoleransı	50
Osteoporoz	50
Böbrek taşı	15
Ciltte koyulaşma	4

Ciltte koyulaşma ACTH-bağımlı (özellikle ektopik) CS'lerde rastlanılan bir klinik bulgudur. Bunun yanı sıra görülebilen diğer belirti ve bulgular arasında ensede yağ birikimi (buffalo hörgücü), poliüri, polidipsi, libidoda azalma, akneiform lezyonlar, supraklavikular ve bukkal çukurlarda dolgunlaşma, bilateral ekzoftalmik görünüm, sık tekrarlayan dermatofitozlar, akantozis nigrikans, verjetürler ve laboratuvar olarak hiperglisemi, hiperlipidemi ile hipokalemi yer almaktadır. Tablonun ağır olabildiği Ektopik ACTH durumunda hipokaleminin daha sık gözlendiği ve primer malignitenin (akciğer karsinomu gibi) davranışına bağlı olarak hastaların obez değil kaşektik olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kimlerde Cushing Sendromu'ndan şüphelenilmelidir?

Kilo alımı, kas güçsüzlüğü, hipertansiyon, adet düzensizlikleri, ciltte kolay morarma, yüzde kızarıklık vb. semptomlar CS'de sık görulse bile özgüllükleri düşüktür ve psödo-CS'ye neden olabilen birçok başka hastalıkta da görülebilir. Ancak yine de CS denildiğinde akla gelen genel hastalık görüntüsü "aydede yüz, pletora, hirsutizm ve santral obezite" şeklindedir.

Nadir görülen bir hastalık olduğundan CS için rutin tarama önerilmemektedir. Ancak bazı durumlarda CS'den şüphelenilmeli ve hastalık aşkar hale gelmeden bu açıdan hastalar değerlendirilmelidir.

Tablo 1.7. Kimler CS için taranmalıdır?

▪ CS'ye özgü tipik klinik bulguları olan hastalar (santral obezite, stria, ciltte atrofi ve kolay ekimoz oluşumu, proksimal kas güçsüzlüğü vb)
▪ Raslantısal adrenal lezyonu olanlar
▪ Travmasız kırık, açıklanamayan osteoporoz ve/veya kontrolsüz diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar
▪ Boy uzaması geri kalan ve kilo alan çocuklar

Tablo 1.8. Psödo-CS'ye neden olabilen durumlar

▪ Gebelik
▪ Kronik alkolizm
▪ Morbid obezite
▪ Kontrolsüz diyabet
▪ Depresyon, yoğun stres durumları

Tablo 1.9. Fizyolojik hiperkortizolizme neden olabilen durumlar

Malnutriyon, anoreksiya nervoza
Yoğun fiziksel egzersiz
Yüksek CBG düzeyleri, OKS kullanımı
Glukokortikoid direnci
Hipotalamik amonore

Tanı

Tüm dahili hastalıklarda olduğu gibi tanı için öncelikle hastalıktan şüphelenmek ve hastanın tam bir fizik muayene ile değerlendirilmesi şarttır. Semptom ve bulguları olan hastalarda öncelikle ekzojen glukokortikoid kullanımı dışlanmalı, bundan sonra hastalarda tanıya yönelik testlere geçilmelidir.

ACTH ve kortizol diurnal ritm gösteren hormonlar olup bazal seviyelerinin ölçümü tanısız açıdan özgüllük ve duyarlılığa sahip değildir. Ayrıca fiziksel ve psikolojik stres durumlarında da düzeyleri artmaktadır. Dolayısıyla spot plazma ACTH/Kortizol ölçümü tanı için önerilmemektedir. Bu arada bazı özel durumlarda plazma kortizol seviyelerinde değişiklik olabileceği de akla getirilmelidir. Kortizol serumda %90 oranında kortizol bağlayıcı globulin (CBG) ve biraz da albümine bağlı olarak bulunmakta, çok az bir kısmı serbest halde dolaşmaktadır. Bu nedenle serum protein düzeylerini etkileyen durumlarda plazma kortizol seviyeleri de yalancı olarak yüksek ya da düşük bulunabilir. Östrojen içeren doğum kontrol haplarının kullanımı ve gebelik bu durumlara en güzel örneklerdir. Oral kontraseptif kullanan hastaların plazma kortizol ölçümleri, ancak bu ilaçların en az 6 hafta önceden kesilmesi durumunda sağlıklı sonuç verecektir. Karbamazepin, fenofibrat, rifampisin ve bazı sentetik steroidler ise Deksa-metazon supresyon testlerinin (DST) yanlış yorumlanmasına neden olabilir.

Tanı testleri negatif olan ancak CS varlığından şüphelenilen hastaların 6 ay sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Tanı testlerinden birinde pozitiflik olması durumunda başka bir yöntemle bu durum doğrulanmalıdır. Görüntüleme testleri biyokimyasal olarak hiperkortizolemi gösterilmeden yapılmamalıdır (adrenal ve hipofizer insidentolamalar nedeniyle).

Tablo 1.10. Cushing sendromu tanı ve ayırıcı tanı testleri

Tanı- Hastada Cushing Sendromu var mı?
- Serum kortizol diurnal ritmi - Gece yarısı tükürük kortizolu 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi - Düşük doz deksametazon baskılama testi
Ayırıcı Tanı- Hastadaki Cushing Sendromu'nun sebebi nedir?
- Plazma ACTH düzeyi - Yüksek doz deksametazon baskılama testi - CRH testi - Hipofiz MRG - Inferior petrozal sinus örnekleme

Tanısal Testler

1. Gece tükürük kortizol ölçümü:

Hastalar için tükürük kortizol tayini kolay, stres oluşturmeyen, girişim gerektirmeyen ve evde toplanabildiği için hastane yatışı gerektirmeyen bir testtir. Serum kortizolu ile iyi korelasyon gösteren basit bir yöntemdir. Gece yarısını beklemeden hastanın yatma zamanından hemen önce bakmak daha uygundur. Tükürükte bağlayıcı globulinler olmadığından CBG düzeyinden etkilenebilir. Gece tükürük kortizol değeri 4 nmol/L (Elisa, LC-MS yöntemleri ile) üzerinde ise CS tanısını % 92-100 duyarlılık ve % 93-100 özgüllük ile koydurabilmektedir. LC-MS yönteminin özgüllüğü yüksek olup daha sık kullanılan immunoassay yönteminde hassasiyeti yüksektir. Genelde üç ayrı günde üç ayrı örnek toplanması önerilmektedir. Ve en az iki ölçüm yapılması önerilmektedir. Ağız içi yaralardan ve tütün kullanımından etkilenebilmektedir. Vardiya çalışanlar için uygun bir test değildir.

2. Deksa metazon supresyon testi (DST):

-Overnight 1mg DST: Tarama amaçlı yapılır. Ayaktan hastalara da yapılabilmesi bir avantaj sağlar. 1 mg deksametazon gece 23.00-24.00 saatleri arasında oral yoldan alınır. Ertesi sabah saat 08.00-09.00 saatleri arasında plazma kortizolu ölçülür. Normal değer <1.8µg/dL (50nmol/L) olmalıdır. Test baskılı ise CS olasılığını kuvvetle dışlar. Daha yüksek eşik değerlerde hassasiyeti azalır. Adrenal insidentalomalı vakalarda <1.8 µg/dL CS'yi ekarte ettirirken >5 µg/dL aşıkarak CS'yi gösterebilir.

-İki günlük 2 mg DST: İki gün boyunca 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon oral yolla verilir (günlük total doz 2 mg, oral emilimin bozuk olduğunun düşünüldüğü durumlarda i.v. uygulama yapılabilir). Son dozdan 6 saat sonra plazma kortizolu ölçülür. Doğrulama testi olarak kullanılır.

Sitokrom p-450 üzerine etkili barbitürat, aminoglutetimid, fenitoin, rifampin gibi ilaçların kullanımı, CBG düzeylerini artıran östrojen kullanımı, kronik aktif hepatit, gebelik ve deksametazonun malabsorbsiyonuna ya da hızlı transitine yol açabilecek Çölyak hastalığı ya da kronik diyare yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Yanlış negatiflik ise çok daha az olup deksametazon metabolizmasını inhibe eden fluoksetin, diltiazem gibi ilaçların kullanımı ya da CBG düzeylerini azaltan nefrotik sendrom durumunda ortaya çıkabilir.

3. İdrar serbest kortizol ölçümü (UFC):

24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımının doğrudan ölçülmesidir. En az 2-3 kez ölçüm önerilmektedir. Gün boyu salgılanan kortizol düzeyini yansıtır, serbest kortizol tayini yapıldığı için CBG düzeylerinden etkilenmez. İdrarın uygun toplandığını anlamak için beraberinde idrar kreatinin tayini de yapılmalıdır. Geçerli yöntem 'High Performance Liquid Chromotography' (HPLC) olmasına karşın birçok merkezde 'Immunoradiometric Assay' (IRMA) yöntemi ile ölçüm kullanılmaktadır. Testin duyarlılığı %89'dur. GFR <60 ml/dk olan bireylerde yalancı negatiflik olabilir; sıklık CS'de normal sonuçlar elde edilebilir. Beş litrenin üzerinde idrar toplandığında veya egzersiz sonrası toplandığında yalancı pozitiflik oranı artar. Tükürük kortizolü gibi UFC'de de hastanın örneği uygun toplaması son derece önemlidir.

4. Diurnal serum kortizol ölçümü:

CS'de hastalarda kortizolün diurnal değişkenliği bozulur. Normal kişilerde serum kortizol seviyesi günün erken saatlerinde doruk seviyesinde olup gece yarısı en düşük seviyede bulunur. Sabah kortizolü CS olgularında normal olabilir, ancak gece kortizolü artmıştır. Test için hastanın 48 saat önce hastaneye yatırılması önerilmektedir. Uyanık haldeki kanül takılı kişilerde gece yarısı kortizolü >7.5µg/dL ve uyku kortizolü >1.8µg/dL ise CS lehinedir. Bu testin duyarlılığı en az iki kez yapıp benzer sonuç elde edildiği takdirde %88 olarak bildirilmektedir.

5. Psödo-CS'nin dışlanması:

CS, psödo-CS ayrımı için düşük doz DST sonrası CRH kullanılabilir. İki gün 2 mg deksametazon baskılama testinde deksametazonun son dozundan 2 saat sonra 100µg CRH i.v olarak yapılır. CRH yapıldıktan 15 dakika sonra bakılan kortizol değeri >1.4µg/dL ise bu sonuç CH için tanısız kabul edilir. Ayaktan uygulanabilecek bir diğer test de desmopressin testidir. Gece serum kortizol ölçümü de bu konuda yardımcı olabilir.

Tanısız testlerin seçiminde aslında birbirlerine üstünlükleri yoktur. Ancak teste ulaşılabilmesi, testin doğru yapılması (özellikle ayaktan hastalarda tükürük kortizolü ve UFC gibi) ve hastanın klinik özelliklerine göre tercih yapılabilir. (Tablo 1.11)

Tablo 1.11. Bazı özel gruplarda öncelikli olarak seçilecek tarama testleri

Gebelik; UFC >3-4 kat

Kronik böbrek hastalığı; 1 mg DST

Sıklık CS; Gece yarısı kortizol tayini, 1 mg DST

Adrenal insidentaloma; Gece yarısı tükürük kortizolü, 1 mg DST

Anti-epileptik ilaç ve OKS kullanımı; UFC, gece yarısı kortizol ölçümleri

Ayırıcı Tanı Testleri (nedene yönelik değerlendirme):

1. ACTH ölçümü:

Dolaşımdaki peptidazlar tarafından yıkılmasını önlemek için buzda taşınmalı ve hızlı bir şekilde çalışılmalıdır. Sabah 08.00-09.00 arası alınan kanda ölçülen plazma ACTH düzeyi $<5\text{pg/mL}$ ise ACTH-bağımsız CS, $>20\text{pg/mL}$ ise ACTH-bağımlıCS düşünülmelidir; $5-20\text{pg/mL}$ arası değerlerde ise ACTH-bağımlı veya bağımsız CS olabilir ve ek testlere ihtiyaç duyulabilir. Genel olarak CH'de normal sınırlarda veya yüksek ACTH düzeyleri beklenirken ektopik ACTH'de çok daha yüksek düzeyler görülebilir.

2. Hipofiz MR:

ACTH salgılayan adenomlar için tercih edilecek yöntemdir, ancak çoğu lezyon çok küçük olduğu için 1.5T MR sadece %50 mikroadenomu net olarak saptayabilir. Teknik düzeltmeler ya da 3T, 7T MR varsa kullanılabilir. Ancak 3T ve 7T MR, CH ile ilişkisiz lezyonların saptanmasına neden olabilir. PET ile fonksiyonel görüntüleme tek başına ya da MR ile birlikte kullanılması üzerine ise daha fazla çalışma gereklidir. Hipofiz MR'da $>9\text{ mm}$ tümör varsa CH lehine düşünülür, bazı çalışmalar ve uzmanlar ise $>6\text{ mm}$ tümör varlığını yeterli kabul eder.

3. İnferior petrozal sinus örnekleme (IPSS):

ACTH bağımlı CS tanısında CH tanısı için özgüllüğü %100'lere ulaşan testtir. Testin başarısı radyolog bağımlıdır. Femoral venden girilerek inferior petrozal sinüslerin eş zamanlı kateterizasyonu esasına dayanır. Bazal olarak perifer ve her iki petrozal sinüsten ACTH ölçümü için kan alındıktan sonra $100\text{ }\mu\text{g}$ CRH i.v. olarak uygulanır ve yine aynı yerlerden 3., 5., 8., 10. ve 15. dakikalarda eşzamanlı-seri ACTH ölçümleri için kan alınır. Ortalama 5. dakikada CRH'ya yanıt alındığı düşünülür. CRH öncesi santral/perifer oranının >2 , CRH sonrası santral/perifer oranının >3 olması CH için tanı koydurucudur. Test sonucu pozitif olmasına rağmen hipofizde adenom görüntülenemediyse santral sağ/sol oranının >1.4 olması ile lokalizasyon sağlanabilir (%70 oranında lateralizasyon sağlanır). Testin doğruluğunu arttırmak için örneklerden eş zamanlı PRL de çalıştırılabilir.

Kateterizasyona bağlı ciddi nörolojik komplikasyon sıklığı ise $<1\%$ 'dir. CS'de hiperkoagülopati olabileceğinden testin heparin ile yapılması önerilir. Giriş yerlerindeki hematoma sık görülebilir ancak önemsiz komplikasyonlardır. Nadir görülen venöz dönüş anomalilerinde veya daha önce hipofiz cerrahisi geçirmiş hastalarda ise sonuçlar lateralizasyon açısından yanıltıcı olabilir.

Hipofiz MR'da net adenom saptanamadığı durumda, CRH, desmopressin, yüksek doz DST diskordan olduğu durumlarda gerekir.

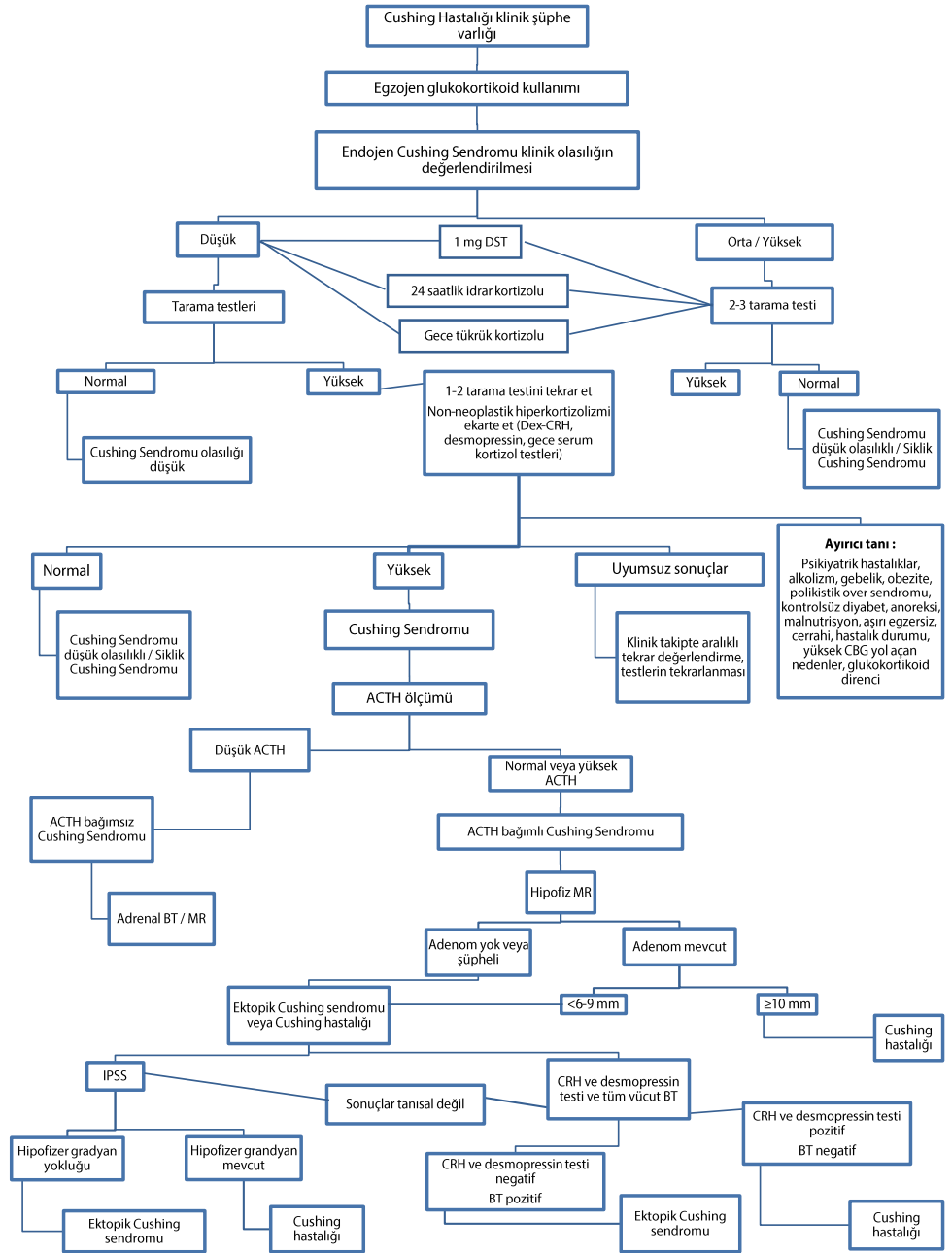
IPSS için $<6\text{ mm}$ adenomlar gereklilik arz ederken $>9\text{ mm}$ de gerek kalmaz. Ancak 6-9 mm arasında kalan lezyonlarda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır.

4. CRH testi/desmopressin testi/yüksek doz DST:

ACTH salgılayan adenomların glukokortikoid, CRH, vazopressin reseptör ekspresyonlarını koruduğu, ektopik ACTH salgılayan tümörlerin ise bu reseptörleri ekprese etmediği varsayımı üzerine yapılan testlerdir. Ancak diskordanslar görülmektedir. **CRH testi:** $100\text{ }\mu\text{g}$ CRH i.v. yapıldıktan sonra 15, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalarda ACTH ve kortizol düzeylerine bakılır. Bu

testte CH'de bazale göre ACTH da $>30-50$, kortizolde >20 artış olması beklenir (vakaların %90'ında). *Desmopressin testi*: 10 µg desmopressini.v. verildikten sonra 10, 20, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda plazma ACTH düzeylerine bakılır. Bazale göre ACTH düzeylerinde >6 pmol/L artış olması CH lehinedir. *Yüksek doz DST*: Gecelik ve klasik 2 günlük test şeklinde uygulanabilir. Gecelik testin yapılışı düşük doz gecelik test ile benzerdir. Genelde uygulanan klasik 2 gün süreli test iki gün boyunca 6 saatte bir 2 mg deksametazon verilerek uygulanır. Üçüncü günün sabahında (08.00-09:00 arası) plazma kortizolü ölçülür. Aynı zamanda bazal ve testin ikinci gününde 24 saatlik idrar da toplanmalıdır. Sabah ölçülen kortizolün bazal değerin %50'sinden düşük olması veya 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımının %50'den fazla azalması ACTH kaynağının hipofiz olduğuna işaret eder. Testin duyarlılığı %77-92, özgüllüğü %57-100 oranındadır.

CRH testi, desmopressin testi ve hipofiz MR negatif olduğu durumda tüm vücut BT'de ektopik odağın görüntülenmesinin de CH'yi ekarte edebileceği ve IPSS'ye noninvaziv bir alternatif olabileceği öne sürülmektedir.



Şekil 1.2. Cushing Sendromu tanısal algoritma

Tedavi

Tedavide birinci basamak hipofizer adenomun deneyimli cerrahlar tarafından multidisipliner olarak çalışan merkezlerde transsfenoidal cerrahi (TSC) ile çıkarılmasıdır (Figür 2). Cerrahi sonrası remisyon oranları %50-94 gibi oldukça geniş bir aralıkta verilmiştir. Bunun nedenleri merkezin deneyiminin yanı sıra, adenomun boyutu, invazyonu, lokalizasyonu, veya görüntülenememesi ile remisyon için kullanılan biyokimyasal kriterlerdir. Remisyon için daha çok kabul edilen görüş cerrahi sonrası ilk haftada bakılan kortizol düzeylerinin $<2\mu\text{g/dL}$ (55 nmol/L) altına inmesi olarak tanımlanır ve bu değerler baz alındığında deneyimli merkezlerde ortalama remisyon oranları mikroadenomlar için %80, makroadenomlar için %60 düzeyindedir. Hipopitüitarizm, kalıcı diyabetes insipidus, rinore, menenjit ve tromboemboli başlıca komplikasyonlardır. Ancak deneyimli merkezlerde bu komplikasyonlar %5'in altındadır ve mortalite de oldukça düşüktür.

Cerrahi sonrası devam eden hiperkortizolizm persistan hastalık olarak adlandırılır. Yüksek ACTH düzeylerine uzun süreli maruziyet sonrası gelişen adrenal hiperplazi, rezidü kortikotrop adenomda geç nekroz ve tümör dışındaki kortikotrop hücrelerin cerrahi strese yanıtı nedeniyle kortizol düzeylerinde geç azalmalar görülebilir. Bu durum gereksiz erken cerrahileri önlemek için önemlidir.

Nüks ise cerrahi sonrası remisyona giren hastalığın tekrarlaması anlamına gelir. 5-10 yıllık takip süresi içerisinde ortalama nüksler mikroadenomlarda %23, makroadenomlarda %33 civarındadır. Nüksü belirleyen faktörler cerrahın deneyimi, tümörün makroadenom olması, kavernöz sinus veya dura invazyonu olan tümörler ile Ki-67 proliferasyon indeksinin $>\%3$ olması veya p53 pozitifliğidir.

Persistan hastalık veya nüks durumunda tedavi seçenekleri,

- Re-operasyon uygulanması
- Radyoterapi
- Bilateral adrenalectomi (nüks veya odak tespit edilemeyen hastalarda)
- Medikal tedavi

Cerrahi Başarısız Cushing Hastalığında Reoperasyon

Kontrendikasyon olmadıkça rezidü tümörün görüldüğü ya da IPSS'de olduğu durumlarda ve özellikle ilk operasyon bir hipofizer merkezde yapılmadıysa reoperasyon ilk tercihtir. Burada önerilen rezidü adenomun çıkarılmasıdır, nadiren hemi-hipofizektomi de yapılabilir ancak total hipofizektomi önerilmemektedir. Cerrahi sonrası ilk 2 ayda yapılan re-operasyonlar erken dönem cerrahi olarak adlandırılırlar ve skar dokusu oluşmaması, cerrahın anatomik detayları daha iyi hatırlaması nedeniyle sıklıkla önerilmektedir. İkinci aydan sonraki cerrahiler geç dönem cerrahi olarak adlandırılır, gecikmiş remisyonlarda gereksiz cerrahiden kaçınmak için tercih edenler vardır. Re-operasyonlarda remisyon oranları ilk cerrahiye oranla düşüktür ve cerrahi komplikasyonlar ise daha sıktır.

Cerrahi Başarısız Cushing Hastalığında Radyoterapi

İnkomplet rezeksiyon sonrası rezidü adenomun görüldüğü ve cerrahi uygulanamayan hastalar ile agresif, invaziv tümörlerde kullanılabilir. Geçmişte kullanılan konvansiyonel radyoterapinin

yerine komşu dokular kısmen korunarak daha yüksek doz radyasyon verilmesini sağlayan stereotaktik radyocerrahiler günümüzde tercih edilen yöntemdir. Ancak uygulanabilmesi için tümörün optik sinirden en az 3mm uzakta olması istenir. Başarı oranları %64 düzeylerindedir ancak %15-36'sında nüksler olabilir. Ayrıca radyoterapinin etkisinin çıkması birkaç yıl süreceği için, bu süreçte medikal tedavi verilmelidir.

Radyoterapinin başlıca yan etkileri hipopitüitarizm, optik nöropati, temporal lob tümörleri ve sekonder beyin tümörleridir. Hipopitüitarizm riski 10 yıllık süreçte konvansiyonel radyoterapi sonrası %76 iken, stereotaktik radyocerrahiler ile %31 düzeylerindedir. Dolayısıyla bu hastalar uzun dönem takip gerektirirler. Bunun yanı sıra radyoterapi etkisinin ne zaman çıkacağı net kestirilemediği için 2-5 yıl kadar beklenmeli ve Cushing hastalığına spesifik medikal tedavi doz ayarlamaları açısından 3-6 aylık aralıklarla takip edilmelidir.

Cerrahi Başarısız Cushing Hastalığında Bilateral Adrenalektomi

Cerrahi veya medikal tedavilerin başarısız olduğu ya da bir nedenle uygulanamadığı durumlarda, hızlı şekilde hiperkortizolizmin düzeltilmesi gereken durumlarda uygulanabilse de bilateral adrenalektomi Cushing hastalığı tedavisinde son tercih olmalıdır. Günümüzde tercih edilen açık operasyon yerine laparoskopik girişimdir. Remisyon %97, nüksler %2 olarak yüksek başarı oranları olsa da cerrahi morbidite ve yaşam boyu glukokortikoid, mineralokortikoid ihtiyacı olması dezavantajlarıdır.

Nelson Sendromu; bilateral adrenalektominin en önemli komplikasyonu olarak görülen hipofizer rezidü tümörün progresyonudur. Sıklığı %0-34 oranlarındadır. Tümörün bası etkisine bağlı görme alanı defekti, baş ağrısı, oftalmoplejiler, hipopitüitarizm ve artan ACTH düzeyleri nedeniyle ciltte pigmentasyon artışı başlıca semptom ve bulgulardır. Cerrahiden 6 ay sonra başlamak üzere 3-6 aylık aralıklarla ACTH düzeyleri ve yıllık hipofizer MRG ile takip edilmelidir. Yeterli glukokortikoid replasmanı da verilmelidir. Eskiden kullanılan neo-adjuvan konvansiyonel radyoterapi artık önerilmez. Stereotaktik radyocerrahi, erken dönemde rezidü tümör net olarak görünüyorsa önerilir. Radyoterapiye rağmen tümör progresyonu olanda tedavi cerrahidir ve medikal tedavide ise kabergolin, pasireotid ve temozolamid kullanılabilir.

Cushing Hastalığında Medikal Tedavi

Cushing hastalığının medical tedavisinde kullanılan ilaçları başlıca 3 grupta toplayabiliriz;

1. Hipofizer adenomdan ACTH sekresyonunu inhibe eden santral etkili ajanlar
2. Adrenal glandda steroidogenezi inhibe eden ajanlar
3. Glukokortikoid reseptör antagonistleri

1. Santral etkili ajanlar

Pasireotid: Hipofizer etkili ajanlar içinde European Medicines Agency (EMA) ve United States of America (USA) Food and Drug Administration (FDA) onaylı tek ajandır. Somatostatin reseptörleri subtip 1 ve 5'e (SST₁ ve SST₅) yüksek afinitesi olan somatostatin reseptör ligandıdır. Kortikotrop hücreli adenomlarda özellikle SST₅ ekspresyonu fazla olduğu için cerrahi sonrası remisyonu girmeyen hastalar için tedavide bir alternatiftir. Günde iki kez 600-900 µg dozlarında

subkutan olarak kullanılır. 6 ay içerisinde remisyon %25 civarında olup %44 hastada adenoma boyutunda küçülme sağladığı bildirilmektedir. Diğer somatostatin reseptör ligandları gibi gastrointestinal sistem yan etkileri ön plandadır, ancak glukoz metabolizması bozuklukları daha sıktır. İlk aylarda yan etkiler daha fazladır ve sonrasında azalabilmektedir. İlk ayda idrar serbest kortizolünde normalleşme veya azalma olması uzun dönem cevap açısından bir belirteç olabilir. Avantajları, kortizol sekresyonunu kontrol etmede kısmen hızlı etkili olması ve tümöral küçülme de sağlamasıdır, dezavantajları ise günde 2 defa enjeksiyon olması ve medikal tedavi gerektirebilecek hiperglisemiye neden olmasıdır. Akromegali tedavisinde kullanılan pasireotid-LAR formu da Cushing hastalığında endikasyon almıştır, etkinlik ve yan etki profili kısa etkili pasireotid ile benzerdir ancak GH eksikliği yapabileceği gözlenmiştir. Henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Kabergolin: D₂ reseptörleri üzerinden etkilidir ve kortikotrop adenomlarda %80 oranında D₂ reseptör içerirler. Prolaktinomalarda kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda kullanılırlar, hasta haftalık 7 mg dozuna kadar çıkılabilir. Tedaviye cevap %30-40 civarındadır. Adenom boyutunu küçültücü etkisi bulunmaktadır. Kombinasyon tedavilerinde ve radyoterapi etkisi çıkana kadar kullanılabilirler. Bulantı, sersemlik, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon en sık görülen yan etkiler olmakla birlikte uzun süre yüksek doz kullanımı kalp kapak hasarı yapabilir ve dürtü kontrol bozukluğu açısından da dikkat etmek gerekir. Avantajları oral kullanımı, maliyet uygun olması, iyi tolere edilmesi, ciddi yan etkisi olmaması ve gebelikte kullanıma uygun olmasıdır. Dezavantajları ise hastalık kontrolü için gereken zamanlar oldukça değişkendir, uzun dönem tedavide etkinin kaybolması %31 hastada görülebilir.

Diğerleri: Retinoik asit deriveleri, roscovitine, gefitinib, silibinin, vorinostat, rekombinant INF- γ ve tiazolidinedionlar diğer ajanlardır, ancak bunlar küçük çalışmalar, hayvan çalışmaları ya da faz-II çalışmaları aşamasındadır.

Temozolamid ise bir alkileyici kemoterapötiktir, DNA metilasyonu üzerinden etki eder, karinom ve agresif tümörlerde kullanımı vardır. 150-200 mg/m²/5 gün/ay, po olarak kullanılır. Başlıca yan etkileri sitopeniler, gastrointestinal sistem etkileri, baş ağrısı, baş dönmesi, iştme kaybıdır.

2. Adrenal Steroidogenezi İnhibe Eden Ajanlar

Adrenal steroidogenezde değişik düzeylerde enzim inhibisyonu yaparak kortizol üretimini baskırlar. Bu ajanlarla tedavide adrenal yetersizlik gelişebileceği unutulmamalı, gerektiğinde “*block and replace*” tedavi rejimi şeklinde glukokortikoid replasmanı ile birlikte uygulanmalıdır.

Ketokonazol: İmidazol derivesi antifungaldir. Adrenal glandda multipl enzim inhibisyonu ile glukortikoid, mineralokortikoid ve androjen üretimini inhibe ederler. *In vitro* çalışmalarda gösterildiği gibi kortikotrop adenilatsiklaz enzim inhibisyonu ile ACTH üretimini de baskılayabilir. Hızlı etkilidir, bir hafta içinde kortizol düzeylerinde azalma olur. Yarı ömrü kısa olduğu için günde 2-3 defa verilmelidir. Başlangıç dozu 200 mg/gün, maksimum doz 1200 mg/gün ve ortalama doz 600 mg/gündür. Absorbsiyonu için mide asiditesi gerektiği için proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Ortalama remisyon %64 (45-93) olup, tedaviden kaçış %15-25 düzeylerindedir. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir, fatal hepatitler açısından dikkat edilmelidir. Sıklıkla ilk 6 ayda karaciğer enzimlerindeki <5 kat yükseklik sıktır ama doz azaltılması ile

düzelir. Özellikle doz titrasyon aşamasında ve ilk ayda sık aralıklarla takip önemlidir. Diğer yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgili olanlar, kaşıntı, ciltte döküntüdür. İlaç etkileşimleri ve QT uzaması açısından dikkat edilmelidir. Ayrıca androjen sentezini azaltarak jinekomastiye neden olabilir, bu nedenle erkeklerde ilk seçenek olarak tercih edilmezken, kadınlarda bu anti-androjenik etki avantajdır.

Levoketokonazol: Ketokonazolün bir stereoizomeridir ve steroidogeneizde ketokonazole benzer şekilde multipl enzim inhibisyonu yapar. Ancak daha az dozda etkin ve karaciğer toksisitesi daha azdır. Günde 2 defa 300-1200 mg/gün olarak kullanılır, etkinlik ve yan etkiler ketokonazolle benzerdir. Henüz ülkemizde yoktur.

Metirapon: Adrenal steroidogeneizde asıl etkisi 11- β hidroksilaz enzimi üzerindendir ve bu yolla glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezini inhibe eder. FDA ve EMA onayı vardır. Hızlı-kısa etkilidir. Günde 3-4 defa verilmesi gerekir. Başlangıç dozu 500 mg/gün (bölünmüş dozlarda) olup 6 gr/gün dozuna kadar çıkılabilir. Biyokimyasal remisyon oranları %43-100 arasındadır. Yan etkileri bulantı, iştah azalması, karın ağrısı, atopik dermatit, baş ağrısı, baş dönmesi, artralji, ödem, hipertansiyon ve hipokalemidir. Ayrıca hiperandrojenizme yol açarak kadınlarda hirsutizm ve akne oluşumuna neden olur ve bu durum kadınlarda uzun dönem kullanımını kısıtlayabilir. Ülkemizde temin edilebilmektedir.

Mitotan: Adrenal steroidogeneizde multipl enzim inhibisyonu yapmasının yanı sıra yüksek dozda, uzun süre kullanımda adrenal korteks üzerine doğrudan sitotoksik etki de yapar. FDA ve EMA onayı Cushing sendromu ile birlikte olan adrenal kanserlerde vardır. Etkisinin çıkması yavaştır ama adrenolitik etki sayesinde kaçış fenomeni yoktur. Günde 2-3 defa 500-4000 mg/gün dozlarında kullanılır. Terapötik aralık dar olup doz titrasyonu mitotan plazma konsantrasyonuna göre yapılmalıdır. Biyokimyasal remisyon %70-80 oranında bildirilmektedir. Teratojenik etkilidir ve uzun yarı ömrü nedeniyle gebelik isteyenlerde kullanılmaz. Başlıca yan etkileri gastrointestinal sistem şikayetleri, baş dönmesi, kognitif bozukluklar, karaciğer fonksiyon testlerinde ve tiroid hormon düzeylerinde bozulmadır. Diğer steroidogeneiz inhibitörlerine kıyasla glukokortikoid eksikliği daha fazladır, ayrıca *cortisol binding globulin* düzeylerinde artış yapması nedeniyle ölçülen kortizol düzeyleri yalancı yüksektir. Mineralokortikoid eksikliği de yapabilir, hipotansiyon ve elektrolit imbalansı olduğu durumlarda fludrokortizon replasmanı da düşünülmelidir.

Etomidat: Bir anestezi ajanıdır ve oldukça hızlı etkilidir. Hiperkortizoleminin acil düzeltilmesi gereken durumlarında genelde yoğun bakım şartlarında kullanılabilen parenteral bir ajandır. 0.025-0.1 mg/kg/saat dozunda verilebilir. Başlıca yan etkileri sedasyon, bulantı-kusma, miyoklonus ve adrenal yetmezliktir.

Osilodrostat: Adrenal steroidogeneizde asıl etkisi 11- β hidroksilaz ve aldosteron sentaz enzim inhibisyonuyadır. FDA ve EMA onayı vardır. Günde 2 defa olmak üzere başlangıç dozu 2 mg/gün, idame dozlar 4-14 mg/gün ve maksimum doz 30 mg/gündür. Üriner serbest kortizol düzeylerinde hızlı azalma sağlar ve remisyon oranları %80 düzeylerindedir. Başlıca yan etkileri artmış androjenik ve mineralokortikoid aktivite ile hirsutizm, HT, hipokalemi, gastrointestinal sistem şikayetleri, baş ağrısı, asteni, adrenal yetmezlik, QT uzamasıdır. Henüz ülkemizde yoktur.

Diğer adrenal etkili ilaçlar: Fungal enfeksiyonlarda ketokonazol gibi kullanılan bir antifungal olan flukonazol ile vaka bildirimleri vardır, hepatotoksisite daha nadir, emilim için gastrik asiditeye gerek duyulmaz. Nevanimib ve abiteron asetat henüz çalışmaları devam eden ajanlardır.

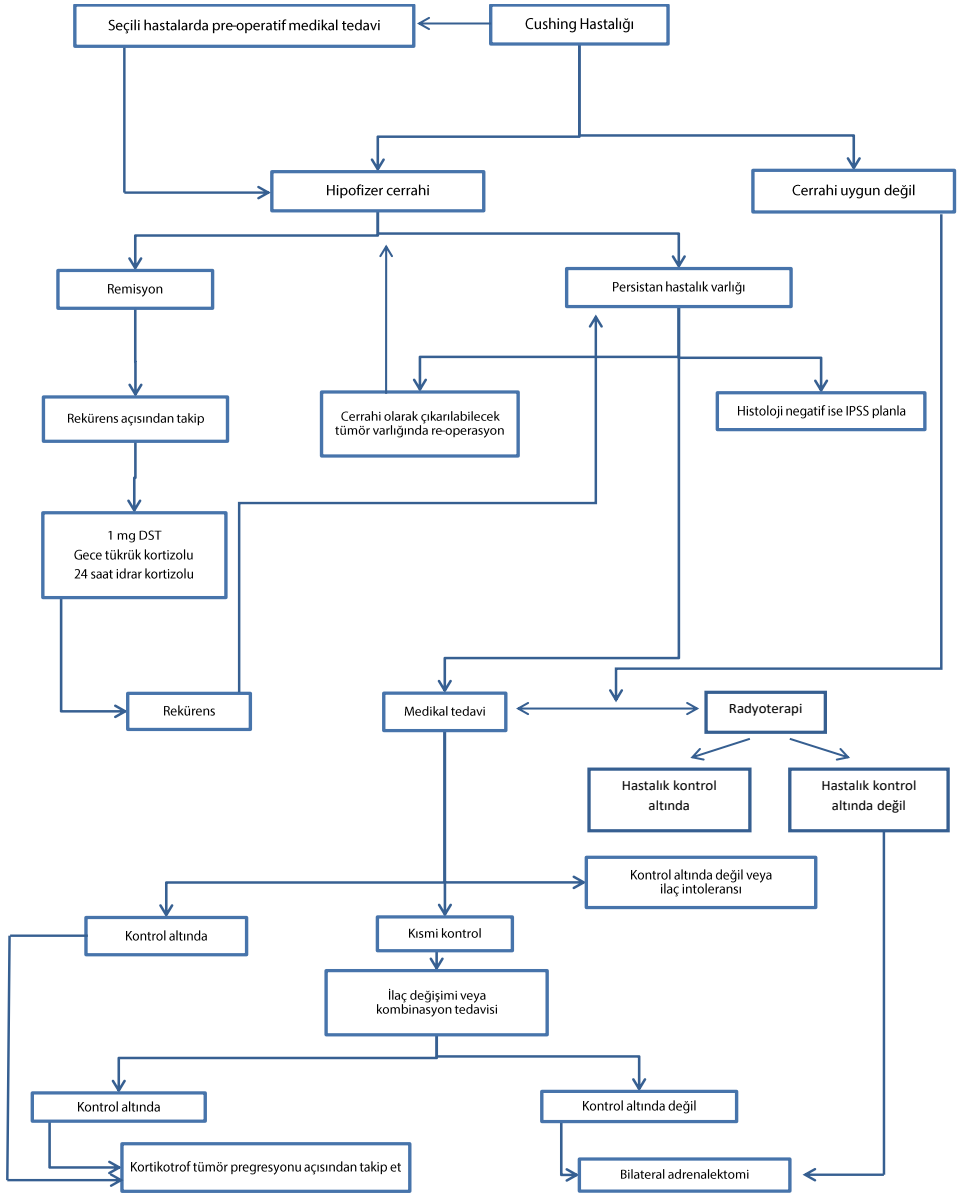
3. Glukokortikoid Reseptör Antagonistleri

Mifepriston: Anti-progestin özellikleri olan glukokortikoid reseptör antagonistidir. Biyokimyasal olarak kortizol seviyesini düşürmeden hiperkortizoleminin metabolik etkileri –diyabet ve hipertansiyon gibi- üzerine olumlu etkisi vardır. Günlük kullanım dozu 300-1200 mg/gündür. Klinik yanıt %40-87 arasındadır. Başlıca yan etkiler gastrointestinal sistem şikayetleri, baş ağrısı, hipokalemi, artralji, periferik ödem, HT, vaginal kanama ve adrenal yetmezliktir. Tedavi altında hipofizde makroadenomlu olanlarda adenom boyutlarında büyümeye de neden olabilir.

Relacorilant: Spesifik glukokortikoid reseptör antagonistidir ama progesteron reseptörlerine etkisi yoktur, böylece endometrial yan etkiler beklenmez. Faz 3 çalışması devam etmektedir.

Cushing hastalığı medikal tedavi seçiminde hangi faktörler yardımcıdır?

- Ağır hiperkortizoleminin eşlik ettiği akut fazda, preoperatif tedavide veya hızlı kontrol istendiğinde osilodrostas, metirapon saatler içinde, ketokonazol günler içinde etki gösterir.
- Etomidat oral almayanlarda, hızlı yanıt için kullanılabilir.
- Kabergolin daha az etkili olmakla birlikte hafif hastalıkta ve takip daha kolay olduğu için kullanılabilir.
- Pasireotid hafif-orta şiddetteki hastalıkta tümöral küçülme üzerine etkisinden dolayı tercih edilebilir ama hiperglisemi açısından dikkat edilmelidir.
- Gebelikte onaylı bir ilaç olmamakla birlikte kabergolin ve metirapon seçili hastalarda kullanılabilir.
- Mifepriston, deneyimli merkezlerde dikkatle uygulanabilir. Tedavi yanıtı veya adrenal yetmezliği gösterecek bir kortizol düzeyi yoktur.
- Steroidogenez inhibitörleri kullanımında tümör büyümesi başlangıçta 6-12 ay sonra ardından kliniğe göre yapılmalıdır, ACTH düzeyleri de takip edilmelidir, tümörde büyüme varsa tedavi yeniden değerlendirilmelidir.
- Tedavi takibinde mifepriston hariç üriner serbest kortizol tercih edilir ancak adrenal yetmezlik için sabah kortizolu daha değerlidir.
- Tedavi değişikliği maksimum tolere edilebilir dozda ilaç en az 2-3 ay kullanıldıktan sonra kortizol düzeyleri progresif artıyorsa tercih edilir. Direnç durumunda önce doz artışı ardından farklı tedavi seçimi düşünülmelidir.



Şekil 1.3. Cushing Hastalığı Tedavi Algoritması

Kaynaklar

1. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, ve ark. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(5): 1526-40.
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, ve ark. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(8): 2807-31.
3. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, ve ark. Accuracy of diagnostic tests for Cushing syndrome: a systematic review and meta-analyses. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(5): 1553-62.
4. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, ve ark. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. Eur J Endocrinol. 2015; 172(6): R227-39.
5. Swearingen B. Update on pituitary surgery. 2012; 97(4): 1073-81.
6. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, ve ark. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(12): 847-875.

1d. TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu (TSHoma)

Tiroid stimulan hormon salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma) hipertiroidinin nadir nedenlerinden biridir (<%1). Fonksiyonlu hipofiz adenomlarının %0,5–3'ünü oluşturur. Yaşla standardize edilmiş insidansı 0.15/milyon/yıl olup bunun yıllar içerisinde beş kat artış gösterdiği bildirilmektedir. Bu artışın hem çok daha duyarlı immünometrik TSH ölçümlerinin kullanılması, hem de daha sık hipofiz görüntülemesi yapılmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

TSHomalar her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla 40-50'li yaşlarda ortaya çıkarlar. Tümör prevalansı cinsiyetler arasında farklılık göstermemekle birlikte bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık bildirilmiştir.

Büyük bir kısmı makroadenomdur ancak son on yılda, mikroadenomlar, tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan daha duyarlı spesifik testler ve daha fazla farkındalık nedeniyle artan oranda (%30-35'e kadar) kaydedilmiştir.

TSHoma'lar genellikle sadece TSH üretirler ancak bunların %20–25'i eş zamanlı olarak daha sık PRL, GH, nadiren ACTH da salgılayabilirler.

TSHomalarda serum TSH düzeyi tiroid hormonu tarafından baskılanamamaktadır. TSH salgısının bu negatif düzenlenmesindeki kusurun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte bunun hipofize özgü transkripsiyon faktör-1 (pit-1) ve tiroid hormon reseptör β (TR β) genlerindeki somatik mutasyonlara bağlı olabileceği bildirilmiştir.

TSHomaların büyük bir kısmı sporadiktir. Genetik olarak multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromun bir komponenti olabilir ya da famiyal izole hipofiz adenomları (FIPA) arasında da görülebilir.

Hipertiroidi belirti ve bulguları olan bir hastada, serbest tiroid hormonları (sT3 ve sT4) yüksek iken TSH değerinin normal ya da yüksek saptanması (uygunsuz TSH salgısı) TSHoma tanısını düşündürmelidir. TSHoma tanısı genellikle uygunsuz TSH yüksekliğinin araştırılması ya da hipofiz insidentalomanın tetkiki sırasında konulabilir.

Klinik Bulguları

Hastaların %75'inde hipertiroidinin tipik belirti ve bulguları (örneğin çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı vb) izlenir. Bu klinik belirtiler sıklıkla hafif ya da orta düzeydedir. Hastalarda TSH uyarılmasına bağlı diffüz ya da nodüler guatr gelişebilir. Hastaların %55,5'inde guatr, %11,1'inde tirotoksik kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon tespit edilebilir. Bu hastaların çoğu uzun süreli hipertiroidi öyküleri nedeniyle yanlışlıkla Graves hastalığı tanısı almış ve tiroidektomi ya da radyoaktif iyot tedavisi ile uygun olmayan şekilde tedavi edilmiş olabilirler. Bu olgularda nadiren tiroid kanseri ve toksik nodüler guatr geliştiği de bildirilmiştir. Bu adenomlarda klinik spektrum genişliği bu olguların referans merkezlere sevk edilmesini gerektirir.

Eş zamanlı GH salgısı olanlarda akromegalik özellikler gelişebilir ve bu bulgular hipertiroidiye ait olanları maskeleyebilir. Prolaktin salgısı da varsa adet düzensizliği ve galaktore görülebilir. Ayrıca adenomun kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alan kaybı ortaya çıkabilir ya da parsiyel/total hipopituitarizmin klinik bulguları görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

- Serum sT3 ve sT4 düzeyleri yüksek iken TSH düzeyinin baskılanmamış (normal veya yüksek) olması ile karakterizedir.
- Özellikle makroadenomlarda olmak üzere serum glikoprotein hormon alfa-subuniti (α -GSU) yüksektir (%50–85). Serum TSH'daki artışa oranla α -subunit artışı daha fazla olduğundan yüksek α -subunit/TSH molar oranı tanı açısından önemlidir. Bu oran aşağıda belirtilen şekilde hesaplanır.

$$\alpha\text{-GSU/TSH molar oranı} = [\alpha\text{-GSU } (\mu\text{g/l})/\text{TSH } (\text{mU/l})] \times 10$$
 Bu oranın normal erkeklerde 0.3'den postmenopozal kadınlarda 29.1'e kadar değiştiğinin saptanması üzerine TSHoma göstergesi olarak tek bir eşik değerin >1 olarak alınması artık geçerli değildir. Ortalama 3.2 değeri tanı açısından önemlidir. Bu oran mikroadenomlarda normal olarak saptanabilir.
- SHBG genellikle yüksektir. Normal değerler tiroid hormon direnci veya TSH interferansını düşündürmelidir.
- Eş zamanlı başka hormon salgısını saptamak için diğer hipofiz hormonları da ölçülmelidir. Bu ölçümler aynı zamanda kitlenin baskısına bağlı olası hipopituitarizmi de gösterir.

Görüntüleme yöntemleri

Hipofiz MR görüntülemesinde çoğu hastada makroadenom saptanır. MR kontrendike olduğunda BT ile değerlendirme yapılabilir. Tümör çok küçük ya da boş sella saptandığında TSHomayı, tiroid hormon direncinden ayırmak zor olabilir.

Oktreotid sintigrafi özgül bir test olmasa da TSHomayı lokalize etmek için kullanılabilir.

TSHoma hastalarında diffüz ya da nodüler guatr varlığı ve kanlanma artışı açısından tiroid USG/ doppler yapılması önemlidir.

Dinamik testler

Dinamik testler TSHomanın, diğer uygunsuz TSH salgısı görülen durumlardan, özellikle de tiroid hormon direncinden ayırıcı tanısında kullanılır.

- T3 supresyon testinde hastaya 7–10 gün süreyle 75–150 μg oral T3 verilir. Bu işlemi takiben TSH'da baskılanma olmaması TSHoma lehinedir. Ayrıca T3 supresyonu sonrası Doppler USG'de kanlanmanın azalmaması da TSHoma tanısında yardımcı olabilir. Ancak bu test yaşlı veya koroner arter hastalığı olan bireylerde kontrendikedir.
- TRH-TSH uyarı testinde, TRH 200 μg i.v. verildiğinde, TSHomalı hastaların % 90'ında TSH cevabı azalmıştır.

Ayrıcı Tanı

- Tiroid hormonu ve TSH ölçümlerindeki karışıklıklar (interferans):** Tiroksin bağlayan globülin (TBG) konsantrasyonunda artış, ailesel disalbuminematik hipertiroksinemi veya heterofil antikor varlığı ölçüm yöntemlerinde etkileşime yol açabilmektedir. Bu hastalar ötiroiddir ve genellikle serum TSH seviyeleri normal iken sT3 ve sT4 düzeyleri değişkendir. Heterofil antikorların varlığı TSH ölçümleri ile immünometrik ölçümlerde interferansa yol açabilir. Tiroid hormonlarına karşı gelişen anti-T3 ve/veya anti-T4 antikorların varlığı da tanıda interferansa yol açabilir.

- **Tiroid hormon seviyelerinde geçici değişiklikler:** İlaç etkileşimi (örn. östrojenler), hamilelik, tiroid dışı hastalık ve subakut tiroidit gibi çeşitli durumlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
- **Tiroid hormon direnci:** TSHomaların özellikle de makroadenom yokluğunda tiroid hormon direncinden ayrımı oldukça güçtür. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısı Tablo 1'de özetlenmiştir. Tiroid hormon direnci tanısında aile bireylerinin taranması yardımcı olabilir.

Tablo 1.12. TSHoma ve tiroid hormon direnci ayırıcı tanısı

Parametreler	TSHoma	Tiroid Hormon Direnci
Kadın/Erkek	1,3	1,4
Ailesel	%0	%85
TSH	N/Yüksek	N/Yüksek
sT4	N/Yüksek	N/Yüksek
sT3	N/Yüksek	N/Yüksek
MR görüntülemeye adenoma varlığı	%99	%23
*TR β mutasyonu	%0	%84
Yüksek α-subunit	%69	%3
Yüksek α-subunit /TSH molar oranı	%81	%2
Yüksek SHBG	%90	%8
TRH uyarı testi	TSH çoğunlukla stabil (% 85)	20 dakika sonra TSH 5-30 mU/L'ye yükselir
T3 supresyon testi	TSH baskılanmaz	TSH < 1 mU/L
Uzun etkili ⁸ SSA cevap	%92	%0

(*)Tiroid hormon reseptör β geni; (8)Somatostatin analogu

- **Uzun süreli primer hipotiroidi:** Nadiren uzun süreli primer hipotiroidide tirotrof hücrelerin hiperplazisi hipofiz tümörüne benzer görüntüye neden olur. Fakat bu olgularda serum TSH düzeyinin çok yüksek olmasıyla birlikte sT3 ve sT4 düzeylerinin düşüklüğü ayırıcı tanıda yeterli olmaktadır.
- **Graves hastalığı:** Hipertiroidi ile birlikte tiroid ultasonografisinde tiroidin diffüz büyümesi, doppler ultrasonografide tiroidin kanlanmasında artış ve tiroid sintigrafisindeki-uptake incelemelerinin benzerliği nedeniyle TSHomaların %30'u TSH düzeyleri göz ardı edilerek, yanlışlıkla Graves hastalığı tanısı almaktadır. Ayrıca bu olgulara gereksiz tiroidektomi ve/veya radyoaktif iyot tedavisi de uygulanmaktadır. Graves hastalarındaki oftalmopati ve dermatopatiTSHoma olgularında yoktur.

Tedavi

Cerrahi

TSHomalarda primer tedavi yaklaşımı cerrahidir (transnazal/transkraniyal adenomektomi). Genellikle kavernoöz sinüs invazyonunun sık görülmesi ve adenom içi yoğun fibroz bu makroadenomların cerrahi olarak tamamen çıkarılmalarını güçleştirir. Tümör invazyonu ve çapının büyük olması cerrahi sonuçları olumsuz etkilerken, yaş, cinsiyet, TSH ve sT4 düzeylerinin cerrahi

sonuca etkisi gösterilememiştir. Cerrahi remisyon oranları mikroadenomlarda yaklaşık %100 iken bu oran makroadenomlarda %50–60'a düşer. Tümör tam olarak çıkarıldığında TSH ölçülemeyecek düzeylere inebilir ve geçici ya da kalıcı levotiroksin ihtiyacı doğabilir. Tirotrof hücreler haftalar veya aylar içerisinde toparlanabilir. Tirotroflardaki kalıcı hasar ise santral hipotiroidiye neden olur. Cerrahi sonrası kür kriterleri net olarak bilinmemektedir. Ancak hipertiroidi semptomlarında iyileşme, tiroid fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve MR görüntülemesinde rezidü tümör dokusunun bulunmaması kür değerlendirmesinde dikkate alınabilir.

Cerrahi öncesi, neoadjuvan somatostatin analogları ve dopamin agonistlerinin kullanımı postoperatif sonuçları iyileştirmemiştir. Preoperatif ötiroidizmin sağlanması, daha yüksek bir remisyon oranı ile ilişkili bulunmamıştır.

Medikal

Medikal tedavi ya hastayı hipofiz cerrahisine hazırlamada ya da hipofiz cerrahisinin yetersiz olduğu durumlarda önerilmektedir. Çoğu tirotrofik hücre, özellikle SSTR 2 ve SSTR 5 olmak üzere değişken sayıda somatostatin reseptörü (SSTR) eksprese eder. Somatostatin analoglarının (SSA) TSH, ACTH ve GH'nın salgısını baskılar. SSA, hem primer tedavide hem de cerrahi sonrası remisyona girmeyen olgularda hormonal kontrol ve tümör küçültücü etkilerinden dolayı kullanılabilir. Bu amaçla en sık uzun etkili SSA'ları (Octreotid-LAR ve Lanreotidautogel) 28 günde bir kullanılır. Oktreotid ve lanreotid gibi birinci nesil SSA'lar, SSTR2 için güçlü ve SSTR5 için orta düzeyde bir afinite gösterir. Hastalarda % 90 tiroid hormonların normale geldiği ve % 30 guatrın gerilediği bildirilmiştir. Analogların en küçük dozları ile başlanıp doz bireyselleştirilir. Tiroid hormon ölçümleri bazal ve 28. günde (enjeksiyondan hemen önceki gün) yapılarak ilaç dozu ayarlanmalıdır. İlacın gastrointestinal yan etkileri, kolelitiasis ve hiperglisemi açısından hasta takip edilmelidir. Ayrıca tedaviye bağlı santral hipotiroidi gelişirse tiroksin (LT4) replasmanı yapılmalıdır. Başka bir SSA'ı olan pasireotidin de etkili olduğu vaka bildirimleri bulunmaktadır. Pasireotid, SSTR5 > SSTR2 > SSTR1 > SSTR3 sırasıyla SSTR5 ve SSTR2'ye daha yüksek bir bağlanma afinitesi gösterir

Somatostatin analoglarını tolere edemeyenlerde dopamin agonistlerine (bromokriptin, kabergolin) geçilebilir. Özellikle prolaktin sekresyonu ile birlikte olan olgularda daha etkilidir.

Hipertiroidi belirti ve bulgularının kontrol altına almada β -bloker tedavi (propranolol 80–160 mg/gün veya atenolol 25–50 mg/gün) kullanılabilir. TSHoma tedavisinde antitiroid ilaçlar önerilmemektedir. Ancak SSA'ları veya dopamin agonistleri ile cerrahi öncesi ötiroidizm sağlanamayan olgularda da kısa süreli antitiroid ilaçlar kullanılabilir. Antitiroid ilaçların uzun süreli kullanımı hipofiz tümörünü büyütebileceğinden sakıncalıdır. Medikal tedavi ile sT3 ve sT4 düzeyleri normal sınırlara gelen hastalar primer tedavi olan hipofiz cerrahisine yönlendirilir.

Radyoterapi/Radyocerrahi

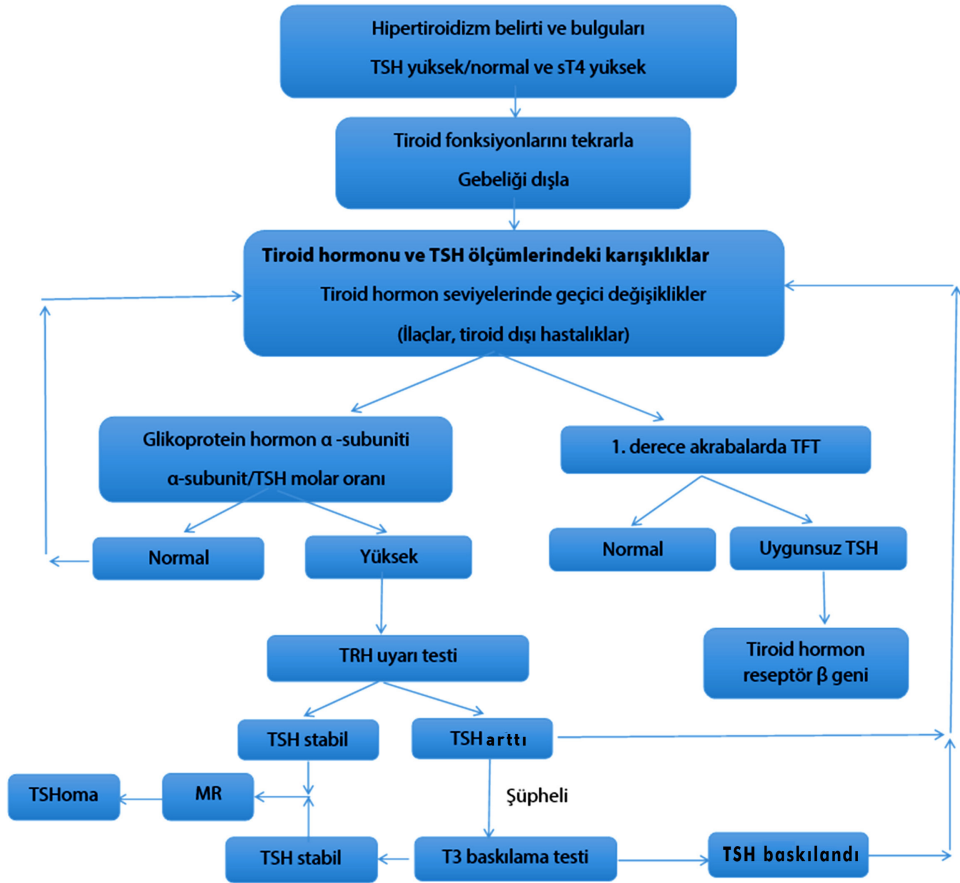
Bu tedavi şekli ile ilgili veriler yeterli değildir. Cerrahinin kontrendike olduğu veya hastanın cerrahiyi kabul etmediği durumlarda, cerrahi ve SSA'ları ile hastalığı kontrol altına alınamayanlarda, agresif ve invaziv seyirli olgularda radyoterapi önerilmektedir. Birebir karşılaştırmalı çalışmalar olmamakla birlikte radyoterapi ve radyocerrahi tedavilere yanıtlar arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Tedavi tek dozda verilecekse 10–25 Gy veya bölünmüş dozlarda verilecekse 45 Gy'den az olmamak kaydıyla önerilir. Uzun dönemde tedaviye biyokimyasal cevap %36–100 arasında değişmektedir.

Takip ve Seyir

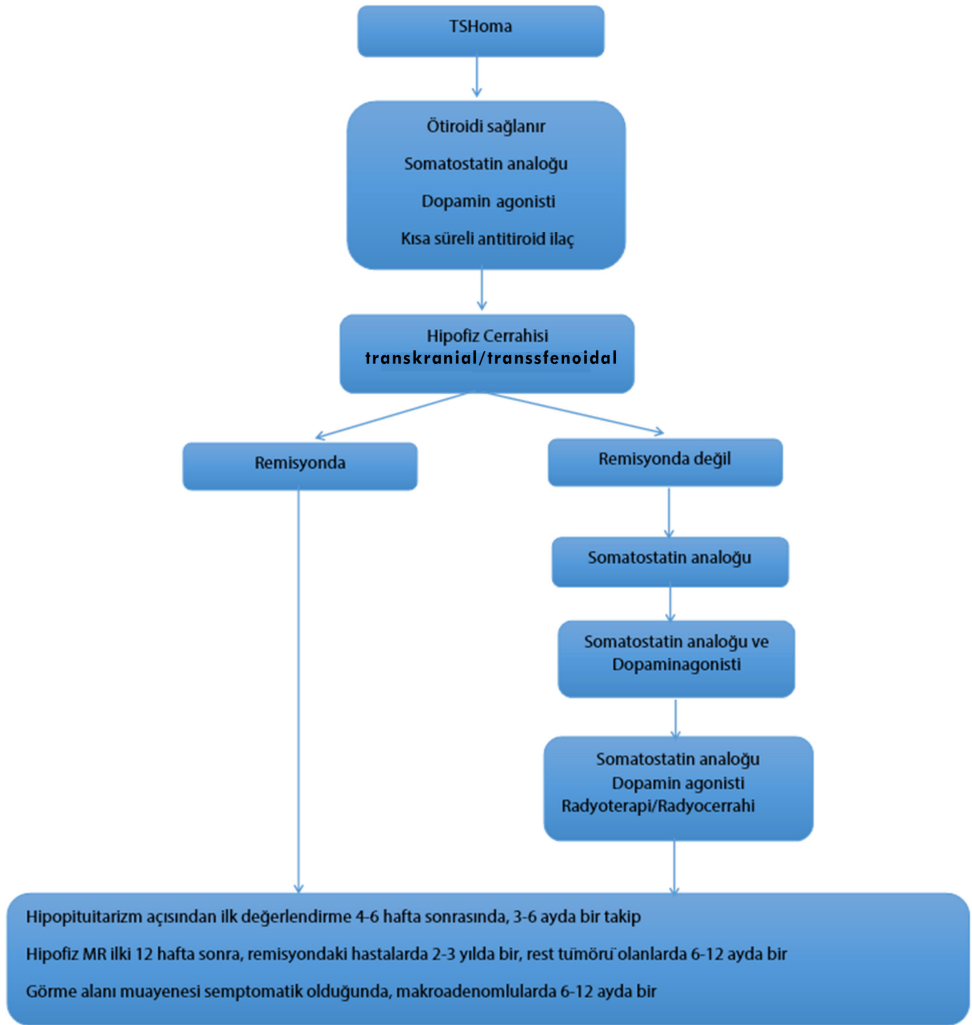
TSHomaların cerrahi ve medikal tedavilere cevap oranları değişkendir. Postoperatif rezidü tümör oranı %14–86 arasındadır. Biyokimyasal remisyon ise %71–100 arasındadır. Biyokimyasal remisyon tanımı olarak kimi yazarlar sT4 ve TSH değerlerini temel alırken diğerleri T3 supresyon veya TRH uyarı testlerine yanıtı kriter olarak kabul etmiştir. Antitiroid tedavinin bir süreliğine de olsa kesilebilmesi biyokimyasal yanıt olarak değerlendirilebilir. Tümör tam olarak çıkarılmış olgularda 7 gün sonra bakılan TSH düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması tedavi başarısını öngören bir bulgudur. Adenomun tamamen çıkarıldığını gösteren en duyarlı ve özgül test T3 baskılama testidir. Hipofiz-tiroid aksının normale dönmesi en az 2–3 hafta alır. Bu dönemde levotiroksin ile yapılacak replasman dozu, aksın toparlanmasına engel olmamak için en düşük dozda tutulmalıdır. Cerrahi sonrası remisyon sağlanan hastalarda nüks oranı %31'dir. Bu hastalar cerrahi sonrası ilk yıl içinde 2-3 kez ve sonrasında yılda bir kez hem klinik hem de biyokimyasal olarak değerlendirilmelidir. Operasyon sonrası hipofiz hormon yetersizlikleri açısından değerlendirme, 4–6 hafta sonra yapılmalıdır. İlk hipofiz görüntülemesi operasyondan 12 hafta sonra, remisyondaki hastalarda 2–3 yılda bir ve rest tümörü olanlarda daha sık yapılmalıdır. Rest makroadenomu olan hastalarda görme alanı incelemesi düzenli olarak istenmelidir. TSHomalı hastalarda tiroid bezinin uygunsuz yüksek TSH düzeylerine maruziyeti iyi diferansiye tiroid kanseri riskinde artışa yol açabilir. Bu nedenle tiroid nodülleri ve tiroid kanseri riski açısından yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile periyodik tarama önerilmektedir.

ÖZET

1. Nadir görülen TSHomalar genellikle makroadenom olup invaziv karakterlidirler.
2. Hastaların çoğunda hipertiroidi belirtileri mevcuttur. Ayrıca diffüz guatr, baş ağrısı, görme bozuklukları, kadınlarda adet düzensizlikleri ve galaktore de görülebilir.
3. TSH normal/yüksek iken sT3 ve sT4 değerleri yüksek saptanırsa TSHoma düşünülmelidir
4. TSHoma göstergesi olarak α -subunit düzeyi yüksektir.
5. Yüksek α -subunit/ TSH molar oranı tanı açısından önemlidir Ancak α -subunit/TSH molar oranı için tek bir eşik değeri (>1) alınması artık geçerli değildir. Ortalama 3.2 değeri tanı açısından önemlidir.
6. Ayırıcı tanıda tiroid hormon direnci, tiroid hormonları ve TSH ile ilgili laboratuvar interferansı yer alır. Tiroid hormon direnci açısından aile öyküsünün sorgulanması önemlidir. TRH uyarısı ve T3 baskılama testleri tiroid hormon direnci ile TSHoma ayırımında yol göstericidir.
7. Tedavide ilk seçenek cerrahidir. Cerrahi öncesinde hipertiroidi kontrolü SSA, DA ve kısa süreli antitiroid ilaçla sağlanabilir.
8. Hipertiroidinin semptom ve bulguları β -bloker ile azaltılabilir.
9. Cerrahi sonrası remisyon sağlanamayan olgularda SSA'ları hem hormon kontrolü hem de tümör küçültücü etkileri açısından faydalıdır.
10. Cerrahi sonrası net olarak tanımlanan kür kriterleri yoktur. Ancak klinik remisyon, tiroid fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve MR'da rest tümör bulunmaması kür değerlendirmesinde dikkate alınabilir.
11. Cerrahinin kontrendike olduğu veya istenmediği olgularda, cerrahi ve SSA ile hastalık kontrol altına alınamadığında, agresif ve invaziv seyirli olması da dikkate alınarak radyoterapi/radyocerrahi önerilebilir.
12. TSHomaların bütün bu özelliklerinden dolayı deneyimli endokrinoloji merkezlerinden takip ve tedavi edilmeleri gerekir.



Şekil 1.4. TSHomada tanı ve ayırıcı tanı algoritması



Şekil 1.5. TSHomada tedavi algoritması

Kaynaklar

1. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*.2016; 52:427–440.
2. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, RebarR, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc.; 2000–2015.
3. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, ve ark. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013; 2:76-82.
4. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(12): 1401-1406
5. Tjörnstrand A, Nyström HE. Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177: R183–R197.
6. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, ve ark. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary* 2016; 19: 183–193.
7. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37: 123–134.
8. De Herdt C, Philipse E, De Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(2): R65-R74
9. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, ve ark. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid* 2015; 25: 417–424.
10. Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, ve ark. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? *Pituitary* 2015; 18: 583–591.
11. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, ve ark. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J*. 2015; 62: 21–27.
12. Wallace IR, Healy E, Cooke RS, ve ark. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015; 2015: 150007
13. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, ve ark. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 2069–2076.
14. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, ve ark. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary* 2019; 22: 79
15. Luo P, Zhang L, Yang L, ve ark. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11: 580264

1e. Gonadotrof Adenom (Gonadotropinoma)

Giriş

Hipofiz adenomlarının %30-35'i hormon salgılamamaktadır. Bunların da %80-90'ını gonadotrof adenomlar (gonadotropinoma) oluşturmaktadır. Büyük çoğunluğu klinik olarak fonksiyonsuz ve makroadenomdur ancak immünohistokimyasal boyama teknikleri ile tanı alırlar. Bu boyamalarda çoğunlukla α -subünit'in üretildiği ancak değişen oranlarda FSH, FSH- α , LH ve LH- α sekresyonlarının da olduğu gösterilmiştir. Tüm glikoprotein yapısındaki hormonların α -subünitleri ortaktır ve bunlar biyolojik olarak aktif olmadıklarından hipersekresyona bağlı klinik semptomlara da neden olmazlar. Klinik olarak fonksiyon göstermeyen hipofiz adenomları immünohistokimyasal boyamada gonadotropin α -subünitesi içermiyorsa bunlar null-cell adenomlar olarak adlandırılır. Moleküler ve transjenik tekniklerle yapılan araştırmalar, null-cell adenomlar ile gonadotropin üreten adenomların benzer yapısal özellikler içerdiğini göstermiştir. Gonadotropinomaların bir kısmı (%35) ise fonksiyon gösterir. Fonksiyonlu gonadotrof adenomlar (FGA) biyolojik açıdan aktif gonadotropinleri salgırlar ve klinik sendromlara neden olurlar.

Klinik Bulgular

Gonadotropinoma, 50 yaş üstü ve erkeklerde daha sık görülür. Bu yaş grubundaki menopozal kadınlarda ise artmış gonadotropin seviyeleri tanıda gecikmelere yol açar. Klinik olarak gonadotrop adenomlar kitle etkisiyle oluşturdukları nörolojik (baş ağrısı, görme bozukluğu) ya da hipofizer semptomlar (hipopituitarizm bulguları) ile ve ya hipofizer görüntülemelerde rastlantısal (insidentaloma) olarak ortaya çıkarlar.

Fonksiyonlu gonadotropinomalarda artmış FSH ve LH sekresyonuna sekonder klinik bulgular ortaya çıkabilir. Artan FSH ve/veya LH seviyeleri menopozal dönemde klinik bulgulara yol açmamakla birlikte erkeklerde ve premenopozal dönemdeki kadınlarda semptom ve bulgular görülebilmektedir (Tablo 1.13). Premenopozal kadınlarda başvuru semptomları çoğunlukla adet düzensizlikleri ve kitle etkisine bağlı baş ağrısı ya da görme bozukluklarıdır. Çok yüksek olmayan ancak sebat eden FSH yüksekliği çok sayıda dominant follikül oluşumuna, serum östradiol seviyelerinin yükselmesine (>500pg/ml) ve endometriyumda kalınlaşmaya neden olur. Erkeklerde ise artmış FSH sekresyonuna bağlı olarak testislerde büyüme bildirilmiştir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Gonadotropinomalar genellikle fonksiyonsuz olduklarından tanı anında makroadenomdurlar (>1cm) ve adenomun kitle etkisine bağlı semptomlarla karşımıza çıkarlar. Detaylı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Görme bozuklukları ve diğer nörolojik semptomlar sorgulanmalıdır. Hipogonadizm dahil hipopituitarizm semptom ve bulguları yönünden de değerlendirme yapılmalıdır. Serum FSH, LH ve α -subünit konsantrasyonları ölçülmelidir. Ayrıca hipopituitarizm şüphesi durumunda diğer ön hipofiz hormon ölçümleri de yapılmalıdır. Daha sonra radyolojik olarak MR ile hipofiz adenomu varlığı doğrulanmalıdır. Adenomun optik kiyazma ve kavernöz sinüs ile ilişkisi değerlendirilmelidir. Gereğinde görme alanı değerlendirilmesi istenmelidir.

Tablo 1.13. Fonksiyonlu gonadotropinomalarda klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Cinsiyet	Klinik Bulgular	Laboratuvar	Görüntüleme
Kadın Premenopozal	Adet düzensizlikleri (oligo-/amenore, lekelenme, menoraji), infertilite, galaktore Kitle etkisi (başağrısı, görme bozuklukları) Overlerin aşırı uyarılma sendromu (karın veya pelvik ağrı, karında gerginlik).	Hiperöstrojenemi FSH: normal aralıkta veya hafif yüksek LH: baskılı veya normal aralıkta Serum α -subünit ve inhibin: normal veya yüksek.	Pelvik USG'de her iki overde değişen boyutlarda (genellikle >5 cm) multiseptalı kistler Hipofiz MR: Çoğunluğu makroadenom
Postmenopozal*			
Erkek	Testislerde büyüme, hipogonadizm Kitle etkisi (başağrısı, görme bozuklukları)	FSH: Yüksek LH ve Testosteron: normal aralığın biraz altında, normal ya da yüksek. Serum α -subünit ve inhibin: normal veya yüksek. Sperm sayısında artış	Testisi büyümüşlerde Skrotal USG: testis hacmi artmış. Hipofiz MR: Çoğu makroadenom

(*) Postmenopozal kadınlarda overlerde preantral foliküller tükenmiş olduğundan FSH uyarısına duyarısızdır ve fonksiyonel gonadotropinoma (FGA) herhangi bir klinik bulguya neden olmaz. Özellikle menopoza sonrası artan gonadotropinlerin yanlış yorumlanması bu yaş grubunda FGA'nın teşhisini zorlaştırır.

Premenopozal kadınlarda, hipofiz adenomu ile birlikte artmış FSH ve/veya α -subüniti ile düşük LH seviyeleri gonadotropinomayı düşündürür.

Erkeklerde ise hipofiz adenomuna artmış FSH seviyelerinin eşlik etmesi gonadotropinomayı düşündürmelidir.

Histolojik olarak gonadotropinomalar, ince kromatin yapısında nükleusları olan kromofob hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücreleri çoğunlukla difüz paternde dizilim gösterse de papiller yapılar oluşturan hücreler de mevcuttur. Bu papiller yapılar oldukça patognomonik olup kan damarları etrafında sıralanmış 'psödorozet' görünümüne sitoplazmik çıkıntılardan oluşmaktadır.

Kesin tanı adenom dokusunda immünohistokimyasal olarak FSH, LH ve/veya α -subünit'in pozitif boyanmasıyla konulur. İmmünoreaktif hücreler adenomun her bölgesinde saptanabilir de çoğunlukla kümelenmiş şekildedirler. β -FSH için daha yaygın, daha güçlü ve daha geniş yayımlı immünohistokimyasal pozitiflik tespit edilse de, SF1 için pozitif boyanma özellikle tanısız açıdan gonadotropinomalar için tipiktir.

Kesin olmamakla birlikte hipofiz adenomlu olgularda preoperatif gonadotropinomayı akla getirebilecek bulgular şunlardır:

1. Serum PRL <100 ng/ml
2. Akromegaliye ait tipik fenotipik özelliklerin yokluğu ve normal IGF-1 düzeyi.
3. Cushing hastalığına özgü semptom ve bulguların yokluğu ve overnight 1mg deksametazon ile supresyonun sağlanması.
4. Erkeklerde artmış bazal FSH ve/veya α -subünitesi düzeyleri ve nadir olarak LH üreten adenomlarda artmış LH ve testosteron düzeyleri.
5. Premenopozal kadınlarda, adet düzensizliği, artmış FSH ve östradiol seviyeleri ile düşük LH seviyeleri ve pelvik USG'de polikistik over görünümü ve endometriyal kalınlaşmanın görülmesi
6. Postmenopozal kadınlarda, artmış FSH ve/veya α -subüniti ile birlikte azalmış LH düzeyi. Normal postmenopozal dönemde FSH ve LH birlikte artmıştır.

Gonadotropinomalarla ayırıcı tanı yapılması gereken durumlar;

Makroprolaktinoma: Genellikle PRL seviyesi >200 ng/mL'dir.

Primer hipogonadizm: Uzun süreli primer hipogonadizm gonadotrof hücreleri uyarak hipofizde hiperplaziye neden olur. Bu durum tıpkı gonadotropinoma gibi artmış gonadotropin seviyelerine neden olur ise de burada FSH ve LH birlikte artmıştır.

Polikistik over sendromu: PKOS'lu kadınlarda USG'de çok sayıda folikül mevcuttur ancak bu foliküller küçük ve periferik yerleşim göstermektedir. PKOS'da gonadotropinomanın aksine serum LH düzeyi yüksek, FSH düzeyi düşük olma eğilimindedir. Hiperandrojenemi PKOS'da ön planda iken gonadotropinomalarda hiperöstrojenemi ön plandadır. Östradiol seviyesinin >500 pg/mL olması PKOS'dan ziyade gonadotropinomayı düşündürür. Ayrıca GnRH agonistlerine FSH cevabı gonadotropinomalarda paradoks artış gösterirken PKOS'da bu cevaptan azalma saptanır.

Tedavi

Gonadotropinomalarda fonsiyone olsun veya olmasın tedavi yaklaşımını tümör boyutu, görme defektleri ve baskı semptomları (nörolojik semptomlar ve hipopituitarizm) belirler.

Cerrahi tedavi

Nörolojik semptomların ve görme defektlerinin hızla düzeltilmesi açısından transsfenoidal cerrahi ilk basamak tedavi seçeneğidir (Tablo 1.14). Deneyimli ellerde tümörün cerrahi çıkarılması oldukça başarılıdır. Görme alanı defektlerinde iyileşme ya da tam düzelme vakaların %90'ında izlenir. Makroadenomların aksine, insidental mikro-gonadotropinomaların zamanla aşikar büyüme riski göstermediği ve bu sadece görüntüleme ve hormonal takiplerinin yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Sadece cerrahi uygulanan vakalar tümör nüksü ve hormonal yetersizlikler için ilk yıl 6 ayda bir, sonraki 6 yılda yıllık ve daha sonraları iki yılda bir kontrolü önerilir. Bu adenomlarda tümör nüksünü öngören kriterler henüz tanımlanmamıştır.

Radyoterapi

Fonksiyonsuz gonadotropinomalarda radyoterapi veya cerrahiye uygun olmayanlara (ulaşılması zor bölgedekilere) ya da cerrahi sonrası halen büyük rezidü tümörü olanlara uygulanır.

Post-operatif radyoterapinin rekürrensi azalttığı gösterilmiştir. Radyoterapi konvansiyonel radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi (protonbeam, gammaknife, lineer akseleratör) olarak uygulanabilir. En büyük yan etkisi zamanla ortaya çıkabilecek hipofiz hormon yetersizlikleridir. Bu nedenle hastaların düzenli takibi gerekir. Radyoterapinin diğer yan etkileri arasında optik sinir hasarı, kognitif fonksiyon bozuklukları ve sekonder maligniteler yer almaktadır.

Medikal tedavi

Primer tedavi olarak onaylanmamıştır. Bu amaçla somatostatin analogları, dopamin agonistleri, GnRH agonist ve antagonistleri daha çok tekli olgularda ve küçük olgu gruplarında uygulanmış ve çok farklı sonuçlar alınmıştır (Tablo 1.14). Agresif tümörler ya da cerrahi sonrası büyük rezidüsü olan olgularda medikal tedavi gündeme gelmekle beraber, somatostatin analogları ya da dopamin agonistlerinin kullanımı kısıtlı yarar sağlamaktadır. Cerrahi, radyoterapi ve medikal tedaviye rağmen büyümeye devam eden agresif gonadotropinomalarda bir sonraki basamak temazolomid kullanımıdır. Temazolomid sınırlı sayıda vakada kullanılmış ve bu vakalarda farklı yanıtlar alınmıştır.

Henüz literatürde rapor edilmiş vaka olmamakla beraber, agresif pitüiter tümör ve pitüiter karinomların yanında gonadotropinoma olgularını da içeren, devam etmekte olan immunoterapi (İmmün Checkpoint İnhibitörleri) çalışmaları da mevcuttur. Tamamlanan çalışmalarla birlikte bu ilaçların kullanımı ile ilgili daha net yorumlar yapılabilecektir.

Tablo 1.14. Fonksiyonlu gonadotropinomalarda tedavi yaklaşımı

Tedavi Seçeneği	
Cerrahi ± Adjuvan Radyoterapi	Primer tedavi seçeneğidir.
Medikal Tedavi	Primer tedavi olarak önerilmemektedir.
Dopamin Agonistleri	Kadınlarda: Genel olarak tümör veya klinik sendromun kontrolü üzerinde hiçbir faydası yoktur. FSH'da düşme ve overlerin aşırı uyarımında iyileşme vaka bazında sınırlıdır. Erkeklerde: Klinik yararı yok.
Somatostatin Analogları	Bir kadın olguda: Östradiol ve over hacimlerini normale döndürdüğü halde tümörde küçülme sağlamamış. Bir erkek çocukta: Puberte prekoks'ta klinik yarar sağlamamış.
GnRH Agonistleri	Kadınlarda: Yararı yok ve ayrıca gonadotropin sekresyonunun daha fazla uyarılması ve tümör boyutunda artış riski var. Erkeklerde: Muhtemelen hiçbir klinik yararı yok.
GnRH Antagonistleri	Vakaların sonuçları tutarsızdır.

ÖZET

- Gonadotropinomalar iyi huylu hipofiz adenomlarıdır. Çoğunlukla fonksiyonsuz olup küçük bir kısmı fonksiyonludur.
- Fonksiyonsuz gonadotropinomalar önemli bir morbidite (baş ağrısı, görme bozuklukları ve hipopituitarizm) nedenidir ve spesifik klinik bulguları olmadığından genellikle nonfonksiyone hipofiz adenomu olarak algılanırlar.
- FGA biyolojik aktif gonadotropinlerden (FSH ve LH) bir veya ikisini birden salgılayarak karakteristik klinik semptomlara neden olur.
- Premenopozal kadınlarda hipofiz adenomu ile birlikte artmış FSH ve/veya α -subüniti ile düşük LH seviyelerine adet düzensizliği, infertilite, PKOS ve overlerin aşırı uyarılma sendromunun eşlik etmesi FGA'yı düşündürür.
- Erkeklerde hipofiz adenomuna artmış FSH seviyeleriyle birlikte testislerde büyüme ve hipogonadizm bulguları FGA'yı düşündürmelidir.
- Bu adenomların primer tedavisi cerrahidir ve bu yaklaşım endokrin disfonksiyonu azaltabilir, baş ağrılarını giderebilir, görme bozukluğunu iyileştirebilir ve detaylı analiz için doku sağlayabilir.
- Kesin tanı adenom dokusunda immünohistokimyasal olarak FSH, LH ve/veya α -subünit'in pozitif boyanmasıyla konulur.
- Tekrarlama riski gözönüne alındığında, uzun süreli klinik ve görüntüleme ile takibi gereklidir ve radyoterapi gerekebilir.
- Bu adenomlarda tümör nüksünü ön gören kriterler henüz tanımlanmamıştır.
- Post-operatif radyoterapinin nüksleri azalttığı gösterilmiştir.
- FGA'da özellikle medikal tedavilerin tümör kontrolü açısından yararlı olduğunu gösteren çok az kanıt bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Chaidarou SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med.* 2002; 20: 339-348.
2. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37: 151-171.
3. Ntali G, Capatina C, Grossman A, ve ark. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4423-4433.
4. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, ve ark. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 894-904.
5. Kanaya M, Baba T, Kitajima Y, ve ark. Continuous follicle-stimulating hormone exposure from pituitary adenoma causes periodic follicle recruitment and atresia, which mimics ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Womens Health.* 2012; 4: 427-431.
6. Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, ve ark. Functional Gonadotroph Adenomas: Case Series and Report of Literature. *Neurosurgery.* 2016; 79: 823-831
7. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5: 89-98.
8. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, ve ark. How to Classify Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel).* 2020 Feb; 12(2): 514.
9. M. Beatriz S. Lopes. Diagnostic Histopathology of Tumors, 2019, Tumors of the Pituitary Gland. Chapter 17, 1211-1243
10. Ilie MD, Raverot G. Treatment Options for Gonadotroph Tumors: Current State and Perspectives. *J Clin Endocrinol Metab;* 2020;10: 3507-3518.

2. FONKSİYONSUZ ADENOMLAR ve SESSİZ ADENOMLAR

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları (HA), hipofizdeki bir kitlenin basısına bağlı olabileceği düşünülen semptom ve bulguların araştırılması amacıyla çekilen radyolojik görüntülemelerde ya da hipofiz insidentalomasının hormonal aktivitesinin değerlendirilmesi sonucu tanı alırlar. Daha çok makroadenomdurlar ve hipofiz adenomlarının yaklaşık 1/3'ünü oluştururlar.

Fonksiyonsuz HA, hipofiz adenomlarının %14-54'ünü oluştururlar, prevalans 7-41.3/100000, standardize insidans oranı 0.65-2.34/100000 olarak bildirilmektedir. En sık 4-8 dekatlarda görülmektedir. Genellikle insidental teşhis edilirler ve sıklıkla hormonal fonksiyon göstermedikleri için yaklaşık 1.96 ± 2.9 yıl geç tanı alırlar. İnsidentalomalar arasında fonksiyonsuz makroadenom sıklığı çok daha azdır (%1).

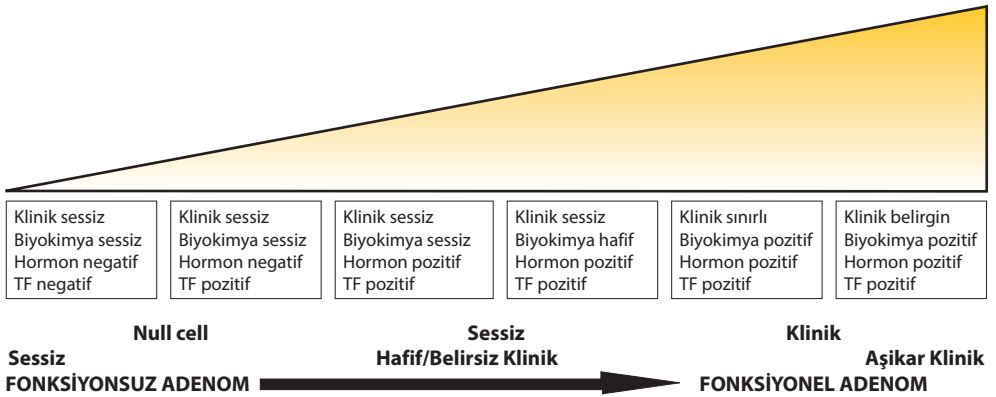
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yayınlanan, fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının immünohistokimya ve elektron mikroskobu çalışma verilerine göre önerdiği sınıflandırması Tablo 1.15'de verilmiştir. Buna göre; sessiz gonadotrof, sessiz somatotrof, sessiz kortikotrof, sessiz laktotrof, plurihormonal adenomlar (Pit1 pozitif plurihormonal adenoma-eski tanımlama silent subtype 3 adenoma, olağandışı immünohistokimyasal boyanma kombinasyonları gösteren adenomlar) ve hiçbir boyanma özelliği göstermeyen 'null cell adenom' gibi birden fazla patolojik alt tip vardır.

Tablo 1.15. Fonksiyonsuz HA'nın hormonal içeriği, transkripsiyon faktörü ve tümör davranışları

Tümör tipi	Transkripsiyon Faktörü	Hormon	Tümör davranışı
Gonadotrof	SF1	β -LH, β -FSH, α -SU	----
Kortikotrof	T-Pit	ACTH	Yüksek risk
Somatotrof	Pit1	GH	Yüksek risk
Laktotrof	Pit1	PRL	----
Plurihormonal	Pit1	GH, PRL, TSH, α -SU	Yüksek risk
Double/Triple adenom	Değişken	Değişken	----
Null-cell	Yok	Yok	----

Fonksiyonsuz HA'ları, hormonal açıdan aktif olmayan yani amenore-galaktore ve GH, kortizol ya da tiroid hormon fazlalığına ait klinik semptom ve bulgular göstermeyen adenom grubu olarak tanımlanmaktadır. Ancak son yıllarda, immünohistokimyasal boyamalar aracılığı ile bu fonksiyonsuz HA'ların büyük kısmını gonadotropinomaların (FSH/LH salgılayan hipofiz adenomu) oluşturduğu görülmektedir. Benzer boyama teknikleri ile klinik bulguları olmayan "kliniği sessiz" somatotrof, laktotrof, tirotof ve kortikotrof adenomlar da saptanmaktadır. Bu adenomlarda klinik bulgu olmamasına rağmen suprafizyolojik ılımlı miktarda hormon salınımı olduğu bilinmektedir. Bunların yanı sıra "tamamen sessiz" adenomların ise hem kliniği sessiz hem de hormon salınımı hiç yoktur. Klinik bulguları olmayan ancak hormonal farklılık gösteren bu iki durumda, adenom hücreleri immünohistokimyasal boyama ile GH, PRL, TSH ve ACTH pozitif

yanıt verirler (Tablo 1.15, Şekil 1.6). Fonksiyonsuz HA'ları genellikle çok büyüktür ve fonksiyonlu adenomlara göre daha agresif karaktere sahiptirler. İmmünohistokimyasal incelemelere göre fonksiyonsuz HA'ların yaklaşık %80'ini sessiz gonadotrop, %15-20'sini sessiz kortikotrop, %2-4'ünü sessiz somatotrop adenomlar oluşturmaktadır. Daha az oranda sessiz laktotrop, tirotrop, polirihormonal ve null –cell adenomlar görülmektedir. Ayrıca son yıllardaki moleküler genetik çalışmalar, sporadik fonksiyonsuz HA olgularında tespit edilen somatik ve germline mutasyonlar ile bu adenomların ailesel sendromlarla (MEN1, MEN4, FIPA, vb.) ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 1.6. Fonksiyonsuz adenomdan fonksiyonel adenomlara geçiş. TF; Transkripsiyonel Faktör.

Fonksiyonsuz mikroadenomların çoğunda büyüme potansiyeli düşüktür, benignidler, asemptomatik seyrederler. Fonksiyonsuz makroadenomlar da genellikle benignidir ancak sinsi seyirli olduklarından sıklıkla geç tespit edilirler. Genellikle %87'si görme problemleri ve %66'sı baş ağrısı nedeniyle kliniğe başvururlar. Baş ağrısının tipik bir özelliği yoktur, genelde diffüzdür. Nadiren, adenomun sella tabanında yaptığı erozyon nedeniyle burundan serebrospinal sıvı sızıntısı (rhinore) olabilir. Nadiren adenomdaki hemorajiye bağlı ani görme kaybı ve ciddi baş ağrısı gelişebilir. Tümör apopleksisi olarak adlandırılan bu durum acil endokrin bir tablodur. Adenomda hemoraji sıklıkla gebelikte, cerrahi girişimlerde, antikoagülan kullanım öyküsü olanlarda, daha az sıklıkla TRH ve GnRH uyarı testleri sırasında, GnRH analoglarının kullanımında veya spontan gelişebilir. Erkek cinsiyette, makroadenomda, kavernoöz sinüs invazyonu olanlarda apopleksi daha sık görülmektedir.

Fonksiyonsuz HA'nın hormonal değerlendirmesinde serumda PRL, GH, IGF-1, FSH/LH ve α -subünit, testosteron, östradiol, ACTH, kortizol, TSH, sT4 ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Bu adenomlara ait verilerin değerlendirildiği metaanalizlerde hipopituitarizm prevalansı %37–85 arasındadır. Panhipopituitarizm ise %6–29 oranındadır. En sık rastlanan bozukluk GH eksikliği (%61–100) olup bunu sıra ile FSH/LH (%36–96), ACTH (%17–62) ve TSH (%8–81) eksiklikleri izlemektedir. Bazal kortizol, TSH ve sT4 düzeylerin ölçümü özellikle cerrahi uygulanacak hastaların preoperatif değerlendirmesinde önemlidir ve ihmal edilmemelidir. Hastanın genel sağlık durumuna göre, ACTH uyarı testi, insulin tolerans testi, CRH testi yapılabilir. GH

eksikliği tanısı için ek dinamik testler (insülin tolerans testi, glukagon uyarı testi vb) gerekebilir. Antidiüretik hormon eksikliği nadirdir fakat %7 kadar vakada tesbit edilebilir. Hormonal eksiklik doğrulanırsa; önce steroid hormonun ve gerekiyorsa ardından tiroid hormonun yerine konulması önerilir.

Fonksiyonsuz makroadenomda sap basısına bağlı PRL değeri genellikle 100 ng/mL altındadır, nadiren 200 ng/mL'ye yükselebilir. Bu durumda prolaktinoma ile ayırıcı tanısında 'hook effect' bakılmalıdır (bkz; prolaktinoma).

Tedavi

Fonksiyonsuz HA'da yönetim, multidisipliner (endokrinolog, beyin cerrahisi, oftalmolog, nörolog, patolog) ve bireysel olmalıdır.

Fonksiyonsuz mikro ve makroadenomların izlem ve tedavi seçiminde adenomun büyüme potansiyeli önemlidir. Makroadenom ve solid lezyonlarda büyüme potansiyeli mikroadenom ve kistik lezyonlardan daha fazladır, yıllık ortalama büyüme hızı makroadenomda 1 mm ve mikroadenomda 0.4 mm'dir. Bir metaanalizde 8 yıl üzerinde konservatif izlenen mikroadenomlu olguların %10'unda ve makroadenomların %24'ünde tümörde büyüme saptanmıştır. Büyüme potansiyelleri düşük olan mikroadenomlar izlenirler. Makradenomlarda ise adenomun tipine ve takipteki boyutuna ya da hormonal durumuna göre tedavi kararı verilir. Ayrıca hastanın yaşı, fertilité isteği ve genel sağlık durumu da verilecek tedavi kararında etkilidir.

Fonksiyonsuz asemptomatik mikroadenomlar, bası bulgularının olmaması durumunda, uzun süreli takipte ciddi bir büyüme göstermediklerinde konservatif izlenebilirler.

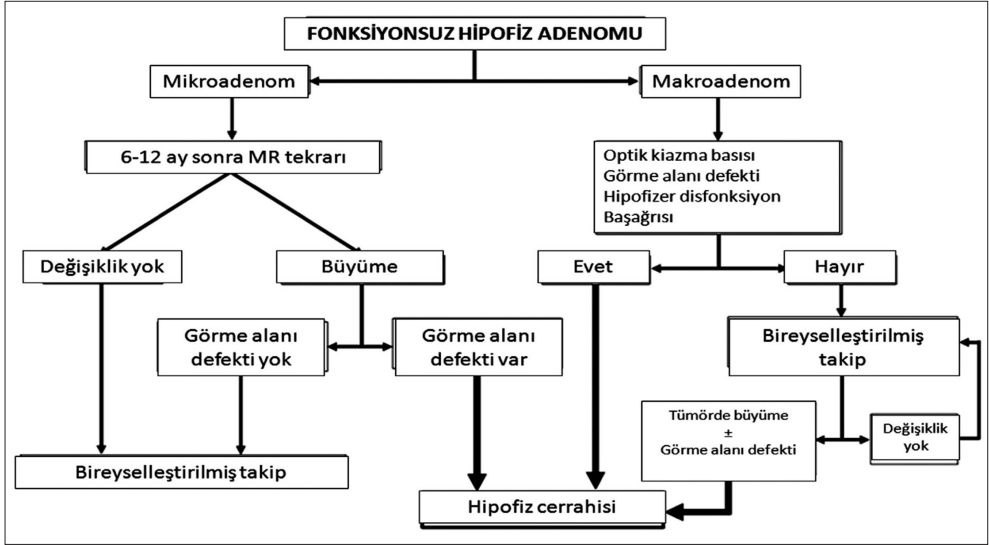
Fonksiyonsuz semptomatik makroadenomlarda tedavinin amacı, görme problemlerini veya diğer nörolojik semptomları ortadan kaldırmak, adenomun mümkün olduğunca rest bırakılmadan çıkartılmasını sağlamak ve nüksü önlemek, mevcut olan veya yeni gelişen hormonal eksikliklerin yerine konulmasını temin etmektir. Bu adenomların tedavisinde cerrahi, radyoterapi veya medikal tedavi seçilebilir. Cerrahi tedavi, görme alan defekti veya görme kaybı, oftalmopleji, hipofiz apopleksisi, tedaviye dirençli baş ağrısı ve kitle etkisine bağlı diğer nörolojik semptomların varlığında tercih edilir. Cerrahi için göreceli endikasyonlar, hipopituitarizm, lezyonun optik kiazmaya yakın olması ve optik kiazmaya doğru belirgin büyümenin izlenmesidir. Operasyon kararı verilen hasta hormonal eksiklik açısından (özellikle hipokortizolemi ve hipotiroidi) değerlendirilmeli ve preoperatif gerekli replasman tedavisi yapılmalıdır. İleri yaş, eşlik eden komorbiditeler ve anestezi riski yüksek olanlarda medikal tedavi veya radyoterapi düşünülebilir. Etkinliği kanıtlanmış medikal tedavi seçenekleri olmamakla birlikte, dopamin agonistlerinden özellikle kabergolinin tümörün stabilizasyonunda daha başarılı olduğu düşünülmektedir. Somatostatin analogları (oktreotid ve pasireotid) ile kısa süreli olgu bazında tedavi sonuçları yüz güldürücü olmadığı gibi uzun süreli kullanım sonuçları bilinmemektedir. Özellikle null-cell adenom'da somatostatin reseptör-3'ün aşırı ekspresyonu pasireotid'in umut vereceğine işaret etmektedir. Agresif seyirli adenomlarda temozolomide önemli bir tedavi seçeneğidir. Medikal tedavi seçeneklerinin (GnRH agonist/antagonistleri, peptid reseptör radyonüklid tedavi, PI3K/AKT/mTOR yolak ajanları, vb.) artması yönünde çalışmalar devam etmektedir. Radyoterapi cerrahinin yapılamadığı durumlarda, cerrahi sonrası inkomplet rezeksiyon olan semptomatik hastalarda, tümör rekürrensinde tercih edilebilir. Ancak

uzun dönemde hipopituitarizme yol açabileceği gibi tümörde büyüme riski de yarattığı bildirilmektedir. Bu hastalarda tedavi seçimi bireyselleştirilmeli ve tedavi yönetimi klinik seyre göre düzenlenmelidir.

Cerrahi sonrası hiperpolaktineminin azalmasıyla birlikte %15–50 bir veya daha fazla hormon yetersizliği düzelebilmektedir. Aksine preoperatif hormonal eksiklik olmayanlarında %2–15’inde bir veya daha fazla hormonal yetersizlik görülebilmektedir. Olgular cerrahi sonrası 7–10 gün içerisinde öncelikle hipokortizolemi ve diabetes insipidus açısından izlenmelidir. İlk hafta diabetes insipidus açısından serum sodyum ve idrar miktarının takibi yapılmalıdır. Benzer şekilde, sekonder hipotiroidi ve hipogonadizm açısından da olgu incelenmelidir. Erken dönemde kısa ACTH testi güvenilir değildir, sadece insülin tolerans testi %100 sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak, hastanın genel sağlık durumu bu testler için uygun değilse, değerlendirme cerrahiden 4–6 hafta sonraya ertelenmelidir. Bu süre içinde düşük doz steroid replasmanı başlanabilir. Cerrahi sonrası takipte hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın zaman içerisinde düzeldiğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Olgunun takibinde cerrahi sonrası 3, 6 ve 12. ayda hormonal değerlendirmeler önerilmektedir.

Cerrahi veya RT sonrası takipte, rezidü ve nüksün değerlendirilmesinde MR tercih edilir. Cerrahi sonrası genel olarak postoperatif ilk radyolojik görüntüleme cerrahiden 3–4 ay sonra yapılır. Cerrahi olarak tümörün tamamen çıkarıldığı olgularda bile 1, 5 ve 10 yıllık takiplerde nükslerin olabileceği ve tekrar ameliyat gerekebileceği bildirilmektedir. Ancak, uzun dönem takipte radyolojik görüntülemenin ne kadar sürede ve hangi sıklıkta yapılmasını belirleyen kanıta dayalı öneri bulunmamaktadır. Cerrahi öncesi optik kiazmaya yakın ya da bası yapan adenomlarda, postoperatif dönemde görme fonksiyonları tekrar değerlendirilmelidir.

Fonksiyonsuz HA’larının progresyon riski nedeniyle uzun vadeli takiplerinin gerektiği ve tümörün progresyon riskini belirleyen en önemli faktörün yönetim yaklaşımları (cerrahi, radyoterapi veya izlem) olduğu vurgulanmaktadır. Bir meta-analizde mortalite riskinin fonksiyonsuz HA’larında sağlıklı popülasyondan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Olgular kardiyovasküler, solunum sistemi ve enfeksiyöz hastalıklardan kaybedilmişlerdir. Mortalitedeki risk faktörleri için konsensus kararı alacak veriler yetersiz olmakla birlikte replasman yetersizliği, ileri yaşta tanı alma, glukokortikoid replasmanının yüksek dozda yapılması ve kadın cinsiyet mortalitenin önemli belirleyicileridir. Bu adenomlarda nüksü ve invazyonu belirleyen faktörler arasında, rest tümör varlığı, tümörün ekstrasellar yayımlı olması ve immünohistokimyasal özellikleri yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (2004) atipik hipofiz tümörlerinin tanımlanmasında (benign, karsinom veya atipik) mitotik aktivite, Ki-67 ve p53 immün reaktivite değerlendirme kriterlerini belirlemiştir. Hücre proliferasyonun güvenilir bir belirteci olan Ki-67’nin yüksekliği (≥ 3), tümör boyutunun çapı ve nüks riski ile ilişkilendirilmektedir. 2017 düzenlemesinde ise, prognostik kabul edilen bu faktörlere ek olarak, tümörün radyolojik özelliklerinin ve cerrahi sonuçlarının da prognoz açısından önemli olduğuna vurgu yapılmaktadır.



Şekil 1.7. Fonksiyonsuz adenomlarda takip (16 nolu referanstan uyarlanmıştır.)

Fonksiyonsuz Hipofiz Adenomu ve Gebelik

Makroadenomlarda fertilitede azalma nedeniyle gebelik nadirdir. Gebelik planlayan optik kiazmaya yakın fonksiyonsuz HA bulunan kadınlarda, adenomun kiazmaya bası riskini azaltmak ve fertilitede potansiyelini artırabilmek için cerrahi düşünülebilir. Gebelik sırasında, intrasellar fonksiyonsuz mikroadenomu olan ve sorunsuz bir gebelik geçirenlerde rutin endokrinolojik takip önerilmemektedir. Fonksiyonsuz makroadenomu ve/veya ekstrasellar yayılım gösteren adenomu olan gebelerde ise, bası bulguları ve hipofiz yetmezliği açısından izlem yapılmalıdır. Tümörün progresyonunu düşündüren semptomların olması veya hipofiz apopleksisi durumunda, nöro-oftalmolojik muayene ve MR değerlendirmesi önerilir. Gebelik sırasında semptomatik klinik bulguların olması durumunda, adenom hacmini azaltmak için tercih edilen seçenek cerrahidir. Cerrahi gerekirse 2. trimesterde yapılmalıdır. Bunun dışında gebeliğe bağlı hipofiz büyümesiyle birlikte var olan adenom basıya yol açıyorsa dopamin agonistleri de denenebilir. Klinik gereklilik olmaması durumunda, fonksiyonsuz HA'nın fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hipofizer görüntüleme doğumdan 3-6 ay sonrasına kadar ertelenebilir.

Kaynaklar

1. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, ve ark. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76 (3): 239–47.
2. Gabalec F, Beranek M, Netuka D, ve ark. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2012 Jun; 15 (2): 222–6.
3. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, ve ark. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016; 79: E533–5.
4. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017 Feb 7; 317 (5): 516–524.
5. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: The silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26 (4): 447–460.
6. Ziu M, Dunn IF, Hess C, ve ark. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Posttreatment Follow-up Evaluation of Patients With nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 2016 Oct; 79 (4): E541–3.
7. Sam AH, Shah S, Saleh K ve ark. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 Dec; 83 (6): 861–5.
8. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, ve ark. Outcome of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Regrow After Primary Treatment: A Study From Two Large UK Centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1; 102 (6): 1889–1897.
9. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, ve ark. Natural history of Nonfunctioning Pituitary adenomas and incidentalomas: Asystematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (4): 905–912.
10. Tampoulou M, Fountas A, Ntali G, ve ark. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. Jan 2018, open access publication.
11. Galland F, Lacroix L, Saulnier P, ve ark. Differential gene expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas based on microarray analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Apr 21; 17 (2): 361–71.
12. Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine* 2016 Jul; 53(1):28–34.
13. AlMalki MH, Ahmad MM, Brema I, et al. Contemporary Management of Clinically Non-functioning Pituitary Adenomas: A Clinical Review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020 Jun 24;13:1179551420932921
14. Mete O & Lopes MB 2017 Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocrine Pathology* 28 228–243
15. Yavropoulou M, Tsoli M, Barkas K, et al. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs) *Endocr Relat Cancer* 2020 Oct;27(10):R375-R390
16. Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary*. 2019 Aug;22(4):422-434.
17. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, et al. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2473-2489 uyarlanmıştır.)
18. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. A Luger , L H A Broersen , N R Biermaszet al. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 23;185(3):G1-G33.

AİLESEL HİPOFİZ ADENOMLARI

Hipofiz adenomları (HA) kafa içi tümörleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Çoğunlukla sporadik olmakla birlikte (%95) daha az bir kısmında ailesel genetik değişiklikler rol oynamaktadır. Genetik değişiklikler sadece tümör hücrelerinde (somatik, %40) gerçekleşebilir ya da organizmanın erken gelişim (postzigotik) evresinde (mozaik, <%1) oluşabilir, germline değişiklikler (%5) olarak ebeveynlerden aktarılabilir ya da de novo olarak ortaya çıkabilir.

Ailesel hipofiz adenomlarının tarihçesi ise İncil’de Goliath’ların soyağacına (ailesel jigantizme) kadar uzanmaktadır. Ailesel akromegali ve jigantizm tüm hipofiz adenomlarının çok küçük bir bölümünü oluşturur. Bunlar izole olabilir ya da bazı sendromların (MEN1 ve Carney complex, gibi) bir bileşenini oluşturabilir.

Tüm hipofiz adenomlarının %5-10’unu oluşturan ailesel hipofiz adenomları izole olabilir veya bir sendromun içinde yer alabilir. Ailesel İzole Hipofiz Adenomları (FIPA) soyunda en az iki bireyde sadece hipofiz adenomu bulunan gruptur. Sendromik olanlar ise; Multipl Endokrin Neoplazi Tip1 (MEN1) ve Multipl Endokrin Neoplazi Tip4 (MEN4), Carney kompleksi (CNC), DICER1 sendromu (hipofiz blastomasi), Feokromostoma/Paraganglioma ve Hipofiz adenomu (3Pa) ve Nörofibromatozis tip 1 gibi hastalık komplekslerinin bir bileşenini oluşturur.

Sendromik hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısını MEN1 oluşturur. MEN1 sıklığı FIPA’lardan da fazladır.

İzole Ailesel Hipofiz Adenomları (Sendromik Olmayan) ve Mutasyonları

Bu grupta “Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP)” ve “G-proteine bağlı reseptörü (GPR)” kodlayan genin (GPR101) mutasyonları yer almaktadır. FIPA olgularının birçoğunda (%70-75) bu genlerde mutasyon saptanmaması etyopatogeneizde bilinmeyen başka genlerin rol oynamakta olabileceğini akla getirmektedir.

FIPA ve AIP gen mutasyonu

“Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP)” geni kromozom 11q13.2’de lokalize bir tümör süpresör gendir. Bu gendeki mutasyonlar ilk defa 2006 yılında tanımlanmıştır ve FIPA’ların %15-25’inde ve IFS (izole ailesel somatotropinoma)’ların %50’sinde bildirilmiştir.

Ailesel hipofiz adenomları (FIPA), otozomal dominant bir hastalık olmakla birlikte, AIP mutasyonu taşıyanların sadece %20’sinde hipofiz adenomu gelişir. Bu da hastalığın tam olmayan bir penetransla aktarıldığını göstermektedir.

Ailelerin etkilenen üyeleri, aynı tipte hipofiz adenomları sergileyebileceği gibi (homojen FIPA), farklı tiplerde adenomları da barındırabilir (heterojen FIPA). Somatotrof adenomlar hem heterojen, hem de homojen FIPA’lar arasında yer alırlar. Homojen FIPA’lar arasında izole ailesel somatotropinoma (IFS; ailesel akromegali) daha sıktır. Jigantizm olgularında AIP mutasyon sıklığı daha yüksektir (%33). Heterozigot FIPA’larda, AIP mutasyonu saptanan ailelerde somatotropinoma ve prolaktinomaların sıklığı daha fazladır. Bununla birlikte, daha nadir olarak kortikotrof, tirotrif ve fonksiyonsuz adenomlar

da bildirilmiştir. AIP mutasyonu saptanan hastaların daha genç (<30 yaş), çoğunlukla erkek ve hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) adenomlarının daha büyük olduğu bildirilmiştir. Tümör apopleksi riski, AIP mutasyonu pozitif olgularda yüksektir (%8).

AIP mutasyonu pozitif akromegali olgularında genellikle birinci jenerasyon somatostatin analoglarına direnç vardır ve çok sayıda cerrahi girişim ve radyoterapi gerekebilir. Bu olgularda ikinci jenerasyon somatostatin analogu olan pasireotid ile hem hormonal, hem de tümöral yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir.

AIP mutasyonu pozitif prolaktinomalar daha büyük ve invazivdir, %50 olguda dopamin agonistlerine direnç izlenebilir ve bu nedenle cerrahi müdahale ve/veya radyoterapi gerekebilir.

Somatotropinoma, FIPA'da en sık bildirilen hipofiz adenomu tipidir, sıklığı AIP mutasyonu negatiflerde %58, mutasyon pozitiflerde %78'dir.

AIP mutasyonları, erken başlangıçlı sporadik somatotropinoma ya da prolaktinomalarda da bildirilmiştir.

FIPA kriterleri taşıyanlara, 18 yaş altı HA tanısı alanlara ve 30 yaş altı makroadenomu olanlara AIP gen mutasyonu bakılması tavsiye edilmektedir. İlginçtir ki, ülkemizden bir çalışmada 7 FIPA ailesinin (4 homojen ve 3 heterojen FIPA) hasta bireylerinde o güne kadar bildirilen AIP germline mutasyonlarından hiçbirisi saptanmamış, ancak sıklığı artmış olan 2 AIP varyantının (Q228K ve Q307R) toplumumuzda FIPA'ya yatkınlık yaratabileceği bildirilmiştir. Aynı merkezin daha sonraki çalışmasında ise, toplam 13 FIPA ailesinin 20 olgusu üzerinde MEN1 gen çalışılmış ve 2 ailenin 3 bireyinde yeni heterozigot MEN1 varyantları saptanmıştır. Uzun dönem takipli bu olgularda MEN1 ilişkili bulguların saptanmamış olması dikkat çekicidir.

X-Bağlantılı Akrojigantizm (X-LAG) ve GPR101 Gen Mutasyonu

G-proteine bağlı reseptörü (GPR) kodlayan GPR101 geni X kromozomunda (Xq26.3) yer almaktadır.

GPR101 genindeki duplikasyon, somatotrofların proliferasyonu sonucu, Büyüme hormonu-Growth hormone (GH) sentezinde artışa neden olmaktadır. Bu hastalarda, GH artışına bağlı ortaya çıkan erken başlangıçlı jigantizme; X-bağlantılı akrojigantizm (**X-LAG**) adı verilmiştir. X'e bağlı otozomal dominant geçişlidir ve penetransı %100'dür.

X-bağlantılı akrojigantizm, sağlıklı bir gebeliği takiben, normal doğum ağırlığı ile doğan çocuklarda yaşamın ilk yıllarında (≤ 3 yaş) ortaya çıkmakta ve boyda hızla uzama olmaktadır. Kızlar daha çok etkilenmektedir. Mutasyon bulunan olgularda hem hipofiz hiperplazisi, hem de hipofiz adenomu gelişebilmektedir. Adenomlar; sinüzoidal, lobular ve asiner yapılanma, mikrokalsifikasyon ve psödofolikül varlığı gibi sıradışı histopatolojik özellikler sergileyebilir. Bu mutasyon bazı akromegali olgularında da bulunabilmektedir. Hastalık kontrolü, medikal tedavi (dopamin agonisti, somatostatin analogu ve GH reseptör antagonist kombinasyonu) veya radyoterapi ile güçlükle sağlanabildiği için X-LAG olgularının çoğunda total hipofizektominin gerektiği bildirilmiştir. Büyüme hormonu reseptör antagonisti pegvisomantın, IGF-1'i normale getirerek büyümeyi kontrol ettiği de gösterilmiştir. Bu hastalığa, dopamin agonistlerine yanıt veren hiperprolaktinemi sıklıkla eşlik eder.

Sendromik Ailesel Hipofiz Adenomları ve Mutasyonları

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1)

MEN1 geni, 11q13 kromozomunda lokalize bir tümör süpresör genidir ve menin adlı proteini sentezler. Günümüzde bu gende çok sayıda inaktive edici heterozigot germline mutasyon bildirilmiştir. Ailesel hipofiz tümörü sendromları arasında ilk tanımlananı ve en sık görüleni MEN1'dir. MEN1 sendromu aynı hastada primer hiperparatiroidi (PHPT), pankreasın fonksiyonlu veya fonksiyonsuz nöroendokrin tümörü (NET) ve hipofiz adenomu ile karakterize otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır (Tablo 2.1).

Primer hiperparatiroidi (PHPT), hastaların %80-100'ünde ilk bulgu olarak 40 yaşından önce ortaya çıkmasına rağmen, HA'ları yaklaşık hastaların %35-40'ında gözlenmektedir. Bunlar arasında prolaktinoma (%15-20), MEN1 sendromunun ilk bulgusu olabilir, somatotropinomalar genellikle 40 yaş üstündeki olgularda gözlenir. Bu sendrom kadınlarda daha siktir, adenomlar genellikle makroadenomdur, histolojik olarak 1/3'ü saldırgan seyirlidir. Etkilenen olgularda plurihormonal hipofiz adenomları görülebilir. Fonksiyon göstermeyen adenomlar, nadiren kortikotrof adenomlar, tirotropinomalar da tanımlanmıştır. Mutasyon taşıyıcılarının rutin izlemlerinde, küçük fonksiyon göstermeyen adenomlar yakalanabilir. MEN1 sendromunda, pankreatik ya da timik nöroendokrin tümörlerin, GHRH salgılama yoluyla hipofizer hiperplazi ve akromegaliye neden olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Tablo 2.1. MEN-1 Bileşenleri ve Tanı

Endokrin tümörler	Paratiroid adenomu/hiperplazisi	%90
	Entero-pankreatik tümörler	Gastrinoma %40 İnsulinoma %10 VIPoma ve Gukagonoma %2 Fonksiyonsuz tümör %20
	Hipofiz adenomları (HA)	Prolaktinoma %20 Somatotrof adenom %5 Mikst adenom (GH/PRL) %5 Kortikotrof adenom %2 Tiotrof adenom <%1 Fonksiyonsuz adenom %17
	Karsinoidler	Timik karsinoid %2 Bronşial karsinoid %2 Gastrik karsinoid %10
	Adrenal patolojiler	Bilateral hiperplazi ve fonksiyonsuz adenom (çoğunlukla) Tek / çift taraflı feokromositoma %0.1
Endokrin dışı tümörler	Ciltle ilgili tümörler	Yüzde anjiofibrom %85 Kollajenom %70 Lipom %30
	Santral sinir sistemi lezyonları	Menenjiyom % 5-8 Ependimom %1

Aşağıdaki üç kriterden herhangi birinin bulunması ile MEN1 sendromu tanısı konulabilir:

- 1) Aynı şahısta MEN1 ilişkili iki veya daha fazla tümörün bir arada bulunması (paratiroid adenomu, enteropankreatik nöroendokrin tümör veya HA)
- 2) Birinci derece yakınlarında MEN1 tanısı bulunan bir olguda, MEN1 ilişkili tümörlerden herhangi birinin saptanması
- 3) Klinik ve hormonal olarak sessiz bir olguda, germline MEN1 mutasyonu saptanması

MEN1 sendromu 5-81 yaş aralığını etkilemektedir ve klinik bulgularının %80'i bu yaş aralığında gelişir. Buna rağmen, biyokimyasal bulgular, %98'in üzerinde olguda 50 yaşına kadar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, MEN1 sendromunun rutin ilk komponenti olarak bilinen PHPT farklı coğrafik bölgelerde, diğer komponentlerden sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle genç makroprolaktinoma olgularında hiperkalsemi mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca, AIP mutasyonu negatif FIPA hastalarında ve onların birinci derece yakınlarında MEN1 genetik varyasyonlarının taranması önerilmektedir. Diğer taraftan, HA geliştirme riski nedeniyle, MEN1 mutasyonu taşıyanların da periyodik olarak serum prolaktin (PRL) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ölçümleri yapılmalı ve gereğinde hipofiz görüntülemeleri istenmelidir.

MEN1 fenotipi sergileyen olguların %90'ında MEN1 tümör süpresör gende yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır. Bu sendromdaki genetik farklılıklar, olgularda genotip-fenotip ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Olguların %10'unda de novo germline ya da mozaik mutasyonlar bildirilmiştir. MEN1 mutasyonu pozitif olgulardaki adenomlar daha saldırgan, medikal ve cerrahi tedavilere yanıtları daha azdır.

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4 (MEN4)

MEN1 benzeri fenotipe sahip hastaların %30'unda MEN1 geninde mutasyonun saptanmaması, benzer sendromdan başka bir genin sorumlu olabileceğini akla getirmiştir. Son yıllarda, sıçanlarda MEN1 ve MEN2 bileşenlerini (PHPT, HA, feokromositoma, paraganglioma, multifokal tiroid C-hücre hiperplazisi, endokrin pankreas hiperplazisi) taşıyan farklı bir gen "Cyclin dependent kinase inhibitor-CDKN1B" mutasyonu saptanmış ve bu tabloya ilk olarak "MEN X" adı verilmiştir. Benzer şekilde, MEN1 bileşenleri olan ve 30 yaşında akromegali, 46 yaşında PHPT ortaya çıkan bir olguda da MEN1 gen yerine CDKN1B geninde germline mutasyon (c.227G>A) saptanmıştır. İnsanlarda da klinik fenotipi MEN1 sendromuna çok benzediği halde, sorumlu geni farklı olan ve nadir görülen bu sendrom "MEN4" olarak adlandırılmıştır. Anılan sendromdaki HA'ları 30-79 yaş arasında ortaya çıkmakta, fonksiyonlu/fonksiyonsuz olabilmekte ve MEN1'dekilere kıyasla daha az saldırgan davranış göstermektedir.

Yaygın olarak çalışılmamakla birlikte, MEN1 fenotipi sergilediği halde, MEN1 mutasyonu saptanamayan olgularda CDKN1B mutasyonlarının taranması önerilmektedir.

Diğer taraftan, AIP negatif FIPA olgularında CDKN1B gen mutasyonları düşük sıklıkta (%2) saptanmıştır. Ancak bu mutasyonların FIPA olgularında adenoma neden olmadığı, sadece adenom gelişimine katkıda bulunan bir faktör olabileceği bildirilmiş ve rutin tetkiki önerilmemiştir.

Bütün bu bilgiler ışığında, MEN4'ün klinikopatolojik profilini tamamen açıklığa kavuşturmak için CDKN1B geninin hipofizde adenom oluşumu üzerindeki rolünün daha fazla araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Carney Kompleksi (CNC)

Carney kompleksi, bir tümör süpresör gen olan "protein kinaz A regülatuar 1-alfa (PRKA1A) subunitinde inaktive edici mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. Büyük delesyonların daha ağır bir klinik tabloya neden olduğu bildirilmektedir. Kalp, deri ve memede miksomalar, hiperpigmentasyon ve endokrin aktivite artışıyla karakterizedir. Noktasal

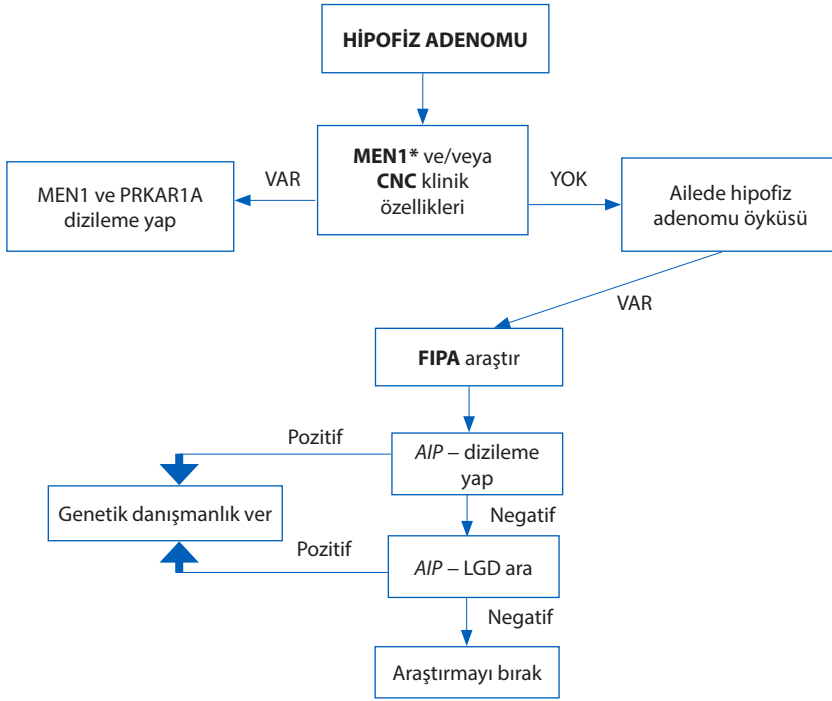
tarzda pigmentasyon artışı özellikle dudaklarda, göz kapaklarında, konjonktivada (lentigines) olmak üzere yüzde ve oral mukozalarda görülür. En sık eşlik eden endokrinopati “primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)” olarak adlandırılan ACTH-bağımsız Cushing sendromudur. Bu kompleksin diğer bileşenleri arasında başta sertoli hücreli testis kanseri olmak üzere, tiroid ve pankreas kanserleri, periferik sinir şivannomaları yer almaktadır. Hastalığa neden olan mutasyon, protein kinaz A (PKA) sinyal ileti yolunda aktivite artışına neden olarak somatotrofların proliferasyonuna da yol açmaktadır. Olguların yaklaşık %75’inin GH aksı bozuk olmasına rağmen, yalnızca %10’unda klinik olarak akromegali izlenir. Somatotrof hücreleri etkilemiş hipofizer hiperplazi %67 olguda gözlenirken, sadece %10-12 olguda gerçek bir GH üreten hipofiz adenomu görüntülenebilir. Bu nedenle, CNC şüphesi olan olgularda GH ve IGF-1 aksının rutin olarak incelenmesi önerilmektedir.

“3PA: (Pituitary, Paranglioma, Pheochromocytoma)”

Süksinat dehidrogenaz, birden fazla alt tipten (SDHx: -A,-B,-C ve -D) oluşan büyük bir enzim kompleksidir. Bu enzim tümör supresyonunda rol oynar. Ailesel paraganglioma/feokromositoma olgularında bu enzimin alt tiplerinin genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır. Literatürde, SDHD germline mutasyonu taşıyan bir olguda akromegali, paraganglioma ve feokromositoma birlikteliği saptanmış ve bu 3 farklı adenom birlikteliği “3PA: Pituitary, Paranglioma, Pheochromocytoma” olarak tanımlanmıştır.

Yakın zamanda feokromositoma, hipofiz adenomu ve endokrin ilişkili-ilişkisiz tümör sergileyen ailelerde MAX mutasyonu tanımlanmıştır.

Genetik mutasyonu taşıdığı saptanan bireyin birinci derece yakınlarına (ebeveyn, kardeş ve çocuklar) genetik inceleme yapılmalıdır. Mutasyon taşıyan asemptomatik aile bireylerinde bazal klinik bulgular belirlenmeli, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri istenmelidir. Takip aralıkları mutasyon taşıyan asemptomatik olgunun yaşı ve tablonun durumuna göre belirlenmelidir.



Şekil 2.1. Ailesel hipofiz adenomlarında önerilen genetik tarama yaklaşımı (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır) (*): Tüm hipofiz adenomlarında hiperparatiroidi araştırılmalıdır. FIPA: Ailesel izole hipofiz adenomu. **AIP:** Aryl hydrocarbon receptor interacting protein; **CNC:** Carney complex; **LGD:** Large gene deletion (gendeki büyük delesyonlar ancak MLPA yöntemi ile tespit edilir); **MEN1:** Multipl Endokrin Neoplazi tip 1 geni; **PRKAR1A:** Protein kinaz A regülatuar 1-alfa subünit.

ÖZET

Bir soyda iki veya daha fazla bireyde aynı hastalığın bulunması, bunun genetik bir hastalık olduğunun kanıtıdır **(1954, Wermer P)**

1. Hipofiz adenomlarında “**ailesel farkındalık**” erken tanı için çok önemlidir.
 - Ailesel izole veya sendromik hipofiz adenomlarında genetik çalışmalar rutine girmedikçe, hasta klinik ve laboratuvar olarak çok iyi araştırılmalı ve aile öyküsü negatif bile olsa, her kontrolünde bu açıdan mutlaka sorgulanmalıdır.
2. Genetik etyolojinin bilinmesinin yararları ise,
 - Klinisyene, hastalığın diğer bulgularını tahmin etmede ve hastalığın takibinde yol gösterici olması,
 - Hastanın birinci derece yakınlarında genetik yatkınlığın belirlenmesi ve asemptomatik bireylere erken teşhis ve tedavi olanağı sağlayabilmesi,
 - Hastaya geleceğe ilişkin hastalık sonuçları hakkında eğitim ve danışma fırsatı sağlayabilmesi,
 - Adenomların yapısını, klinik davranışını ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilmesi,
 - Hedefe yönelik olası tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilmesidir.
3. Kimler ailesel hipofiz adenomları açısından taranmalıdır?
 - Ailesinde hipofiz adenomu öyküsü olanlar
 - Erken başlangıçlı hipofiz adenomu olanlar
 - Hipofiz adenomu barındırma riski taşıyan sendromik özellikler sergileyenler
4. **AIP mutasyon araştırılması önerilenler;** FIPA kriterleri taşıyanlar ile 18 yaş altı hipofiz adenomu ve 30 yaş altı makroadenomu olanlardır. AIP mutasyon taşıyıcıları için tarama çalışmaları 10 yaşından önce başlatılmalıdır. Her 5 yılda bir kez tekrarlanmak üzere, bazal hipofiz MRG ve yıllık serum GH, IGF-1 ve prolaktin ölçümleri yapılmalıdır. Eğer bireyde 30 yaşına kadar yapılan taramalarda patoloji izlenmez ise, takip aralıkları uzatılabilir.
5. MEN1 mutasyonları taşıyanları taramaya 5 yaşında başlamalı ve yıllık serum PRL ve IGF-1 ölçümleri, her 3 yılda bir kez de hipofiz MRG yapılmalıdır.
6. Ailesel hipofiz adenomu araştırıldığı halde sorumlu mutasyon saptanamayan ailelerde aile bireylerinin genetik olarak incelenmesine gerek yoktur. Ancak, klinik semptom ve bulguların izlenmesi önerilir.

Kaynaklar

1. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24: 195–208.
2. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, ve ark. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. 2013; 34: 239-277.
3. Concolino P, Costella A, Capoluongo E. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update of 208 new germline variants reported in the last nine years. *Cancer Genetics* 2016; 209: 36-41.
4. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, ve ark. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 533-41.
5. Daly AF, Tichomirowa, MA, Petrossians P, ve ark. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:E373-383.
6. Daly AF, Beckers A. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA) and Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Gene. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015; 44: 19–25.
7. Dénes J, Korbonits M. The clinical aspects of pituitary tumour genetics. *Endocrine*. 2021; 71: 663-674.
8. Donnelly DE, Morrison PJ. Hereditary Gigantism-the biblical giant Goliath and his brothers. *Ulster Med J*. 2014; 83: 86-88.

9. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly .Trends Endocrinol Metab. 2013; 24: 238-246.
10. Gadelha M, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. Pituitary 2017; 20:10–21.
11. Gordon RJ, Bell J, Chung WK, ve ark. Childhood acromegaly due to X-linked acro gigantism: long term follow-up. Pituitary 2016; 19: 560–564.
12. Herder WW. Familial gigantism. Clinics (Sao Paulo) 2012; 67: 29-32.
13. Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J, ve ark. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 1242–54.
14. Hernandez-Ramirez LC. Potential markers of disease behavior in acromegaly and gigantism. Expert Rev Endocrinol Metab. 2020; 15: 171-183.
15. Ilgreja S, Chahal HS, King P, ve ark. International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. Human Mutation 2010; 31: 950-960.
16. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Human Mutation 2008; 29: 22-32.
17. Melmed S. Pituitary Medicine From Discovery to Patient-Focused Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 769–77.
18. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics. Neuroendocrinology. 2016; 103: 18–31.
19. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, ve ark. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1(MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 2990–3011.
20. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol. 2014; 386: 2–15.
21. Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A, ve ark. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. Endocr Relat Cancer. 2012; 19: 233–241.
22. Trivellin G, Daly AF, Fauz FR, ve ark. Gigantism and Acromegaly Due to Xq26 Microduplications and GPR101 Mutation. N Eng J Med. 2014; 371: 2363–2374.
23. Vasilev V, Daly AF, Trivellin G, ve ark. HEREDITARY ENDOCRINE TUMOURS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND RESEARCH OPPORTUNITIES: The roles of AIP and GPR101 in familial isolated pituitary adenomas (FIPA). Endocr Relat Cancer. 2020; 27: T77-T86.
24. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, ve ark. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. Science 2006; 312: 1228-1230.
25. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, ve ark. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E357-366.
26. Xekouki P, Szarek E, Bullova P, ve ark. Pituitary Adenoma With Paraganglioma/Pheochromocytoma (3PAs) and Succinate Dehydrogenase Defects in Humans and Mice. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: E710–E719.
27. Yarman S, Ogret DY, Oguz SF. Do the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Variants (Q228K and Q307R) Play a Role in Patients with Familial and Sporadic Hormone-Secreting Pituitary Adenomas? Genet Test Mol Biomarkers. 2015; 19: 394–398.
28. Yarman S, Tuncer FN, Serbest E. Three Novel MEN1 Variants in AIP-Negative Familial Isolated Pituitary Adenoma Patients. Pathobiology. 2019; 86: 128-134.

HİPOFİZ İNSİDENTALOMASI

Giriş

Genellikle hipofize yönelik olmayan nonspesifik semptomlar (baş ağrısı veya baş dönmesi), kafa travması, kronik sinüzit, servikal diskopati, santral sinir sistemini içeren yakınmalar ya da kanser evrelemesi gibi nedenlerle istenen MR/BT görüntülemelerde hipofizde tesadüfi rastlanılan kitleye insidentaloma denir. Günümüzde görüntüleme tetkiklerinin yaygın kullanımı, hipofizer insidental kitlelerin tespitini artırmaktadır. İnsidentalomalar boyutuna göre mikroinsidentaloma (<1 cm) veya makroinsidentaloma olarak sınıflandırılırlar. Genellikle 6 mm'den küçük olan insidentalomalar klinik olarak önemsiz kabul edilmektedir. Diğer taraftan, 6-9 mm (large microinsidentaloma) boyutundaki bazı mikroinsidentalomaların da makroinsidentalomlar gibi davranabileceği öngörülmektedir.

Hipofiz insidentalomalarının prevalansı, otopsi çalışmaları ve hipofiz hastalığı dışındaki nedenlerle yapılan görüntüleme verilerine dayanılarak tahmin edilmektedir. Seçilmemiş hasta gruplarının retrospektif MR değerlendirmelerine göre mikroinsidentalomalar %10-38, makroinsidentalomalar ise %0.16-0.3 oranında bildirilmektedir. Postmortem 32 otopsi serisinin analizinde ortalama prevalans %10.7 (%1.5-31) oranında verilmektedir. Otopsi serilerinde fonksiyonsuz mikroadenomlar makroadenomlardan daha fazladır. İnsidentalomaların çoğunda cerrahi tedavi yapılmadığı için, kesin patolojik ve immünohistokimyasal tanı bilinmemektedir. Ancak otopsi çalışmalarında yapılan immünohistokimya değerlendirmede; insidental adenomların yaklaşık 2/3'ünün hiçbir boyanma görülmeyen 'null cell' veya prolaktin boyanan adenomlardan oluştuğu gösterilmiştir.

Hipofiz insidentalomaları arasında benign hipofiz adenomları (%90) malign lezyonlardan (%10) çok daha fazladır. Hipofiz adenomları hormon üreten hücre tipine (immunohistokimyasal boyama yöntemiyle belirlenen) veya klinik olarak fonksiyonlu/fonksiyonsuz olmalarına göre sınıflandırılmaktadır. İnsidentalomalar hormonal olarak değerlendirildiğinde, çoğunluğun fonksiyonsuz (%77) olduğu ve fonksiyonlular (%23) arasında ise birinci sırayı (%18) prolaktinomanın, ikinci sırayı (%3) somatotropinomanın aldığı ve diğerlerinin (%2) çok daha nadir olduğu bildirilmiştir. Çoğu hormon negatif olan adenomların ise immünohistokimyasal boyamalar sonucunda α -subünit ve/veya α -subünit FSH/LH pozitif adenom oldukları gösterilmiştir (Tablo 3.1). Fonksiyonlu veya fonksiyonsuz hipofiz adenomlarının takip ve tedavileri ilgili bölümlerde ayrıntılı verilmiştir. Hipofizde saptanan insidentalomaların ayırıcı tanısına hipofiz adenomu ve adenom dışı lezyonlar girmektedir (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2).

Tablo 3.1. Hipofiz insidentalomaların gruplandırılması (1-7)

Hipofiz insidentalomaları		
Hipofiz Adenom	%90	Adenom dışı lezyonlar %10
a. Fonksiyonsuz	%77	Malformasyonlar
(Çoğunlukla α ve/veya β -subunit FSH/LH pozitif)		Benign parasellar tümörler
b. Fonksiyonlu	%23	Malign tümörler
PRL salgılayan	%18	İnflamatuvar ve granülatöz lezyonlar
GH salgılayan	%3	Vasküler lezyonlar
Diğerleri	%2	

Tablo 3.2. Hipofiz insidentalomalarında adenom dışı lezyonlar (6-9)

Ratke kleft kisti	Hipofize metastaz
Dermoid kist	Lenfositik hipofizit
Epidermoid kist	Granülatöz hipofizit
Araknoid kist	Langerhans hücreli histiositoz
Hamartom	Sarkoidoz, Tüberküloz
Kraniyofarenjiom	Lenfoma
Menenjiom	Anevrizma
Gliom	Kavernöz anjiom
Germ hücreli tümör	Kavernöz sinüs trombozu
Kordoma	
Kondrosarkom	
Ependimoblastom	
Plazmositom	

Hipofiz insidentalomasına yaklaşım

Bu hastaların çoğunda hipofize yönelik semptomlar bulunmadığından anamnez alımı ve fizik muayene çok dikkatli yapılmalıdır.

İnsidentaloma ile karşılaşıldığında mutlaka bilinmesi gerek iki husus vardır.

1. İnsidentalomanın hormonal aktif (hiperfonksiyonlu) veya inaktif (fonksiyonsuz) olup olmadığının araştırılmasıdır.
2. Büyük insidentalomalarda, semptomatik olmasalar bile, kitle etki nedeniyle oluşabilecek hipopituitarizm ve görme alanı defektinin tetkik edilmesidir.

İnsidentalomalarda hormonal değerlendirme:

a. Hiperfonksiyon açısından mutlaka ölçümü gereken hormonlar

1. PRL ("hook effect" kanca etkisi veya ilaç kullanımı gibi nedenlerle yalancı düşük veya yüksek değerlerde saptanabilir, dikkatli değerlendirilmelidir)
2. IGF-1 (yaş-cinsiyet uyumlu normal referans aralığına bakılarak değerlendirilir). Son yıllarda somatotropinomaların 1/3'ünde kliniğin sessiz olduğu bilinmektedir.

b. Klinik değerlendirmeye göre ölçümü önerilen hormonlar

1. **ACTH:** Rutin ölçüm önerilmemektedir. Ancak nadir de olsa "sessiz kortikotrop adenom" nedeniyle başlangıçta bazı endokrinologlar ölçümünü önermektedir. Hiperkortizolemiye işaret eden klinik bulguların (aşırı kilo alımı, santral obezite, proksimal miyopati ve deride atrofi/ekimoz) varlığında
 - Overnight 1 mg DXMST
 - 24 saatlik UFC
 - Gece yarı serum ya da tükürük kortizolü önerilir.
2. **Tiroid hormonları (TSH ve sT4):** Hipertiroidiyi düşündüren semptomların varlığında çok nadir olan TSHoma açısından istenir.
3. **Gonadotropinler (LH, FSH ve α -subünit):** Rutin önerilmemektedir. Çoğu gonadotropinomaların kliniği sessizdir ve genellikle sadece kitle etkileri ile dikkati çekerler.

c. Hipopituitarizmin değerlendirilmesi: Büyük insidentalomalarda baskı nedeniyle hipopituitarizm ortaya çıkabilmektedir. Yapılan retrospektif ve prospektif gözlemsel çalışmalar gonadotropinlerde %30, ACTH'da %18, TSH'da %28 ve GH'da %8 oranında eksiklik olduğunu bildirmektedir.

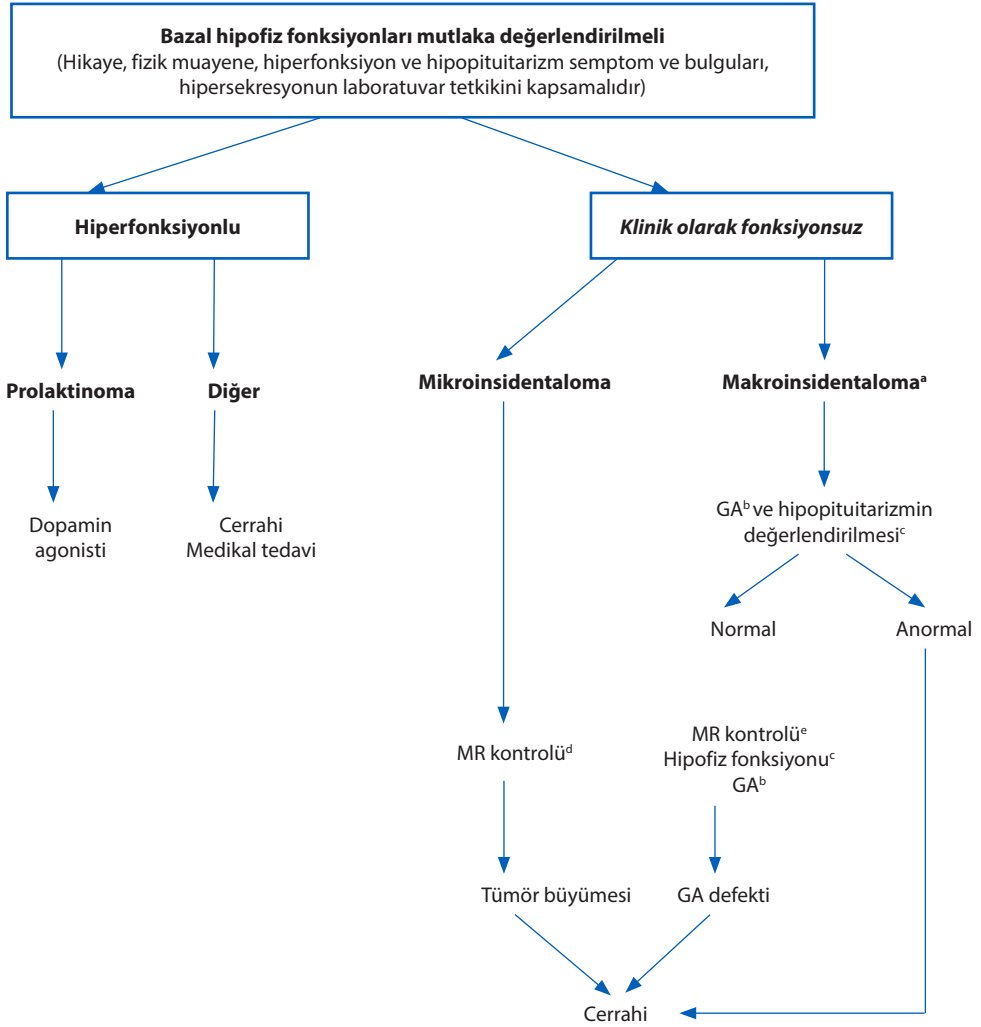
İlk defa BT ile tespit edilen insidentalomaların yapısını ve çevreyle olan ilişkisini daha iyi değerlendirmek için mutlaka hipofiz MR çekilmelidir. Optik kiazma hipofizden ~1 cm yukarıdadır. MR'da optik sinire veya kiazmaya yakın veya bası yapan bütün insidentalomalarda rutin olarak görme alanı (GA) istenmelidir. Hastanın öyküsü ve yapılan fizik muayene sonucunda amenore-galaktore varlığı, tipik akral ve Cushingoid bulgular veya hipertiroidi klinik bulguları adenomun fonksiyonel olup/olmadığı hakkında bilgi verebilir. Bunların dışında, hem hipofiz insidentaloması hem de ailesinde MEN1 hikayesi (+) olanlarda bu sendromla ilişkili diğer tetkikler de (örn., hiperkalsemi) mutlaka istenmelidir.

Bu hastalara yaklaşım ve tedavi planları (Şekil 3.1), cerrahi kriterleri taşımayanların nasıl takip edilecekleri (Tablo 3.3) aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3.3. Cerrahi kriter taşımayan hipofiz insidentalomaların başlangıç değerlendirmesi ve takibi ⁽¹⁰⁾

Sırası ile	Mikroinsidentaloma	Makroinsidentaloma
Başlangıç değerlendirme	MR Hormonal fazlalık Büyükçemikroadenomlarda (>4 mm) hormonal eksiklikler	MR Görme alan tetkiki Hormonal fazlalık Hormonal eksiklikler
İlk kontrol	12 ay sonra MR Fizik muayene veya MR'da değişiklik varsa endokrin değerlendirme	6 ay sonra MR Görme alanı tetkiki Hormonal eksiklikler
Sonraki kontroller	Büyükçemikroadenomlarda (>4 mm) 4 yıl içinde her 2 yılda bir MR Fizik muayene ya da MR'da değişiklik varsa endokrin değerlendirme	3 yıl boyunca her yıl MR 6 yıl boyunca her 2 yılda bir MR Daha sonra her 5 yılda bir MR MR kontrolleri ile birlikte hormon eksiklikleri değerlendirilmelidir.

Takipte 1-2 yılda hızlı büyüyen ve /veya optik kiazmaya ulaşan ve yakın gelecekte görmeyi tehdit edecek büyüklüğe ulaşan adenomlar cerrahiye verilmelidir. Sadece hipopituitarizme dayanarak ameliyat kararı vermek zordur. Hipopituitarizm cerrahi ile düzelebilir ise de rölatif bir cerrahi endikasyondur. Baş ağrısı kitlenin çıkarılması ile geçebilir veya geçmeyebilir. Bu nedenle başağrısı da cerrahi endikasyon için yetersizdir. Ancak adenomu optik kiazmaya yakın olan ve gebelik planlayanlar deneyimli merkezlerde cerrahiden fayda görebilirler.



Şekil 3.1. Hipofiz insidentalomalarının değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı:

- Bu grup “büyükçe mikroadenomları (>6 mm) (>4 mm) da kapsamalıdır.
- Adenom kiazmaya veya optik sinirlere bitişik veya bası yapıyor ise başlangıç ve takipte GA kontrolleri yapılmalıdır.
- Hipopituitarizmin bazal değerlendirmede ve takiplerde araştırılması, özellikle makroinsidentaloma ve daha büyük mikroinsidentalomalarda kuvvetle tavsiye edilmektedir.
- Kontrol MR’ı 1. yılda, daha sonra yıllık / 3 yıl, bundan sonra büyüklüğü değişmez ise daha seyrek çekilir.
- Kontrol MR 6 ayda, daha sonra yıllık / 3 yıl, bundan sonra büyüklüğü değişmez ise daha seyrek çekilir.

ÖZET

Hipofiz insidentaloması hipofiz dışı nedenlere yönelik radyolojik görüntülemeler sırasında tesadüfen saptanan lezyonlardır.

- Mikro-insidentalomaların (<1 cm) normal bireylerdeki prevalansı yaklaşık %10'dur.
- İnsidentalomaların yapısı, boyutu ve çevre dokularla olan ilişkisinin daha iyi değerlendirilmesi için hipofiz MR önerilmektedir.
- Bir hipofiz insidentaloması ile karşılaşıldığında lezyonun radyolojik görüntüsü (benign/malign, ve/veya invazyonu), hormonal aktif (fonksiyonlu) olup olmadığı veya bası nedeniyle oluşabilen eksikliklerin mutlaka ortaya çıkarılması gerekir.
- PRL ve IGF-1 mutlaka ölçülmelidir.
- ACTH ve tarama testleri klinik olarak hiperkortizolemi şüphesi varlığında önerilmektedir.
- Hipopituitarizm açısından çok küçük mikroinsidentalomaların araştırılması gerekmez. Ancak bütün makro ve büyükçe mikro (>6 mm çaplı) insidentalomalar bu açıdan araştırılmalıdır. Tümör basısına bağlı hipopituitarizm genellikle GH ve gonadotropin eksiklikleri (tek tek veya kombine) ile başlar ve bunları sıra ile TSH ve ACTH eksiklikleri izler.
- Optik kiazmaya baskıya bağlı görsel defektler veya nörolojik bozukluklarda ameliyat kuvvetle önerilir.
- Prolaktinoma dışındaki hormonal aktif adenomlarda ilk tedavi seçeneği cerrahi olmalıdır. Fonksiyonsuz mikroadenomlar klinik ve radyolojik görüntülemelerle izlenebilir. Asemptomatik fonksiyonsuz makroadenomlarda da konservatif izlem tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Alorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J Neurooncol 2014; 117: 379–94.
2. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, ve ark. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4268–75.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72: 377–82.
4. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, ve ark. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nation wide population-based study. Eur J Endocrinol 2015; 173: 655–64.
5. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, ve ark. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. Eur J Endocrinol 2014; 171: 519–26.
6. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, ve ark. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. International Journal of Clinical Practice. 2011; 65: 172–177.
7. Gheorghisan-Galateanu AA, Carsote M, Valea A. Incidentaloma: from general practice to specific endocrine frame. J Pak Med Assoc. 2017; 67: 917–922.
8. Raverot G, Assié G, Cotton F, ve ark. Biological and radiological exploration and management of non-functioning-pituitary adenoma. Ann Endocrinol (Paris) 2015; 76: 201–209.
9. Vassilev V, Rostomyan L, Dally FA, ve ark. Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. European J of Endocrinol 2016; R171–R184.
10. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Pituitary incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. Maturitas. 2016; 92: 143–149.
11. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, ve ark. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With non functioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery 2016; 79: E527–9.
12. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, ve ark. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinol and Metabolism. 2011; 96: 894–904.
13. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. Presse Med. 2021; 50(4): 104081
14. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019; 33(2): 101268

KRANİYOFARENJİYOM

Giriş

Kraniyofarenjiyom hipotalamo-hipofizer bölgenin embriyonel kaynaklı epitelyal tümörüdür. Tüm intrakraniyal tümörlerin %1.2-4.6'sını oluşturur. Nadir olan bu tümör Rathke kesesinden köken alır. Karniyofarenjiyal kanalın herhangi bir yerinden ortaya çıkmakla birlikte çoğunlukla sellar/parasellar bölgede görülür.

Çocukluk çağı intrakraniyal tümörlerin %5-15'ini, hipotalamo-hipofizer bölge tümörlerinin %80'den fazlasını oluşturur. Sıklığı yılda yaklaşık milyonda 0.5-2.5 hastadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte insidansı iki dönemde en yüksek düzeye çıkar. İnsidans piklerinden biri 5-14 yaş arasında, diğeri de 50-74 yaşlar arasındadır..

Kraniyofarenjiyomlar genellikle kistik ve solid bileşenlerden oluşur. Kistik bileşen visköz yapıda olup kolesterolden zengindir. Tamamen kistik ya da tamamen solid olanları daha azdır Halbuki çocukluk çağı kraniyofarenjiyomlarında kalsifikasyon oranı yüksektir.

Histolojik olarak iki alt tipi vardır. Adamantinomatöz tip her yaşta görülür ise de 5-15 yaş ve 45-60 yaş olmak üzere iki insidans piki oluşturur. Papiller tip ise başlıca erişkinlerde ve yaşamın 5. ve 6. on yılında görülür. Papiller tip genellikle solidir, iyi sınırlıdır ve kalsifikasyonu yoktur.

Kraniyofarenjiomalar sporadik tümörler olmakla beraber aynı aileden olgu sunumlarının bildirilmesi hastalığın genetik yönünü akla getirmiştir. Nitekim son yıllarda, Adamantinomatöz tipin CTNNB1 (β -katenini kodlayan) gendeki somatik mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı ve bunların ağırlıklı olarak kistik görünümde olduğu bildirilmiştir. Papiller tipinde sıklıkla somatik BRAFV600E mutasyonları tanımlanmış ve bunların ise iyi sınırlı, kalsifikasyonsuz solid tümörler olduğu saptanmıştır.

Klinik Bulgular

Kraniyofarenjiyom benign tümördür. Ancak hipofiz, hipotalamus, optik sinir, damarlar ve üçüncü ventriküle doğru büyüme potansiyeli nedeniyle klinik bulgular tümörün kitle etkisine bağlıdır. Bası sonucu oluşan bulgular aşağıda sıralanmıştır.

1. Kafa içi basınç artışı bulguları; baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları.
2. Hipofiz sap basısına ve hipotalamik dopaminerjik nöronların hasarına bağlı olarak diabetes insipidus (Olguların yaklaşık %50'sinde)
3. Hem hipofiz hem de sapa bası sonucu hipofiz hormon sentez ve sekresyonunda bozulmaya bağlı ortaya çıkan hipopituitarizm bulguları: Çocukların %80-90'ında endokrin disfonksiyon vardır ve en sık GH ve gonadotropin eksikliği görülür. Erişkinde ise sıklık sırasına göre GH (%86), LH/FSH (%75), ACTH (%57) ve TSH (%42) eksiklikleri görülürken prolaktin yüksekliği %30 vakada saptanır.
4. Hipotalamik hasar sonucu hiperfaji, vücut ısı regülasyonunda bozulma, davranış bozuklukları, kognitif bozukluklar.
5. Optik kiazma ve görme sinirine bası sonucu bitemporal hemianopsi, papilla ödemi, optik atrofi ve tam görme kaybı ortaya çıkar.

Tanı

Kraniyofarenjiyomdan şüphelenildiğinde ilk tercih edilen görüntüleme MR'dır. Bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilir. Adamantinomatöz tipi MRG'de karnabahara benzer. Kranioyofarenjiyom sellar ve/veya suprasellar bölgede yer aldığından ve genellikle hipotalamus ile 3. ventriküle doğru genişlediğinden MR görüntüsünün kontrast öncesi ve sonrası T1 sekansta sagittal ve koronal ince kesitleri içermesi tercih edilir. T2 ağırlıklı kesitler ve 'fluid attenuation inversion recovery' (FLAIR) yöntem ise kistleri tanımlamada yararlı olduğundan bu görüntüler de alınır. Bunlarda kraniyofarenjiyom hiperintens görünür. Kalsifikasyon içerenler direkt grafilerde ve BT'de tipik görüntü oluştururlar. Adamantinomatöz tipin solid-kistik bileşenlerinin oluşu, kalsifikasyon içermesi bu bölgenin diğer kitlelerinin ayırıcı tanısında kolaylık sağlar. Papillomatöz tip ise MR'da çoğunlukla solidir, nadiren kalsifikasyonsuz kistik görünümde de olabilir.

Kraniyofarenjiyomlu hastanın hipofiz fonksiyonu mutlaka değerlendirilmelidir. Serbest T4, TSH, bazal kortizol, LH/FSH, östradiol/testosteron, PRL ve IGF-1 ölçümleri yapılmalıdır. Ayrıca elektrolitler ve metabolik parametreler değerlendirilmeli, diabetes insipidus (DI) mevcutsa gereğinde susuzluk testi yapılmalıdır. Bu hastalarda oksitosin düzeyinin de azaldığı, bunun duyu durum ve davranış değişikliklerinde rolü olduğu öne sürülmektedir. Görme durumunun değerlendirilmesi için 'görme alanı' tayini yapılır.

Tedavi ve izlem

Kraniyofarenjiyom tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Ancak tek başına radyoterapi veya daha yaygın olan cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu uygulanabilir. Yine de karar verme süreci karmaşıktır ve her bir hasta için tedavi şeklinin optimize edilmesi gerekir. Bu nedenle, tedavi kararında hipofiz cerrahisi, endokrinolog, radyolog, radyoterapist, oftalmolog ve nörologdan oluşan multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Tedavinin amacı;

1. Kitle etkisine bağlı akut semptom ve bulguları ortadan kaldırmak,
2. Hipotalamik ve hipofizer fonksiyonun düzelmesini/korunmasını sağlamak, bu sayede morbidite ve mortaliteyi azaltmak,
3. Nüksleri önlemek, uzun dönem kontrolü sağlamaktır.

Cerrahi transsfenoidal yol ya da gereğinde kraniyotomi ile gerçekleştirilir. Her ikisinde de hipotalamus, hipofiz, optik kiazma, vasküler yapılarla ilgili komplikasyonlar gelişebilir, serebros spinal sıvı sızıntısı ortaya çıkabilir. Gereğinde şant işlemi yapılabilmektedir. Tümörün büyük ve yayılmış oluşu nedeniyle tam rezeksiyon genellikle mümkün olamamakta, nüks görülmektedir. Radyolojik olarak tam rezeksiyon yapıldığı doğrulanan hastalarda bile %15-25 oranında nüks gözlenir. Nüks genellikle operasyondan sonraki ilk 5 yıl içinde olur. Operasyon sonrası 10 yıl içinde ise nüks oranı %62'ye ulaşabilmektedir. Operasyon sonrası tamamlamalı tedavi amacıyla ya da nüksü önlemek için radyoterapi uygulanabilmektedir. Monokistik Adamantinomatöz tipte intrakistik aspirasyon, kemoterapi veya alternatif ışınlama seçeneklerdir. Kemoterapi genellikle etkisizdir. Çocuk hastalarda immunoterapi denenmektedir.

Hastalarda gerektiğinde glukokortikoid ve tiroid hormon replasmanı yapılmalı, metabolik parametreler düzeltilmelidir. Dİ varlığında Desmopressin (DDAVP;1-desamino-8-D-argininevasopressin) başlanılır. Piyasada Minirin nasal spray 0.1 mg/ml, Minirin 0.1- 0.2 mg tablet, Minirin melt 60-120 mg tablet, Minirin intranasal solusyon 0.1 mg/ml olarak bulunmaktadır.

Geri dönüşü olmayan cerrahi tekniklerden bariatrik tedavi, yasal, tıbbi ve etik kaygılar nedeniyle pediatrik yaş grubunda tartışmalıdır. Şu anda, hipotalamik obezitesi olan kraniyofarenjiomalı hastalarda randomize kontrollü çalışmalarda hiçbir bariatrik tedavi yönteminin etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Ancak bariatrik cerrahinin hormon replasman tedavisi üzerindeki etkilerinin güvenli olduğu bildirilmiştir.

Takipler başlangıçta birkaç ayda bir daha sonra yılda 1-2 kez olarak yapılmalıdır. Takipte klinik değerlendirme ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri (kraniyal MR/BT) kullanılır. Uzun dönem takipte hastalarda hipotalamik disfonksiyona bağlı morbid obezite, somnolans, ısı regülasyonunda bozulma, sirkadiyan ritimde bozulma, hipopituitarizm, kognitif değişiklikler, görme kaybı, hafıza kaybı, davranış ve psikolojik değişiklikler gelişebilir. Adipsia gelişimi özellikle Dİ olan vakalarda ciddi sorun yaratır. Kraniyofarenjiomlu hastalarda tedavi stratejisi ile survi arasındaki ilişki-net değildir. Ortalama 5 yıllık survi %89-94, 10 yıllık ise %85-90'dır. Uzun süreli sağkalım yüksek olmasına rağmen, optik kiazma, hipotalamus ve hipofiz bezine anatomik yakınlık nedeniyle yaşam kalitesi ve nöropsikolojik fonksiyon sıklıkla bozulur. Hipotalamik morbidite, görsel bozulma, bilişsel ve nöropsikolojik sekeller ve yaşam kalitesinde bozulma dahil olmak üzere komplikasyonların genişliği göz önüne alındığında, deneyimli bir multidisipliner ekip tarafından uzun vadeli yönetim şarttır. Kraniofarenjiomalarda, genetik değişiklikler üzerine yapılacak ileriye yönelik çalışmalar ise bu hastalarda hedefe odaklı tıbbi tedavi olanağı sağlayacaktır.

Gebelik ve Kraniyofarenjiyom

Literatürde, gebelik sırasında ortaya çıkan ya da büyüyen kraniyofarenjiyom olguları oldukça azdır. Gebelik sırasında hipofiz adenomlarının büyüebileceği bilinmektedir, ancak kraniyofarenjiyomda bu durum sık görülmez. Kraniyofarenjiyom gebelik sırasında baş ağrısı, görme bozuklukları, diabetes insipidus, ön hipofiz hormon yetersizliği gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Bu bulgulara çok nadiren tümör içi kanamanın da yol açabildiği bildirilmiştir. Tanı için laboratuvar tetkikleri ve görme alanı testi kullanılır. Gereğinde ikinci trimesterde kontrastsız MR ile görüntüleme yapılabilir. Bilgisayarlı tomografi kullanılmamalıdır. İkinci trimester optimal cerrahi dönemidir. Cerrahi endikasyon olması halinde transsfenoidal yol tümör rezeksiyonu için gebelikte de en güvenilir cerrahi yoldur. Diyabetes insipidus varlığında desmopressin (DDAVP;1-desamino-8-D-arginine-vasopressin) kullanılır. Ön hipofiz hormon eksikliği varsa replasman tedavisi yapılır. Tedaviyi takiben gebeliğin normal seyri tamamlanarak sağlıklı doğum gerçekleşebilir.

Kaynaklar

1. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, ve ark. Craniopharyngiomas. *Endocr. Rev* 2006; 27: 371–397.
2. Sholomo M, Kleinberg D. Pituitary masses and Tumors. In: Sholomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reede Larsen, Henry M. Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011; sy 242-243.
3. Jane JA, Jr Laws ER. Craniopharyngioma. *Pituitary* 2006; 9: 323–326.
4. Muller HL. Craniopharyngioma. *Endocrin Rev*. 2014; 35: 513-543.
5. Karavitaki N. Management of craniopharyngiomas. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 219-228.
6. Sachs BP, Smith SK, Cassar J, ve ark. Rapid enlargement of craniopharyngioma in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978; 85: 577-578.
7. van der Wildt B, Drayer JI, Eskes TK. Diabetes insipidus in pregnancy as a first sign of a craniopharyngioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1980; 10: 269-274.
8. Muller HL, Gebhardt U, Maroske J, ve ark. Long-term follow-up of morbidly obese patients with childhood craniopharyngioma after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Klin. Padiatr*. 2011; 223: 372–373.
9. Zoia C, Cattalani A, Turpini E, ve ark. Haemorrhagic presentation of a craniopharyngioma in a pregnant woman. *Case Reports in Neurological Medicine* 2014; 2014: 435208
10. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, ve ark. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. *Int. J. Obes (Lond)* 2017; 41: 210–216.
11. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, ve ark. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 75.
12. Hamblin R, Tsermoulas G, Karavitaki N. Craniopharyngiomas. *Presse Med*. 2021; 50(4): 104078.

HİPOFİZİTLER

Giriş

Hipofizit, hipofiz bezini ve infundibulumu tutan, nadir görülen, otoimmün, infiltratif, enfeksiyöz, neoplastik ya da bilinmeyen patolojik süreçlerin neden olduğu, inflamatuvar bir hastalıktır. İnsidansı ve prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte, tahmini insidansı 1/9 milyon kişi ve hipofiz kitleleri nedeniyle opere edilenlerin arasındaki prevalansı $<1\%$ olarak saptanmıştır. Yeni etiyolojik nedenlerin saptanması, hipofizit farkındalığının ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması insidansın artmasına neden olmuştur.

Sınıflama ve Patogenez

İnflamatuvar süreç sadece anterior hipofizi (adenohipofizit), infundibulum ve posterior hipofizi (infundibulo-nörohipofizit) veya tüm hipofizi (panhipofizit) etkileyebilir. Süreç bazen hipotalamusa yayılabilir ya da izole hipotalamit şeklinde de prezente olabilir.

Etiyolojik olarak hipofizit primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer hipofizitte izole hipofiz tutulumu mevcuttur. Etiyolojisi tam bilinmeyen, lenfositik hipofizit (LnH) gibi otoimmün ya da diğer inflamatuvar ya da infiltratif süreçlerin hipofizi tutması ile meydana gelir. Sekonder hipofizit ise lokal süreçlere yanıt olarak (Ratke kleft kisti rüptürü), sistemik hastalıklar, enfeksiyon, neoplaziler ya da ilaçlara bağlı olarak gelişebilmektedir.

Histolojik sınıflama lenfositik, granümatöz, ksantomatöz, Ig G-4 ilişkili, nekrotizan hipofizit ve miks formları (lenfogranümatöz, ksantogranümatöz) içerir.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular genellikle hipopitüitarizm ve büyüyen hipofiz bezinin basısına bağlı olarak baş ağrısı ve görme kaybından oluşur. Klinik ve hormonal bulgular hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerine göre değişiklik gösterir. Akut ve subakut dönemde büyüyen hipofiz bezinin basısına bağlı semptom ve bulgular görülmektedir. Optik sinir basısına bağlı bitemporal hemianopsi, superior kuadrantopsi şeklinde görme alanı defektleri görülebilir. Yine bu dönemde nadiren inflamasyonun kavernoöz sinüse yayılması ile III, IV ve VI. kraniyal sinirlere bası sonucu baş ağrısı, diplopi, pupilla dilatasyonu, trigeminal sinir dallarına bası sonucu fasyal parestezi veya göz bölgesinde ağrı ortaya çıkabilir.

Hipofizit ile ilgili çoğu semptom hipofiz adenomları ve apoplekside de görülür. Ancak hipofizitte endokrin yetmezlik bulguları genellikle ani başlar. Genç, gebe ya da postpartum dönemdeki kadınlar, hipofizit yapabilecek sistemik hastalığı olanlar ve immün-checkpoint inhibitörü kullanan onkoloji hastalarında hipofizitten şüphelenilmelidir. Hipofizitte anterior ve/veya posterior hipofizer yetmezlik ile ilişkili semptomlar pitüiter hasarın yaygınlığına ve etiyolojiye göre değişmektedir. Anterior ve posterior hipofizer yetmezlik (Diabetes insipidus, DI) birlikteliği mevcut ise, etiyolojik

olarak inflamatuvar ya da infiltratif süreçler, kraniyofarenjioma ya da metastaz düşünülebilir. Bu durum hipofiz adenomlarında pek olası değildir. LnH, immünoterapi ilişkili hipofizit ve inflamatuvar süreçlerde en erken ve ilk bulgu ACTH eksikliğidir, bunu FSH, LH ve TSH eksikliği izler. Aksine hipofiz adenomu olanlarda ilk hormonal eksiklik GH olup, ACTH genellikle en son etkilenmektedir. Ayırıcı tanıda hipofiz adenomları dışında kraniyofarenjioma, Rathke kleft kisti, menenjiom, germinom, dermoid kist, lenfoma ve postpartum kadınlarda Sheehan Sendromu akılda tutulmalıdır.

Akut ve subakut dönemde görülen PRL yüksekliği esas olarak kitlenin sap basısına bağlıdır. Hiperprolaktinemi galaktore ve amenoreye yol açar. Kronik dönemde ise tanı koymak zorlaşır, hipofiz bezinde fibrozis/atrofi oluşur.

Tüm hastalarda hipofizer fonksiyon testleri (bakınız Bölüm 7) ve serum elektrolitleri değerlendirilmelidir. Farklı hipofizit tiplerinde altta yatan hastalıkla ilişkili sistemik bulgular eşlik edebilir.

Anti-Hipofiz Antikorları (APA)

Son yıllarda birkaç hipofiz otoantijen adayı tanımlanmış olmakla birlikte hiçbirinin tanısallı amacı yararlı kanıtlanamamıştır. Bazı LnH'li hastalarda antiparietal antikor (APA) tespit edilmesine rağmen bu antikorlar tanı için spesifik değildir. Bu antikorlar izole ACTH, GH ve gonadotropin yetersizliğinde sırası ile %15, %20, %26 olarak pozitif reaksiyon verir. İleride gelişebilecek hipofizer yetersizlik tahmin etmede bir gösterge olarak kullanılabilir. Bazı vakalarda izole hipotalamik veya eşlik eden hipofizer otoimmüniteyi kesinleştirmek için APA ve anti-hipopotalamik otoantikorların (AHA) araştırılması yararlı olabilir. Ancak yine de bu antikorların tanısallı güvenilirlikleri kesin tanı koymada halen çok düşüktür.

Biyopsi

Otoimmün hipofizitte kesin tanı için hipofiz biyopsisi altın standart olmasına rağmen invaziv bir işlem olması nedeniyle hastalar tarafından kabul edilmesi zordur. Biyopsi ilk incelemelerden sonra tanı net değilse, histopatolojik tipin belirlenmesi ve neoplazi gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesi için yapılabilir, ancak biyopsi endikasyonu koymak için tanımlanmış kesin kriterler yoktur.

Görüntüleme

Hipofizitlerin (%85–95) gadolinyumlu manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde; bezde genellikle simetrik suprasellar büyüme, yoğun ve homojen kontrast tutulumu, saptanır. Sağlıklı bireylerin T1 ağırlıklı görüntülerde nörohipofiz hiperintens iken, nörohipofiz tutulumunda bu parlak nokta kaybolmuştur. Adenomlarda ise hipofizde asimetrik büyüme, saptanır. Ortta hattan kaydığı ve daha az kontrast tutulduğu saptanır. Radyolojik bulgulara göre adenom ile hipofizit ayırımı Tablo 5.1'de özetlenmiştir. LnH'de kitleye komşu duramaterde artmış kontrast tutulumu "dural tail" olarak adlandırılır. Hipofizitin geç evrelerinde ise empty sella gözlenir. Tablo 5.1'den lenfositik hipofizit ve hipofizer makroadenom MR bulguları özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Lenfositik hipofizit ile adenomun ayırıcı tanısında radyolojik özellikler

MR bulguları	Hipofizit	Adenom
T1'de sinyal yoğunluğu	Göreceli düşük	İzointens
T2'de sinyal yoğunluğu	Yüksek	Genellikle izointens
Kontrast artışı	Yoğun	İlımlı, gecikmiş
Kontrast artış modeli	Homojen	Nonhomojen
Biçim	Simetrik suprasellar genişleme	Asimetrik suprasellar genişleme (Halter gibi)
Dural kontrast artışı	Sık	Nadir
Hipofiz sapı	Kalın ve deviye olmamış	Karşı tarafa deviye
Arka hipofiz T1'de sinyal yoğunluğu	Kayıp	Mevcut

Biyopsisiz olası Lenfositik hipofizit tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığı ile desteklenebilir:

1. Hemoraji veya hipotansiyon ile komplike olmamış bir gebelikte (gestasyonel) veya sonrasında (postpartum) hipofizer yetersizliğin ortaya çıkması,
2. Hipofiz MR görüntülemesinde Lenfositik hipofizite özgü homojen kontrast artışı ile birlikte suprasellar çadır tarzı uzanım gösteren kitle görülmesi,
3. Erken ve ilk ortaya çıkan hormonal eksikliklerin sıra ile ACTH, FSH, LH ve TSH olması
4. Hipofizer hormon eksikliğinin (adenomdakinin aksine) daha hızlı ortaya çıkması,
5. Hipopitüitarizmin kitle büyüklüğü ile orantılı olmaması,
6. Diğer otoimmün hastalıkları ya da organ spesifik otoantikorların tabloya eşlik etmesidir.

Tedavi

Hipofizitin tedavisi altta yatan etiyolojik nedene ve hastalığın ciddiyetine göre planlanır. Spontan remisyonlar olabildiğinden daima tedavi gerekmeyeceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle semptomatik ekstrasellar büyümesi veya önemli hipoadrenalizm belirtisi olmayan hastalar dikkatli takip edilmelidir.

Glukokortikoidler (GK) optik kiazmaya kitle basısına bağlı görme alanı bozukluğunda, kraniyal sinir tutulumunda ve analjeziklere yanıt vermeyen şiddetli baş ağrısında tedavinin birinci basamağını oluşturur. Bu tedaviyi takiben bir hafta içinde kitle küçülmeye başlar. Steroid tedavisi ile hipofiz fonksiyonlarında düzelme oranı literatürde %15-100 arasında değişmektedir. Hipofizit nadir görülen bir durum olması sebebi ile, tedavisinde kullanılan GK dozları ve tedavi süresi ile ilgili geniş, randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. İntravenöz yüksek doz ya da oral olarak kullanılabilir. Genellikle 1 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri steroid tedavisi başlanması, klinik yanıtı göre birkaç hafta ya da ay içinde (6-8 hafta) kesilmesi uygun olur. Başlangıçta verilen GK dozu ve tedavi süresi hastalığın tekrarlama riski ile ilişkili bulunmamıştır. Glukokortikoid kullanımında optimal doz ve süre hakkında halen genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Asemptomatik ve hafif vakalarda konservatif kalınması savunulmaktadır.

Glukokortikoide dirençli vakalarda, azatioprin, metotreksat, siklosporin A gibi immünsupresif ilaçlar başarılı bir şekilde kullanılmıştır, ancak uzun dönem etkinliklerinin halen doğrulanması gerekmektedir. CD20+ B lenfosit monoklonal antikor ritüksimab ve TNF- α monoklonal antikor infliksimab da steroide dirençli vakalarda denenmektedir.

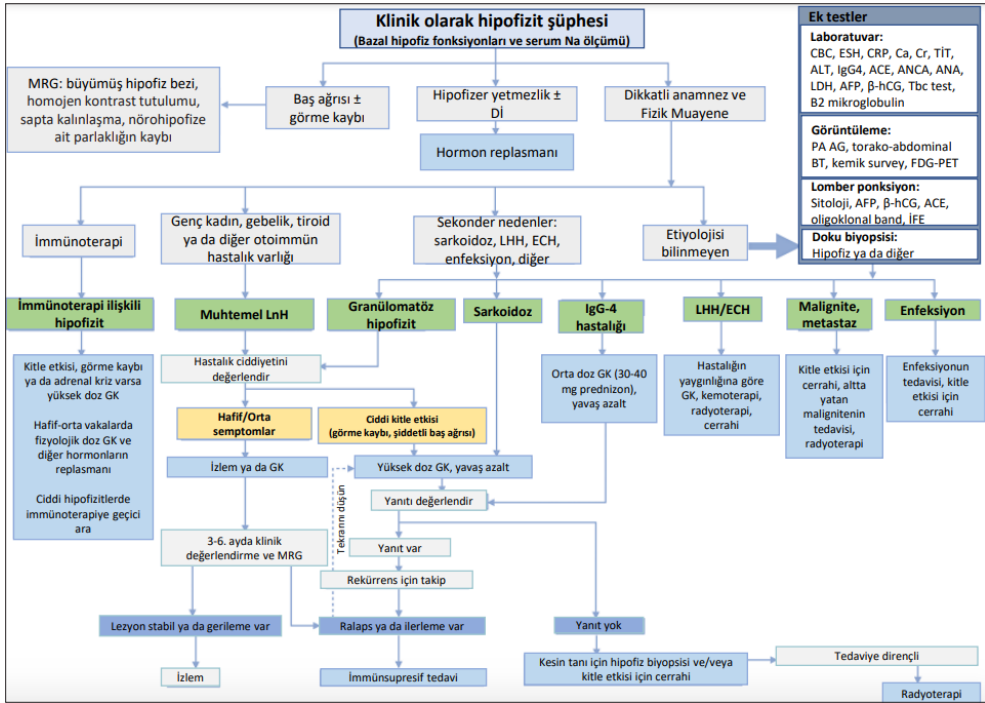
Cerrahi

Cerrahi glukokortikoide cevapsız ve ilerleyici görme defekti veya görme keskinliğinde azalma, oküler hareketlerde azalma olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Bu vesile ile histopatolojik tanı da doğrulanabilir. Cerrahi sonrası kitle belirtilerinin gerilemesi literatürde %68-100 arasındadır. Ancak kitlede belirgin küçülme ve rahatlama olmasına karşılık hipofiz fonksiyonlarının normale dönme oranı %25'lerdedir. Cerrahi sonrası nüksler %25'lerdedir.

Radyoterapi

Stereotaktik radyocerrahi ve radyoterapi cerrahiden sonra nüks eden ve glukokortikoide direnci olan hastalarda semptomları iyileştirecektir. Ancak en son tercih olmalıdır.

Hipofizit vakalarında hipofiz fonksiyonları, tedaviye yanıt ve rekürrens rutin olarak takip edilmelidir, buna yönelik algoritma Şekil 5.1'de görülmektedir.



Şekil 5.1. Hipofizit Yönetim ve Tedavi Algoritması.

DI: Diyabetes İnsipidus, GK: Glukokortikoid, İFE: İmmünifiksasyon elektroforezi, LHH: Langerhans Hücreli Histiositoz, ECH: Erdheim-Chester Hastalığı

Spesifik Hipofizit Tipleri

Lenfositik hipofizit

Lenfositik hipofizit primer hipofizit vakalarının yaklaşık 2/3'ünü oluşturur ve daha çok kadınlarda ortaya çıkar (2-4:1 kadın:erkek oranı), çocuklar ve yaşlılar da etkilenebilir. LnH kadınların yarısından fazlasında peripartum dönemde, 3. trimesterde pik yapmak üzere geç gebelik veya erken postpartum dönemde gözlenir. Hastanın kendinde veya ailesinde otoimmün hastalık öyküsü sıktır (otoimmün tiroid hastalığı, lupus, primer bilier siroz, Çölyak hastalığı), spesifik insan lökosit antijenleri DQ8 ve DR3 alleleri predispozandır. LnH ön hipofizde yoğun lenfositik infiltrasyon ile birlikte normal hipofiz yapısının bozularak fibrozis gelişmesi ile birlikte. Lenfositlerin temel olarak sitotoksik (CD8+) T- lenfosit olması nedeni ile T-hücresi aracılıklı sitotoksikite düşünülmektedir. Ciddi baş ağrısı, önemli kitle bası bulguları var ise yüksek doz GK ilk basamak tedavidir. Sistemik GK tedaviye yanıt genellikle iyidir, ama Ig-G ilişkili hipofizite göre daha azdır. LnH'in doğal seyri değişken olup prognoz önceden tahmin edilemeyebilir. Tipik olarak ilerleyici bir seyir gösterir, öncelikle hipofiz dokusu enflamasyon ve ödeme bağlı olarak büyümüştür, hastada kitle etkisine bağlı semptomlar gözlenir. Hipofiz hücrelerinin harabiyeti ile parankimde fibrozis ve atrofi gelişerek hipofiz yetersizliği ortaya çıkar. Bazı vakalarda agresif seyrederek hızlı bir şekilde nörolojik defisit gelişebilir. Ancak hiçbir müdahaleye gerek olmadan kendiliğinden iyileşen ve hipofiz fonksiyonlarında tam toparlanmanın olduğu vakalar da mevcuttur.

Granulomatöz hipofizit

Primer hipofizit vakalarının %20'sini oluşturmaktadır. Daha çok kadınlarda, 4. dekatta gözlenmekte ve otoimmün hastalıklar ile beraber seyrebilmektedir. LnH'e benzer bir klinik tablo göstermekle birlikte bazı serilerde daha ciddi seyir, daha sık baş ağrısı, yüksek anterior hipopitüitarizm oranı, (%75'e kadar) görülmekte ve LnH'e göre GK tedavisine yanıt genellikle daha az olmaktadır.

Sarkoidoz kazeifiye olmayan granulomlarla seyreden sistemik otoimmün bir hastalıktır, <%1 vakada hipofiz tutulumu gözlenir. Sinonazal granulomlar sellaya yakın yerleşebilir, kraniyal sinirler, bazal hipotalamus, 3. ventrikül tabanı etkilenebilir. Hipofiz tutulumu olan hastaların 1/3'de serum ACE düzeyi yüksek iken, BOS'da %50 vakada yüksek ACE düzeyi saptanmıştır. Klinik tabloda hipogonadizm en sık rastlanan bulgu iken, vakaların % 50'sinde Dİ mevcuttur. Hipofiz MR'da hemen tüm vakalarda GK tedavi ile gerileyen hipotalamo-hipofiz veya stalk kalınlaşması mevcuttur, ancak hormonal bozukluklar uzun dönem sebat edebilir.

Polianjit ile birlikte granulomatozis ender (<1%) olup, genellikle multisistem hastalığı ile birlikte (kulak, burun, boğaz, akciğer, böbrek, deri, göz, artralji) seyreder. Ancak vakaların %50 kadarında hipofiz tutulumu ilk bulgudur. Daha çok genç kadınlarda gözlenir, hemen her zaman Dİ mevcuttur. İlk basamak tedavi GK iken yanıt alınmaz ise siklofosfamid gibi immüsupresanlar tercih edilmektedir.

Pituiter tüberküloz, tüberkülozun ender bir şeklidir, ilginç olarak multisistem hastalığı olmadan endemik bölgelerde primer hipofiz tutulumu olarak da ortaya çıkabilir. Tipik olarak afebril bir hastada başağrısı, görmede bozukluk, Dİ ile birlikte hipopitüitarizm mevcuttur. Histolojide kazeifiye, nekrotizan granulomlar görülür. Hipofizer tüberkülozda Acid-fast basil ve Zielh-Neelsen boyaları genellikle negatiftir, ancak BOS'da mikobakteri için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakılması ile tanı doğrulanabilir. Tedavide kombine antitüberküloz ilaçlar kullanılır.

Histiyositoz

Histiyositoz anormal Langerhans hücrelerinden (dendritik veya antijen sunan hücreler) kaynaklanmakta ve langerhans hücreli histiyositoz (LHH) ve Erdheim-Chester hastalığını (ECH) içermektedir. Hipotalamo-hipofizer tutulum LHH’de daha sıktır. Her iki durumda nörohipofiz daha çok etkilenmekte ve Dİ ilk başvuru bulgusu olmaktadır. LHH daha çok çocuklarda gözlenmekle birlikte, erişkinlerde de ortaya çıkabilmektedir. En çok deri ve iskelet sistemi etkilenir, %50 hastada litik kemik lezyonları (kafa, pelvis, femur en çok) saptanır, ancak çoğu asemptomatiktir. ECH’de, genellikle alt ekstremiteleri tutan osteosklerotik ağırlı lezyonlar ortaya çıkar. Deri lezyonları döküntü (LHH) veya göz kapağında ksantelezm veya ksantoma (ECH) şeklinde olabilir. Kardiyovasküler, solunum sistemi, poliadenopati, hepatosplenomegali diğer sistem bulgularıdır.

Hipofizden alınan biyopside monoklonal Langerhans hücreleri (CD1a+ ve CD207+) ile birlikte T lenfositler, makrofajlar ve eosinofiller başta olmak üzere poliklonal inflamatuvar hücreler saptanır. ECH’de, histiyositler CD68+ ve CD1a-’dır. En sık rastlanan klinik bulgular Dİ ve büyüme hormonu bozukluklarıdır (%15-50), takiben hipogonadizm (%34), ACTH (%15-21), ve TSH (%16-23) eksiklikleri gözlenir. Bazı vakalarda hiperfaji, adipsi, termoregülasyon, uyku, hafıza, ve davranış bozuklukları gibi hipotalamus ile ilgili bulgular da olmaktadır. Tedavide cerrahi, GK, immunsupresifler, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik ajanlar (BRAE, MEK inhibitörleri) kullanılır.

Ig-G4 ilişkili Hipofizit

Ig-G4 ilişkili hipofizit izole hipofiz lezyonu veya multisistemik hastalık olarak ortaya çıkan hipofiz bezinde fibroze yol açan yoğun lenfosit ve Ig-G4 pozitif plazmosit infiltrasyonu ile seyreden bir hipofizit şeklidir. Klinik olarak ilk 2004’de, patolojik olarak 2007’de tanımlanmıştır. Ortalama 55-65 yaş civarı ve daha çok erkeklerde görülmektedir. Ig-G4 ilişkili hastalıkların %4-5’inde hipofiz katılımı gözlenir ve daha çok kadınlarda olmak üzere %10-30 temel başvuru bulgusu olabilir. Vakaların %20-40’ında Dİ ile birlikte kombine anterior hipofiz hormon yetersizliği ortaya çıkar. Vakaların yarısından fazlasında MR görüntülemeye hipofiz bezi ve stalk büyümüştür. Tanıda FDG-PET ile tüm vücut taraması multisistemik hiperfonksiyonel lezyonları ortaya koyabilir. Ayrıca tutulum olan dokulardan alınan biyopsi ve serumda Ig-G4 düzeyinin >140 mg/dl olması ile tanı kesinleştirilir. Steroid tedavisi sonrasında ve hastalığın ileri evresinde bu düzeyler azalır, ancak daha çok kadınlarda olmak üzere %15-25 vakada Ig-G4 düzeyi normal saptanabilir. En sık pankreatit ve siyaloadenit görülmekle birlikte diğer organlardaki tutulumun (hepatit, sklerozan kolanjit, retroperitoneal fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, orbital inflamatuvar psödötümör, dakrioadenit, riedel tiroiditi, Ig-G4 ilişkili böbrek hastalığı) gösterilmesi tanıyı destekler. Tanı için aşağıda belirtilmiş olan kriterler kullanılmaktadır (Tablo 5.2). Kriter 1, kriter 2 ve 3 veya kriter 2,4,5 birlikte olması tanı için yeterlidir. Erken dönemde Ig-G4 düzeylerinin ölçülerek tanı koyulması gereksiz cerrahiyi önler, hastalar steroid tedavisine iyi yanıt vermekte ve fibrozis önlenmektedir. Genellikle 30-40 mg prednizon/gün 1-2 ay süre ile verilir, 2-6 ay içinde azaltılır. Relaps sık gözlenmez, ama ortaya çıktığı durumlarda rituksimab iyi bir seçenek olabilir.

Tablo 5.2. Ig-G4 ilişkili hipofizit için tanı kriterleri

Kriter 1: Hipofiz histopatolojisi	Lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer hücre infiltrasyonu (> 10 IgG4-pozitif hücre/HPF)
Kriter 2: Hipofiz MR	Sellar kitle, hipofiz sapı kalınlaşmış
Kriter 3: Diğer organlar	Diğer organlarda biyopsi ile kanıtlamış Ig-G4-pozitif lezyonlar
Kriter 4: Seroloji	Serum Ig-G4 (>140 mg/dl)
Kriter 5: Glukokortikoidlere cevap	Hipofizer kitlenin küçülmesi, steroid ile semptomlarda düzelme

İmmün check-point (kontrol noktası) inhibitörleri

Sitotoksik T- lenfosit 4 antijen (CTLA-4) antikorları

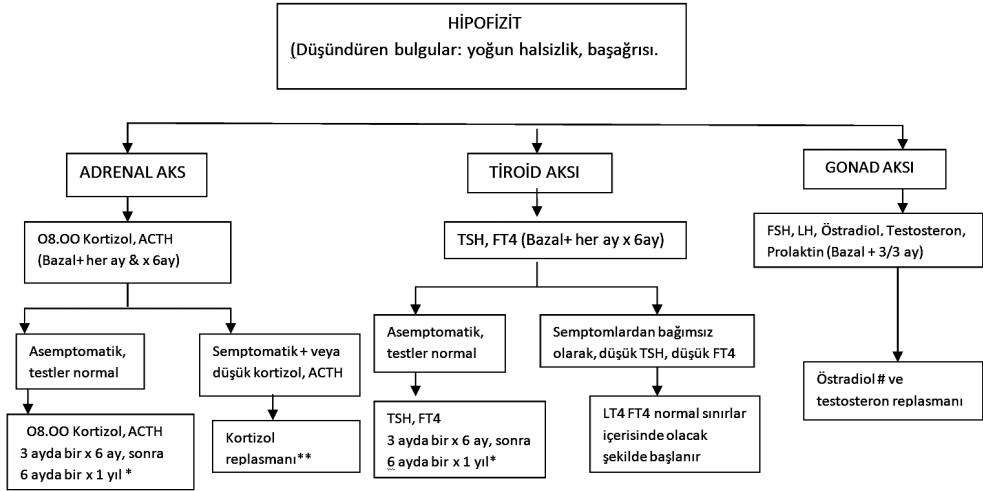
Anti-programmed cell death protein-1 (PD-1) antikorları

Kanser immünoterapisinde kullanılmakta olan ilaçlar (ipilimumab, tremelimumab) sitotoksik T-lenfosit 4 antijen (CTLA-4) ve (pembrolizumab, nivolumab) PD-1 üzerinden etki etmekte, tümörlere verilen efektör T-hücre yanıtını artırmakta ve dolayısı ile artmış bir otoimmün yanıtı yol açmaktadır. İpilimumab ve tremelimumab dahil olmak üzere Anti-CTLA-4 antikor tedavisinin ortalama %4.5 vakada (% 0.6-17) hipofizite yol açtığı gösterilmiştir. Anti-PD-1 antikorları ile ortaya çıkan hipofizit ise daha enderdir, nivolumab ve pembrolizumab ile sadece %0.6 vakada ortalama 4.2 ay içinde (1.4–11 ay) hipofizit ortaya çıkmıştır. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, ilacın farelere enjeksiyonu sonrasında hipofizde lenfositik infiltrasyon ve dolaşımda APA ortaya çıkması ile tanımlanmıştır. PD-1/PD-L üzerinden etki eden ilaçlar CTLA-4 ile karşılaştırıldığında daha düşük insidans (%1-2), hafif seyir, tedavinin daha geç döneminde ortaya çıkma, izole adrenal yetersizlik, daha az baş ağrısı, ender MR değişikliği gibi özellikler gösterir. Ancak anti-CTLA4 ve anti-PD-1/PD-L1 tedavilerin kombine olarak verilmesi hastalığın daha erken dönemde ve daha sık gözlenmesine yol açmaktadır. İmmünoterapötiklerin yol açtığı hipofizit için risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş ve ilacın yüksek dozlarda kullanımıdır.

Hipofizit yanısıra hipotiroidi, adrenal yetersizlik, Tip 1 diyabete bağlı hiperglisemi, daha ender olmak üzere hipoparatiroidi bildirilmiştir. Endokrinolojik yan etkiler ilaca başlangıçtan ortalama 9 hafta (5-36 hafta) sonrasında ortaya çıkmaktadır, hastaların hipofizit yönünden biyokimyasal ve radyolojik olarak değerlendirilmeleri gerekmektedir. LnH'in aksine ipilimumabın yol açtığı hipofizit sıklıkla erkeklerde ve ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. Genellikle baş ağrısı ilk bulgudur, görme ile ilgili semptomlar enderdir, hipofiz boyutlarında ortalama 5 mm'lik bir fark bildirilmektedir. Hipofiz MR görüntülemeye stalk kalınlaşması ile birlikte hipofizde homojen veya heterojen büyüme hipofizit için hassas ve duyarlı bir göstergedir. Radyolojik değişiklikler hormonal bozukluk ve semptomlardan önce ilk belirti olarak ortaya çıkabilir. Multipl hormon yetersizliği görülebilmekle birlikte, santral hipotiroidi ve sekonder adrenal yetersizlik en sıkı, büyüme hormonu ve prolaktin aksı genellikle korunmuştur. Dİ görülmesi atipiktir, mevcut ise pitüiter metastaz olasılığı düşünülür.

Hipofizer yetersizlik eksik hormonların replasmanı ile tedavi edilir. Anti-CTLA-4 ilişkili hipofizitte gözlenen sekonder adrenal yetersizlik genellikle kalıcıdır ve ömür boyu tedavi gerektirir. Endokrinolojik bulgular toksik yan etki olarak kabul edildikleri için ilaçların kesilmesi ve yüksek doz steroid tedavisi verilmesi tavsiye edilmektedir. Bu ilaçlara başlamadan önce ve başladıktan 8 ve 16 hafta sonrasında hormon profili ile hastaların taranması, gerekir ise hipofiz MR ile

incelenmesi önerilmektedir. İmmünoterapi kesilmesinden 6-15 ay sonrasında da yan etkilerin gecikmeli olarak ortaya çıkabilmesi nedeni ile hem tedavi esnasında hem de sonrasında halsizlik, bulantı, iştahsızlık gibi adrenal yetersizlik ile ilgili olabilecek bulguların yakın olarak takibi önerilmektedir. Şekil 5.2'de immünoterapi alan hastalarda hipofiz disfonksiyonunun biyokimyasal değerlendirilmesi ve takip önerileri yer almaktadır.



Şekil 5.2. İmmünoterapi alan hastalarda hipofiz disfonksiyonu biyokimyasal değerlendirilmesi ve takip önerileri. & anti-CTLA4, anti-PD-(L)1 kullanımı esnasında bazalde ve semptomlar * 2 yıllık takip içerisinde devam ediyor ise, ** kritik hastalığı, ciddi baş ağrısı, hiponatremi, hipofiz büyümesinden kaynaklanan görme bozuklukları mevcut ise yüksek doz steroid, halsizlik ve hafif baş ağrısı gibi hafif semptomlar mevcut ise düşük doz steroid (hidrokortizon 20–30 mg/g) # selektif premenapozal kadınlarda düşünülmelidir. ACTH, adrenokortikotropik hormon; FSH, follikül-stimulan hormon; FT4, free tiroxin; LH, luteinizan hormon; TSH, tiroid-stimulan hormon.

Paraneoplastik Pituiter Otoimmünite (PPO)

Pit-1 veya proopiomelanocortin/ACTH eksprese eden tümörler anti-Pit-1 ve anti-ACTH antikor üretimine yol açar. Pit-1 somatotrof, laktotrof, ve tirotof gibi ön hipofiz hormonlarının farklılaşmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Anti-Pit-1 sendromu growth hormon, prolaktin, ve TSH'da kombine yetersizliğe yol açar. Benzer şekilde başka tümörler de kortikotrofların immün harabiyetine yol açan anti-ACTH antikorunu tetikleyerek AY'e yol açabilir. İlginç olarak Pit-1 hipofizit en çok timoma ve lenfoma gibi malignitelere, izole ACTH yetersizliği de gastrik kanser, lenfoma, ACTH eksprese eden büyük hücreli nöroendokrin kanserlerde gözlenmiştir. Klinik başvuruda baş ağrısı olmadan hormonal yetersizlik saptanır, altta yatan kanserden birkaç yıl öncesinde ortaya çıkabilir. Görüntülemede genellikle dikkati çeken bir şey yoktur, veya hafif hipofizer atrofi veya kontrastlanmada heterojen artış gözlenebilir. Hipopitüitarizm geriye dönmez, tedavi altta yatan kanserin tedavisi ve hormon replasmanıdır.

Spesifik hipofizit tipleri, özellikleri ve tedavi seçenekleri Tablo 5.3'te özetlenmiştir.

Tablo 5.3. Hipofizit tipleri, özellikleri ve tedavi seçenekleri

Hipofizit tip	Etiyoloji, demografi	Klinik	Tedavi ve sonuç
Lenfositik Lenfositik infiltrasyon, plazma hücreleri, histiyositler ve fibrozis.	Primer K>E K: 3. dekat, gebelik, peripartum E: 4. dekat, birlikte başka otoimmün hastalık mevcuttur. Sekonder: Sellar ve suprasellar lezyonlarda gözlenir (adenom, kist, kraniofaringjom, germinom, lenfoma)	Eksiklik: Anterior hipopitüitarizm. Dİ daha az sıklıkta. MR: Hipofiz büyümüş, homojen kontrastlanma, sapta kalınlaşma, ileri evrede empty sella Otoimmünite: Tip 1 DM, Tiroid has, Çölyak has, Bağ doku has, Otoimmün GIS has.	Hafif-orta vakalarda izlem Orta-ağır vakalarda GK GK-dirençli vakalarda immünsupresanlar, cerrahi, radyoterapi. Sonuç genellikle olumlu
Granümatöz Multinükleer dev hücreler, lenfositler, histiyositler, granülomlar.	Primer: idiyopatik K>E, 5. Dekat Sekonder: İzole veya sistemik bir hastalığın parçası olarak; Sarkoidoz, GPA, Tüberküloz, LHH/ ECH	Eksiklik: Anterior hipopitüitarizm. Dİ sıkıdır. Lenfositik tipten daha ciddi seyredir. MR: Hipofiz büyümüş, sapta kalınlaşma	İdiyopatik granümatöz hipofizit için GK daha az etkilidir. GK-dirençli, LHH vakalarında immünsupresanlar, cerrahi, radyoterapi. Kemoterapi (LHH/ECH) Sonuç değişken
Ksantomatöz CD68 pozitif köpüklü makrofajlar, kolesterol klefti, hemosiderin depolanması	K>E, 4. Dekat Lokal hadiselerle sekonder: hemoraji, Rathke kleft kist ruptürü, kraniofaringjom, sistemik otomün hastalıklarda da gözlenir.	Eksiklik: Anterior hipopitüitarizm. Dİ Sık başağrısı. MR: Kistik kitle	Cerrahi genellikle gerekli GK'e kısıtlı yanıt Sonuç değişken, tam iyileşme tarif edilmiştir.
Nekrotizan Geniş nekroz, lenfositler, plazmositler, az sayıda eozinofil.	Çok ender, az vaka tarif edilmiştir. K>E, 2- 4. Dekat Etiyoloji bilinmiyor, muhtemelen otoimmün	Eksiklik: Anterior hipopitüitarizm. Dİ. MR: Hipofiz büyümüş, kontrastlanma kötü, sapta kalınlaşma, apopleksi benzeri görünüm.	Kitle etkisi için cerrahi GK ve immünsupresanların rolü bilinmemekte Hipofizer eksiklikler genellikle devam etmekte.
Ig-G4 ilişkili ≥ 10 HPF Ig-G4 plazma hücreleri, storiform fibrozis.	E>K, 5-7. Dekat Ig-G4 ilişkili hastalığa sekonder, ancak izole olarak da gözlenebilir	Eksiklik: AY hakim olan anterior hipopitüitarizm. Dİ ender. MR: Hipofiz büyümüş, sapta kalınlaşma. Sistemik Ig-G4 hastalığı: retroperitoneal fibrozis, pankreatit, syaladenit, poliadenopati, Riedel tiroiditi; Ig-G4 düzeyleri değişken.	GK- genellikle mükemmel, suprafizyolojik dozlarda radyografik yanıt. Hipopitüitarizm kalıcı olabilir.
İmmünoterapi kaynaklı Lenfosit ve makrofaj diffüz infiltrasyonu.	E>K, 6. Dekat İpilimumab: % 8-10 (%17'ye kadar) Tremelimumab: % 0-2.6 Nivolumab: % 0-3 Pembrolizumab: % 0-5 Nivolumab+ İpilimumab: %8-13.	Eksiklik: AY hakim olan anterior hipopitüitarizm. Dİ ender. MR: Hipofiz büyümüş (genellikle hafif/orta), sapta kalınlaşma.	Hafif-orta vakalarda replasman dozunda GK Yüksek doz GK ve ağır vakalarda geçici olarak immünoterapi kesilir. Radyografik sonuç olumlu; hipofizer yetersizlik genellikle kalıcı.
Diğer otoimmün Patoloji iyi tarif edilmemiştir; lenfosit infiltrasyonu.	Anti-PIT-1 hipofizit- Timoma ile ilişkili APS ile ilişkili Anti- POMC veya anti- ACTH, ektoipik POMC ve ACTH eksprese eden NETs Pitüiter hücrelere karşı antikolar gelişmiş olabilir.	Eksiklik: Anti-PIT-1 hipofizit- GH, PRL, ve TSH yetersizliği Anti- POMC veya anti- ACTH: İzole ACTH yetersizliği Diğer izole yetersizlikler MR: Hipofiz genellikle normal veya atrofik.	GK'in rolü bilinmemekte Altta yatan durum tedavi edilir. Pitüiter yetersizlik kalıcıdır.

ACTH: Adrenokortikotropik hormon; **AI:** Adrenal yetersizlik; **APS:** Otoimmün poliglanduler sendrom; **DI:** diabetes insipidus; **DM:** diyabetes mellitus; **ECH:** Erdheim-Chester hastalığı; **K:** Kadın; **GK:** glukokortikoidler; **GH:** growth hormon; **GPA:** granümatozis ile birlikte Polyangiitis; **HPF:** High power field; **LHH:** Langerhans cell histiositoz; **E:** Erkek; **MR:** Magnetic rezonans görüntüleme; **NETs:** Nöroendokrin tümörler; **POMC:** Proopiomelanocortin; **PRL:** Prolaktin.

Kaynaklar

1. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, ve ark. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005; 26: 599–614.
2. Flersiu M. Pituitary dysfunction in systemic disorders. In: Melmed S., ed. *The Pituitary* 2017: 365-381.
3. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016; 19(1): 82-92.
4. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, ve ark. Hypophysitis: an update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33(6): 101371.
5. Gopal-Kothandapani JS, Bagga V, Wharton SB, ve ark. Xanthogranulomatous hypophysitis: a rare and often mistaken pituitary lesion. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015; 2015: 140089.
6. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in endocrinology: hypophysitis: diagnosis and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179(3): R151-R163.
7. Langlois F, Manea A, Lim DST, ve ark. High prevalence of adrenal insufficiency at diagnosis and headache recovery in surgically resected Rathke's cleft cysts-a large retrospective single center study. *Endocrine*. 2019; 63(3): 463-469.
8. Gutenberg A, Caturegli P, Metz I, ve ark. Necrotizing infundibulohypophysitis: an entity too rare to be true? *Pituitary*. 2012; 15(2): 202-208.
9. Amereller F, Kuppers AM, Schilbach K, ve ark. Clinical characteristics of primary hypophysitis: a single centre series of 60 cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021; 129(3): 234-240.
10. Wang S, Wang L, Yao Y, ve ark. Primary lymphocytic hypophysitis: clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years. *Clin Endocrinol*. 2017; 87(2): 177-184.
11. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, ve ark. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(10): 3841-3849.
12. Oguz SH, Soylemezoglu F, Sendur SN, ve ark. Clinical characteristics, management, and treatment outcomes of primary hypophysitis: a monocentric cohort. *Horm Metab Res*. 2020; 52(4): 220-227.
13. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, ve ark. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 4078-4085.
14. Atkins P, Ur E. Primary and ipilimumab-induced hypophysitis: a single-center case series. *Endocr Res*. 2020; 45(4): 246-253.
15. Langlois F, Varlamov EV, Flersiu M. Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(1): 10-28.
16. Chiloiro S, Tartaglione T, Capoluongo ED, ve ark. Hypophysitis outcome and factors predicting responsiveness to glucocorticoid therapy: a prospective and double-arm study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(10): 3877-3889.
17. Schreckinger M, Francis T, Rajah G, ve ark. Novel strategy to treat a case of recurrent lymphocytic hypophysitis using rituximab. *J Neurosurg*. 2012; 116(6): 1318-1323.
18. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, ve ark. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6): 1171-1177.
19. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, ve ark. Autoimmune pituitary disease: new concepts with clinical implications. *Endocr Rev* 2020; 41(2): bnz00
20. Karaca Z, Kelestimur F. The management of hypophysitis. *Minerva Endocrinologica*. 2016; 41(3): 390-9.

HİPOFİZ APOPLEKSİSİ

Hipofiz apopleksisi, hipofiz bezinin akut enfarktüs veya kanamasıyla karakterize, nadir ve yaşamı tehdit edebilen acil bir klinik tablodur. Sella içi basıncın ani artışı nedeniyle akut olarak ortaya çıkar. 50-60 yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülür. Hipofiz apopleksisi klinik olarak fonksiyon göstermeyen makroadenomlarda daha sık olmakla birlikte, prolaktinomalarda, akromegalide ve diğer adenomlarda da görülebilir. Vakaların yaklaşık %80'inde apopleksi öncesinde hipofiz adenomunun varlığı bilinmemektedir. Hipofiz adenomlarının kanama riski diğer intrakraniyal kitlelere göre daha fazladır. Nadir olarak hipofizit, hipofize metastaz, kraniyofaranjiom, Rathke cleft kisti, sellar tüberküloz gibi hipofiz hastalıklarında da apopleksi bildirilmiştir. Hipofizer apopleksi ile ilişkilendirilen durumlar vakaların %40'ında mevcuttur ve aşağıda özetlenmiştir (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Hipofizer apopleksi ile ilişkili olduğu bildirilen durumlar

Hipertansiyon

Diabetes Mellitus

Radyoterapi

İnvaziv girişimler: Anjiyografi, spinal anestezi

Kontrastlı MR görüntüleme

Cerrahi: Kalp cerrahisi (kalp akciğer bypass; koroner arter grefti), vasküler cerrahi, abdominal cerrahi, major ortopedik girişimler

İlaçlar: GnRH analogları, somatostatin analogları, dopamin agonistleri (Kabergolin, Bromokriptin), endokrin stimülasyon testleri (TRH, İnsülin, CRH, GnRH ile),

Antikoagülanlar, antitrombotik tedavi, östrojen tedavisi

Kafa travması

Gebelik ve doğum

Belirti ve Bulgular

Hipofizer apopleksinin en sık görülen bulgusu ani başlayan, şiddetli ve analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısıdır. Retroorbital, bifrontal veya diffüz olabilir. Kusma ve görme bozuklukları sıktır. Baş ağrısı, kusma ve görme bozukluğu '**apopleksi triadı**' olarak da isimlendirilir. İlave olarak görme alanı defektleri (sıklıkla bilateral hemianopsi), görme keskinliğinde azalma, diplopi, oftalmopleji (3, 4, 6. kraniyal sinir paralizisi nedeniyle) oluşabilir. En sık okülomotor sinir felci ve bu durumda ptozis, göz hareketlerinde sınırlılık, midriasis oluşur. Ayrıca bilinç değişiklikleri, ateş, menengismus, koma tablosu da görülebilir. Hipofiz tümörü olduğu bilinen hastalarda akut baş ağrısı ve nöro-oftalmik bulgular ortaya çıktığında, subaraknoid kanama (SAK) ve menenjit dışlandıktan sonra mutlaka hipofizer apopleksiden şüphelenilmelidir.

Hipofiz apopleksisinde endokrin fonksiyon bozuklukları sıktır. Özellikle en sık ve hayatı tehdit eden ACTH eksikliğidir. Bulantı, kusma, hipotansiyon, hipoglisemi gibi sekonder adrenal yetmezlik bulguları görülebilir. Bazı vakalarda hiponatremi saptanabilir. Gonadotropin eksikliği, santral hipotiroidi ortaya çıkabilir. Diabetes insipidus nadir olup, bazen geçicidir. Büyüme hormonu eksikliği sık olmasına karşın, çoğu vaka serisinde araştırılmamıştır. Prolaktin düzeyinin prognostik önemi vardır ve düşük düzeyler hastanın düzelme olasılığının düşük olduğuna işaret eder.

Tanı

Hipofizde apopleksi şüphesi olan hastalarda; acil kortizol, ACTH, sT4, TSH, PRL, IGF-1, GH, LH, FSH, erkeklerde testosteron, kadınlarda östradiol düzeylerinin ölçümü için kan örneği tedaviye başlamadan alınıp, laboratuvara gönderilmelidir. Hastaların elektrolit düzeyleri, karaciğer, böbrek fonksiyon, pıhtılaşma testleri, tam kan sayımı yapılmalıdır. Göz muayenesi ve görme alanı muayenesi mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Apopleksi triadı ile başvuran hastalara acil radyolojik değerlendirme gereklidir. Acil manyetik rezonans (MR) taraması tanıyı doğrulamak için hipofizer apopleksiden şüphelenilen tüm hastalarda yapılmalıdır. Eğer MR görüntülemesi mümkün değil veya kontrendike ise, hipofiz bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapılmalıdır.

Ayrııcı Tanı

Hipofizer apopleksi tanısı genellikle gecikir. Vakaların yaklaşık %80'inin geçmişte herhangi bir hipofiz sorunu yoktur. Apopleksinin klinik özellikleri daha yaygın olup diğer nörolojik durumları taklit eder. Bu nedenle subaraknoid kanama, beyinde infarktüs, menenjit, kavernöz sinüs trombozu, migren, Rathke kleft kist kanaması, retrobulber nörit, temporal arterit, baziller arter infarktı gibi durumlar ile karışabilir.

Tedavi ve Takip

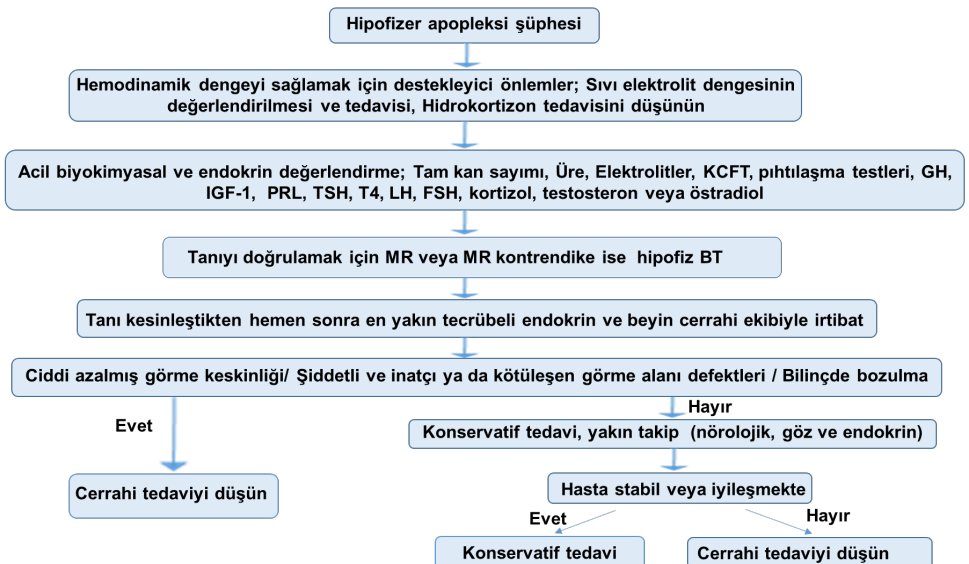
Hipofizer apopleksiye bağlı ACTH eksikliği hayatı tehdit eden acil tıbbi durumdur ve diğer nedenlere bağlı adrenal kriz gibi tedavi edilir. Acil hidrokortizon replasmanı hayat kurtarıcıdır. % 0,9 NaCl intravenöz bolus ile hemodinamik durumunun stabilizasyonu ve normal doku perfüzyonunun sağlanması gerekir. Şokta hipoglisemiden korunmak amacıyla başlangıçta %5 dextroz uygulanabilir. Şüphelenilen hastaya, kortizol düzeyi ölçümü için acil kan alındıktan hemen sonra (sonuç beklenilmeden), yüksek doz glukokortikoidler parenteral olarak derhal başlanmalıdır. 100-200 mg hidrokortizon (veya eşdeğeri olan glukokortikoid preperatı) intravenöz (IV) bolus olarak verilmelidir. Daha sonra 2-4 mg/saatte hidrokortizon infüzyonu veya 50-100 mg hidrokortizon (veya eşdeğerinin) her 6 saatte bir IM uygulanması önerilir. Yüksek dozda deksametazon tedavisi ödemi azaltmak amacıyla bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Akut tablo geçtikten sonra hidrokortizon dozu hızla idame dozuna azaltılmalı, oral hidrokortizon tedavisine geçilmelidir. Replasman dozunda tedavi (genellikle 15-20 mg/gün, günde 2 veya 3 dozda) uygulanmalıdır. Hastaların %80'den fazlasında hormon replasman tedavisi gerekir.

Tanı kesinleştikten hemen sonra hipofiz alanında deneyimli en yakın endokrin ve beyin cerrahisi ekibi ile temasa geçilmelidir. Hipofizer apopleksi tanısı konulan hastalara yalnızca medikal veya medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinden hangisinin uygulanacağı konusu hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar erken cerrahi girişimin (ilk 8 gün içinde) görme keskinliği ve görme alanı defektlerinde anlamlı olarak daha fazla yarar sağladığını göstermiştir. Görme keskinliğinde ciddi derecede azalma ve ciddi, kalıcı ya da kötüleşen görme alanı defektleri olan, bilinç seviyesi bozulan hastalarda erken cerrahi müdahale düşünülmeli, transsfenoidal cerrahi tercih edilmelidir. Diğer taraftan bilincin korunduğu, minimal veya iyileşme gösteren görme bulguları olan hafif seyirli vakalar, multidisipliner yaklaşımla değerlendirildikten sonra, konservatif olarak takip edilebilir. İngiltere endokrin derneğinin acil endokrin durumlarla ilgili kılavuzunda hipofiz apopleksisine yaklaşım algoritması bizler tarafından da uygulanmaktadır (Şekil 6.1).

ÖZET

- Hipofiz apopleksisi hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Hızlı tedavi, glukokortikoid replasmanı hayat kurtarıcı olabilir.
- Hipofiz adenomu olan hastalar –özellikle fonksiyonsuz makroadenomu olan hastalar başta olmak üzere- hipofiz apopleksisi belirti, bulguları ve nedenleri hakkında bilgilendirilmelidirler.
- Hipofiz apopleksisi şüphesi olan hastalarda; acil kortizol, ACTH, sT4, TSH, diğer ön hipofiz hormon düzeyleri, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri için kan örneği alınmalıdır.
- Hipofiz apopleksisinden şüphelenildiğinde, kortizol düzeyi ölçümü için acil kan örneği alındıktan hemen sonra (sonuç beklenmeden), yüksek doz glukokortikoid tedavisi parenteral olarak derhal başlanmalıdır.
- Özellikle ACTH eksikliği sıkırtı ve hayatı tehdit eder.
- Ciddi olarak görme keskinliğinde azalma, şiddetli ve inatçı ya da kötüleşen görme alanı defektleri ve bilincin bozulması durumlarından herhangi birinin olması halinde erken cerrahi girişim (ilk 8 gün içinde) düşünülmelidir.

Hipofiz apopleksisinde hormon replasmanını düzenlemek ve tümör progresyonu/tekrarını değerlendirmek için uzun süreli takip gereklidir. Hipofiz fonksiyonları ve göz muayenesi 4-6. haftada değerlendirilir. Tekrar edilen testler ile hayat boyu replasman tedavisinin gerekip gerekmeyeceği araştırılır. Hipofizer hormon yetmezliklerinin replasman tedavisinin uygun şekilde yapılması gereklidir (Bkz “Hipofiz Yetmezliği” bölümü). Hipofiz MR görüntülemesi bulgular stabil oluncaya kadar 3-6 ay arayla, daha sonra 5 yıl süreyle yılda bir, 5. yıldan sonra 2 yıl arayla önerilir. Bu hastalar endokrin ve nörocerrahi ekibi olan merkezlerde yılda bir takip edilmelidirler.



Şekil 6.1. Hipofizer apopleksisinde acil durum yönetimi

Kaynaklar

1. Alexandraki KI, Grossman A. Management of Hypopituitarism. *J Clin Med*. 2019 Dec 5;8(12):2153.
2. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, Reddy N, Markey A, Plant GT, Powell M, Sinha S, Wass J; Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect*. 2016 Sep;5(5):G12-G15.
3. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev*. 2015;36(6):622-45
4. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R179-90.
5. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S; French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group.. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(3):239-47.
6. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-3921.
7. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Jun;59(3):259-64.
8. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):R269-R282.
9. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, Markey A, Plant G, Powell M, Sinha S, Wass J. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74(1):9-20.
10. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016 Nov 15;370:258-262.

HİPOFİZ YETMEZLİĞİ (HİPOPİTUITARİZM)

Giriş

Hipofiz yetmezliği (hipopituitarizm) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç ön hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopituitarizm olarak bilinir ve bir hipofiz hormonu eksikliği de izole hipopituitarizm olarak adlandırılır. İspanya'dan yapılan bir çalışmada, hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği olduğu rapor edilmiştir. Normal bireylere göre hipopituitarizmli hastalarda mortalitenin 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir.

Erişkin hastalarda hipofiz hormon eksikliklerinde görülen belirti ve bulguların çoğunun spesifik olmaması ve birçok hastalıkla karışması nedeniyle tanıdaki en önemli basamak nedene yönelik hikayenin dikkatle soruşturulmasıdır.

Hipofiz Yetmezliği Nedenleri

Hipofiz yetmezliği kalıtsal (Tablo 7.1) ve edinsel (Tablo 7.2) bozukluklara bağlı gelişebilir. Oranı net olarak bilinmemekle birlikte erişkinde kalıtsal nedenli hipopituitarizm nadirdir.

Tablo 7.1. Hipofiz Yetmezliğinin kalıtsal nedenleri

Gelişimsel neden	Eksik olan hormon
Genetik	
KAL mutasyonu	FSH, LH
Prader-Willi sendromu	FSH, LH
Lawrence-Moon-Biedl sendromu	FSH, LH
Reseptör	
GHRH reseptörü	GH
CRH reseptörü	ACTH
GnRH reseptörü	FSH, LH
Leptin ve leptin reseptör defekti	LH, FSH
Yapısal	
Pituiter aplazi	Herhangi biri
Pituiter hipoplazi	Herhangi biri
SSS kitleleri, ensefalosel	Herhangi biri
Transkripsiyon faktör defekti	
Prop1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
Pit-1(POU1F1)	GH, TSH, PRL
HESX1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
LH3	GH, PRL, TSH, LH, FSH
DAX1	Adrenal, LH, FSH
Hormon mutasyonu	
GH-1	GH
Bioinaktif GH	GH
FSHβ	FSH
LHβ	LH
POMC	ACTH
TSHβ	TSH

Tablo 7.2. Erişkinde hipofiz yetmezliğinin edinsel nedenleri

1. Travmatik : Hipofiz adenomları nedeniyle cerrahi rezeksiyon Kafa travmaları (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayan kafa travmaları) Radyoterapiye bağlı hasar Subaraknoid kanama, inme	5. İnfiltratif/İnflamatuvar: Primer hipofizit Lenfositik Granulomatoz Ksantomatoz IgG4-ilişkili (plazmositik)
2. Neoplastik: Hipofiz adenomları Parasellar kitle Rathke kisti Dermoid kist Meningioma Germinoma Ependimoma Glioma Kranyofarinjioma Hipotalamik hamartoma, gangliositoma Pitüiter metastazlar Hematolojik maligniteler	Sekonder hipofizit Sarkoidozis Histiositozis X Enfeksiyonlar Wegener granulomatosis Takayasu hastalığı CTLA-4 immünoterapi (ipilimumab) Hemokromatosis
3. Vasküler: Gebelikle ilişkili (Sheehan sendromu) Anevrizma Apopleksi Diyabet Hipotansiyon Arteritis Orak hücre hastalığı	6. Fonksiyonel: Akut kritik hastalıklar (sepsis, kafa travması akut faz) Nutrisyonel (kalori kısıtlaması, malnutrisyon)
4. Enfeksiyon ile ilişkili: Tüberküloz Bakteriyal menenjit/ensefalit Viral menenjit/ensefalit Pnömosistis karini Fungal (histoplazmosis, aspergilosis) Parazitler (toksoplazmosis)	7. İlaçlar: Anabolik steroidler Glukokortikoid fazlalığı GnRH agonistleri Estrojen Dopamin Somatostatin analogları
	8. İdiyopatik

İkibinli yılların başına kadar erişkinde edinsel bozukluklara bağlı gelişen hipopituitarizmin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmekteydi ve kafa travması ve Sheehan sendromu nadir nedenler arasında sınıflandırılmaktaydı. Ancak son 15 yılda yapılan çalışmaların meta-analizi yapıldığında, travmatik beyin hasarı sonrası kronik dönemde (olaydan en erken 6 ay-1 yıl sonra) %10-20 oranında hipopituitarizm geliştiği gösterilmiş ve bu hastalarda en sık GH, FSH/LH ve ACTH eksikliği bildirilmiştir. Bu oran dikkate alındığında ve trafik kazalarının tüm dünyada sık olması nedeniyle travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizm insidansı 31/100.000/yıl vaka olarak hesaplanmıştır. Bu durumda travmatik beyin hasarı hipofiz yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi gibi gözükmektedir. Ancak bu bilgi epidemiyolojik çalışmalar ile doğrulanmalıdır ve muhtemelen kafa travması hastalarının çoğu endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmediği için hipopituitarizm tanısı konulamamaktadır. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı boksörlerde ve kickboksörlerde anlamlı oranda

hipopituitarizm gösterilmiştir. Türkiye'nin farklı bölgelerindeki 3. basamak sağlık kuruluşlarına (14 üniversite hastanesi ve 5 eğitim araştırma hastanesi) başvuran 773 hastayı kapsayan kesitsel bir çalışmada hipopituitarizm etyolojisinde en sık nedenin fonksiyonsuz hipofiz adenomları/cerrahisi olduğu ve Sheehan sendromunun ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır. Hipopituitarizm etiyolojisi ile ilgili yeni bilgiler ışığında, hipopituitarizmin edinsel nedenleri sınıflandırılırken hipofiz adenom cerrahisi de travmatik nedenler arasında sınıflandırılmıştır. Böylelikle "travmatik nedenler" artık hipofiz yetmezliğinin sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda onkoloji ve hematoloji hastalarında sık kullanılan immünomodulator ilaçlara bağlı (CTLA-4 immünoterapi: en sık ipilimumab) sekonder otoimmün hipofizit olguları bildirilmiştir. Ayrıca primer hipofizit nedenlerinden IgG4-ilişkili (plazmositik) hipofizit ise son yıllarda tanımlanmış olup prevalansı net olarak bilinmeyen ancak Japonya'da %4 olarak saptanan formdur (Tablo 7.2).

Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Özellikleri

Klinik belirti ve bulgular eksik olan hormona, bu eksikliğin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Hipofiz kompresyonuna bağlı gelişen hipopituitarizmde hormon yetmezliği sıralaması, zaman içinde genellikle GH, FSH, LH, TSH ve ACTH yetmezliği şeklinde gerçekleşir. Ancak lenfositik hipofizitte ACTH veya TSH ilk eksilen hormonlar olabilir. Kafa travmasına bağlı hipopituitarizmde de izole hormon eksiklikleri daha sık görülmektedir ve ACTH eksikliği lenfositik hipofizitte olduğu gibi daha erken görülebilmektedir. Çocukluk çağında hipopituitarizme bağlı başvuru nedeni genellikle büyüme geriliği iken, erişkinde ise genellikle hipogonadizm en erken klinik belirtidir. Eksilen ön hipofiz hormonlarına bağlı belirti ve bulgular aşağıda özetlenmiştir:

ACTH eksikliği

Akut: Güçsüzlük, baş dönmesi, bulantı, kusma, ağır eksikliklerde vasküler kollaps, hipotansiyon, hiponatremi, erişkinde nadiren hipoglisemi

Kronik: Güçsüzlük, solukluk, iştahsızlık, kilo kaybı, hipotansiyon, hiponatremi *(Minerokortikoid sentezi ACTH ile regüle edilmediği için sekonder adrenal yetmezlikte aldosteron eksikliği görülmez. Bu nedenle hastada hiponatremi ile birlikte hiperkalemi olması primer adrenal yetmezliği düşündürmelidir)

TSH eksikliği

Çocuklarda: Büyüme gelişme geriliği, mental gelişim bozuklukları

Erişkinlerde: Halsizlik, soğuk intoleransı, kabızlık, saç dökülmesi, kuru cilt, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama, kilo alımı, bradikardi

GH (büyüme hormonu) eksikliği

Çocuklarda: Büyüme ve gelişme geriliği

Erişkinlerde: Anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gücü, halsizlik, visseral obezite, azalmış kemik mineral yoğunluğu, hayat kalitesinde azalma, kognitif fonksiyonlarda bozulma, hafıza problemleri, dislipidemi ve artmış kardiyovasküler risk faktörleri

Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği

Çocuklarda: Gecikmiş puberte

Kadınlarda: Menstrüel bozukluklar (oligo/amenore), meme atrofisi, infertilite

Erkeklerde: Erektile disfonksiyon, kas kitlesinde azalma, libido kaybı, infertilite, seksüel kılıklarda azalmadır.

Her iki cinsten de kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilir.

Prolaktin eksikliği

Prolaktin eksikliğine bağlı klinik semptom ve bulgular henüz tanımlanmamıştır. Ancak Sheehan sendromunda olduğu gibi, PRL eksikliği doğum sonrası laktasyon yetmezliğine yol açar.

Hipofiz Yetmezliğinde Hormonal Tanı

Hipopituitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir ve hormon eksiklikleri erken dönemde kolaylıkla gözden kaçabilir. Tanıda, hormon eksikliklerine ait yukarıda belirtilen belirti ve bulguları olan hastalarda öz geçmiş sorgulanması çok önemlidir. Bu nedenle hipotalamik ve hipofizer kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi ve radyoterapi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan ve/veya hastaneye yatış gerektiren kafa travması, menenjit ve ensefalit hikayesi olan, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyon olmaması hikayesi olan hastalar hipofiz bezi yetersizliği yönünden riskli hastalardır ve hormon eksiklikleri açısından bazal hormonlar ve gerekirse dinamik endokrin testler ile değerlendirilmelidir.

Hipofiz yetmezliğinin kesin tanısı hormonal tanı ile yani hipofiz hormon eksikliklerinin tespit edilmesi ile mümkündür. Tablo 7.1 ve Tablo 7.2'de özetlenen etiyolojilere yönelik görüntüleme (özellikle hipotalamo-hipofizer bölgenin MR ile görüntülenmesi), kalıtsal formlarda genetik ve etiyolojiye yönelik ek laboratuvar tetkikler ayırıcı tanı için gereklidir. Ancak, bu bölümde hipofiz hormon eksikliklerinin tanısında kullanılan bazal hormon düzeyleri ve dinamik endokrin testler (stimülasyon testleri) özetlenecektir.

Laboratuvar değerlendirme, bazal hipofiz hormonları ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır. Hipofizer-hedef organ aksları için serumdan ölçülebilen bazal hormonlar aşağıdaki gibidir:

- TSH, serbest T4 (sT4)
- ACTH, bazal kortizol
- GH, IGF-1
- FSH, LH, estradiol (E2), Testosteron (T)
- PRL

Prensip olarak santral hormon eksikliklerinin (sekonder veya tersiyer eksiklikler) tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormonlar genellikle yeterli olmaz ve kesin tanı için stimülasyon testlerine ihtiyaç vardır. **Erişkin hastalarda TSH, gonadotropin ve PRL eksikliklerinde bazal hipofiz hormon ve hedef endokrin bez hormonlarının eşzamanlı ölçümü çoğunlukla tanı için yeterlidir ve rutin klinik pratikte TSH ve gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testleri (istisnai durumlar dışında) artık kullanılmamaktadır.**

Hipofiz hormon eksikliklerinin tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir:

TSH eksikliği (Santral hipotiroidi)

sT4 düzeyi düşük iken, TSH düzeyi düşük, uyumsuz olarak normal veya hafif yüksek ise TSH eksikliği tanısı konulur.

FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm)

Erkeklerde düşük testosteron, premenopozal kadınlarda düşük estradiol düzeyine, düşük veya uyumsuz olarak normal gonadotropin düzeylerinin eşlik etmesi ile tanı konulur. Menstrüel siklusu normal olan bir kadında hipofiz-gonad aksının değerlendirilmesine gerek yoktur. Postmenopozal kadınlarda yüksek olması beklenen gonadotropin düzeylerinin, düşük saptanması gonadotropin yetersizliğini düşündürür. Hiperprolaktinemisinin bir hipogonadizm nedeni olduğu unutulmamalıdır ve gonadal hormon düzeyleri ölçülürken PRL düzeyi de ölçülmelidir.

ACTH eksikliği (Sekonder adrenal yetmezlik, santral adrenal yetmezlik)

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diurnal ritm izler. Sabah saat 8.00 ile 9.00 arası ölçülen düşük bazal kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Sabah ölçülen serum bazal kortizol düzeyi 15 µg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksın normal olduğunu, 3 µg/dl altında ölçülen kortizol düzeyi ise büyük olasılıkla (spesifte %99.7) adrenal yetmezlik olduğunu gösterir. 3-15 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde stimülasyon testlerin yapılması önerilir. HPA ile ilgili dinamik testler yapılırken oral steroid replasmanı olarak hidrokortizon alan hastalarda testten en az 18-24 saat önce hidrokortizon kesilmelidir (yarı ömrü uzun olan sentetik steroid preparatlarında daha uzun süre önce kesmek gerekebilir).

ACTH rezervini değerlendirmek için sık kullanılan dinamik stimülasyon testleri aşağıda özetlenmiştir:

Testler ve tanısal cut-off değerler ile ilgili öneriler yapılırken; son kılavuzlar, ulusal ve uluslararası literatür bilgileri ve bazı farmakolojik ajanların ülkemizde olup olmaması gibi faktörler dikkate alınmıştır. “CRH” ve “metirapon” stimülasyon testleri klasik kitaplarda bulunmakla birlikte ACTH eksikliğini göstermedeki sınırlılıkları, son kılavuzlarda yer almaması nedeni ile kılavuzumuzda önerilmemiştir.

1. İnsulin tolerans testi (İTT)

HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul gören bir testtir. Ancak, mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır ve kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda bu test kontrendikedir.

Uygulama: Hasta gecedan aç kalmalıdır. Hastanın damar yolu açılır ve gereğinde kullanılmak üzere hazırda %20 veya 50'lik dekstroz solüsyonu bekletilir.

Glukoz ve kortizol için bazal kan örneği alınır (-15. Dakika) ve 0.1-0.15 U/kg i.v. bolus regüler insülin verilir. Hastada semptomatik hipoglisemi (klinik belirtiler ve kapiller kan ile belirlenir) geliştiği an 0. dakika kabul edilip kan örneği alınır ve test başlamış olur. Sonrasında 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ve kortizol değeri için kan örnekleri alınır. 45 dakika içinde semptomatik hipoglisemi gelişmez ise ilk uygulanan doz tekrar verilebilir. Ağır hipoglisemi semptomları gelişen ve nöroglükopeni bulguları olan hastalara iv dekstroz verilebilir.

Değerlendirme: Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın normal olduğunu söyleyebilmek için hipoglisemi sonrasındaki pik kortizol değeri 18 µg/dl (500 nmol/L) ve üzerinde olmalıdır.

2. ACTH stimülasyon testi

(a) Standart (250 µg) ACTH stimülasyon testi

Uygulama: Serum kortizol ölçümü için bazal kan örneği (0. dakika) alındıktan sonra 250 µg ACTH (tetracosactrin, Synacthen) i.v. olarak verilir ve 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örnekleri alınır. Bazı kaynaklarda i.v. veya i.m. uygulama olabileceği ifade edilse de farmakokinetik olarak daha güvenilir olduğu için i.v. uygulamayı öneriyoruz.

Değerlendirme: 18 µg/dl ve üzerinde ölçülen pik kortizol değerleri HPA aksın normal olduğunu gösterir. ACTH stimülasyon testleri primer adrenal yetmezlik tanısında adrenal bezin fonksiyonel durumunu direk, sekonder adrenal yetmezlik tanısında ise HPA aksı indirekt olarak değerlendirir. Yeni ACTH yetmezliği gelişmiş vakalarda (ACTH eksikliğinin en erken ilk 4 haftası) adrenal bezlerde henüz atrofi gelişmediği için dışarıdan verilen ACTH'ya kortizol cevabı yeterli olabilir ve bu vakalar yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilir.

(b) Düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi

Verilen 250 µg ACTH suprafizyolojik bir doz olduğu için subklinik hipofizer ve adrenal yetmezlik vakaları için düşük doz ACTH stimülasyon testi gündeme gelmiştir. Bu testin hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın değerlendirmesinde standart doz ACTH'ya göre (özellikle hafif santral adrenal yetmezlik tanısında) daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Uygulama: Hazır 1 µg ACTH preparatı olmadığı için 250 µg ACTH'nın dilüe edilerek hazırlanması gereklidir. 250 µg (1 ml) synacthen, 250 ml'lik %0.9 serum fizyolojik içerisinde 1 ml boşaltılarak bu solüsyon ile karıştırılır. Hazırlanan solüsyonun her 1 ml'sinde 1 µg ACTH bulunur ve +4 derecede 4 aya kadar saklanabilir.

Standart ACTH testi gibi bazal kan örneği (0. dakika) alındıktan sonra 1 µg ACTH i.v. olarak verilir ve 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örnekleri alınır.

Değerlendirme: Ülkemizde sağlıklı kontrollerde yapılan bir çalışmada en düşük pik kortizol değeri 12.5 µg/dl alındığında testin spesifitesinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada tanısal cut-off değeri 14.5 µg/dl alındığında testin sensitivitesi %100, spesifitesi %93.9 olarak raporlanmıştır. Ancak uluslararası kılavuzlarda halen pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzeri normal cevap olarak önerilmektedir.

3. Glukagon Stimülasyon testi (GST)

HPA aksın ve GH rezervinin, İTT’de olduğu gibi birlikte değerlendirilebilmesi GST’nin avantajıdır. Bu nedenle İTT’nin yapılamadığı/ kontrendike olduğu durumlarda ACTH ve GH eksikliğinin tanısında GST güvenle kullanılabilir.

Glukagon i.m. veya s.c. yoldan uygulandığında mekanizma tam bilinmemekle birlikte ACTH salgısını uyarak HPA aksın değerlendirilmesini sağlamaktadır, fakat İTT’ye göre zayıf (özellüğü daha düşük) bir testtir. Ancak uygun tanısal cut-off değerler kullanılarak (ideali her merkezin kendi laboratuvar ve popülasyonuna uygun cut-off belirlemesi) testin tanısal gücü artırılabilir. Son yıllarda ülkemizden ve yurtdışından GST’nin ACTH eksikliğinde daha düşük tanısal cut-off değerleri kullanıldığında özelliüğü ve tanısal gücünün arttığını gösteren yayınların artmasından dolayı HPA aks değerlendirmesinde daha sık kullanılmakta ve kılavuzlarda önerilmektedir.

Uygulama: Bir gecelik açlığı takiben **1 mg glukagon (90 kg’ın üzerindeki hastalarda 1.5 mg glukagon) i.m.** yapıp, uygulama öncesi (0. dakika) ve enjeksiyondan sonraki 90-120-150-180-210-240. dakikalarda kortizol ve glukoz ölçümleri için kan alınır. En sık yan etki bulantıdır ve daha az sıklıkta kusma ve karın krampları yapabilir. Ancak genel olarak tolerabilitesi iyidir ve önemli bir kontrendikasyonu yoktur. Nadiren 180 dakikadan sonra hafif düzeyde semptomatik hipoglisemi gelişebilir.

Değerlendirme: Literatürde pik kortizolun 18 µg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerde testin İTT ile karşılaştırıldığında özelliüğü oldukça düşüktür. Ülkemizde sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan iki çalışmada GST’nin tanısal cut-off değerini 9.1 µg/dl ve üzeri olarak alındığında testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. A.B.D’den yapılan 2 çalışmada GST’nin HPA aks değerlendirmesinde İTT’ye alternatif olarak kullanılabilmesi için kortizol tanısal cut-off değerinin 9 µg/dl ve üzeri olarak kullanılması gerektiği yayınlanmıştır. Yine Almanya’dan yapılan diğer bir çalışmada adrenal yetmezlik tanısında GST için tanısal cut-off değeri 10 µg/dl kullanıldığında testin özelliüğünün %95’in üstüne çıktığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, Güncellenmemiş kılavuzlarda GST için tanısal pik kortizol değerini halen 18 µg/dl olarak kabul edenler olmakla birlikte, son literatürden elde edilen bilgiler ışığında GST için pik kortizolun 9-10 µg/dl ve üzeri değerler normal cevap olarak önerilmektedir.

GH eksikliği (Erişkinde GH eksikliği)

Erişkinde GH eksikliği günümüzde klinik bir sendrom olarak kabul edilmektedir ve son 20 yıldır rekombinant GH ile tedavi imkanı olması nedeniyle GH eksikliğinin tanısı önem kazanmıştır. GH eksikliğinin klinik belirti ve bulguları daha önce bahsedildiği gibi non-spesifik olduğu için tanı ve tedavi için hasta seçiminde en önemli basamak nedene yönelik hikayedir. GH eksikliği

tespiti için yapılacak tanısıl testlerin gücü (yüksek özgüllük oranları) GH eksikliği ihtimali (pre-test probability) yüksek olan hastaların tanı için seçilmesine bağlıdır. Bu nedenle son Endocrine Society kılavuzunda erişkinde GH eksikliği için tanısıl test yapılması önerilen hasta grupları aşağıda belirtilmiştir:

- Hipotalamik-hipofizer bölgede kitlesi olanlar ve/veya kitleye bağlı cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi hikayesi olan hastalar, travmatik beyin hasarı hikayesi olanlar ve GH dışında diğer hipofiz hormon eksikliği olanlar tanısıl dinamik test yapılması için uygun hastalardır.
- Çocuklukta başlayan GH eksikliği tanısı alan ve hedeflenen boya erişen hastalar erişkin GH eksikliği tanısı için yeniden test edilmelidir (organik hipotalamik-hipofizer lezyonu olanlar veya belirlenmiş mutasyonu olanlarda yapılmayabilir).
- İdiyopatik GH eksikliği erişkinde sık değildir ve bu tanı için sıkı kriterler kullanılmalıdır. Yanlış pozitif tanıyı önlemek için bu hastalarda en az 2 dinamik test ile GH eksikliği gösterilmelidir. Bu hastalarda IGF-I'nin de düşük olması GH eksikliğini doğru tanı ihtimalini artırır.

IGF-I düzeyleri yorumlanırken yaşa göre belirlenmiş normal aralıkların dikkate alınması gereklidir. Ancak yaşa göre normal IGF-I düzeyleri GH eksikliğini ekarte ettirmez ve GH eksikliği tanısı dinamik testler ile konulmalıdır. Çünkü GH eksikliği olan anlamlı sayıdaki hastada IGF-I düzeylerinin normal veya düşük normal düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre düşük IGF-I düzeyleri GH eksikliğini düşündürür, ancak IGF-I düzeylerinin malnütrisyon, kötü regüle diyabette, oral östrojen alımında ve karaciğer hastalıklarında düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Ülkemizden ve A.B.D.'den yapılan çalışmalar göstermiştir ki; GH dışında 3 veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda düşük IGF-I düzeyleri (≤ 95 ng/ml) saptanan erişkinlerde GH eksikliği ihtimali %95'lerin üzerine çıkmaktadır.

GH epizodik olarak salgılanan bir hormon olması nedeniyle düşük düzeyde bazal GH ölçümü ve/veya herhangi bir zamanda GH düzeyinin referans değerden düşük ölçülmesi GH eksikliği tanısında yeterli değildir. Yukarıda bahsedildiği gibi IGF-I düzeyinin de GH eksikliği için tanısıl değeri kısıtlıdır. Bu nedenle GH eksikliği tanısı için ve GH-IGH-I aksının değerlendirilmesi için dinamik (stimülasyon) testlere ihtiyaç vardır.

Son kılavuzlar ve literatür bilgileri ışığında erişkinde GH eksikliği tanısında kullanılması önerilen stimülasyon testleri aşağıda özetlenmiştir

Pediyatrik yaşta GH eksikliği tanısı için kullanılan Klonidin ve Levodopa testlerinin erişkinde tanısıl değeri yeterli düzeyde olmadığı için GH eksikliği tanısında önerilmemektedir. GHRH (büyüme hormon salgılatıcı hormon) + GH sekretoğog (GHRP-2 veya GHRP-6) testleri tanısıl açıdan değerli testler olmakla birlikte ülkemizde ve birçok ülkede bulunamadığı için detayları kılavuzumuzda bahsedilmeyecektir ve rutin pratikte kullanımları önerilmemektedir.

GH eksikliği tanısı için yukarıdaki önerilere uygun seçilen hastalarda (hipotalamo-hipofizer organik lezyon olması, travmatik beyin hasarı hikayesi olması veya bir veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği olanlar, v.s.) bir GH stimülasyon testi yeterli iken, izole ve/veya idiyopatik GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki testin gerekli olduğu kabul edilmektedir. Önemli bir diğer nokta da GH dışında hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda GH stimülasyon testi yapılmadan önce diğer eksik hormonların uygun şekilde tedavi edilmiş olması gereklidir. Ayrıca hastaların gecedan aç kalmaları gereklidir (en az 8 saatlik açlık, su içebilir).

1. İnsulin tolerans testi (İTT)

HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul gören bir testtir. Ancak mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır ve kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda İTT kontrendikedir.

Uygulama: Testin detayları ACTH eksikliği bölümünde verilmiştir ve test aynı şekilde yapılır. Önerilen dakikalarda glukoz ve GH düzeyi ölçmek için kan örnekleri alınır. Her iki aks birlikte değerlendirilecek ise yukarıda önerilen dakikalarda glukoz, kortizol ve GH ölçümü için kan örnekleri alınabilir.

Değerlendirme: Pik GH değerinin 3 µg/l'nin altında (< 3 ng/ml) olması erişkinde ağır GH eksikliğini gösterir.

2. Kombine GHRH + Arginin testi

Son yayınlanan 'Erişkinde GH eksikliği tanı ve tedavi' Endocrine Society kılavuzunda İTT yapılmadığı durumlarda ilk sırada kombine GHRH+Arginin testi önerilmektedir. Düşük yan etki profili olması ve VKİ'ye (vücut kütle indeksi) uygun tanısal cut-off değerler kullanıldığında testin özgüllüğünün İTT'ye yakın olması testin avantajlarıdır. Ancak GHRH'nın ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde bulunamaması nedeniyle testin kullanımı giderek azalmıştır.

Uygulama: Test ajanlarını uygulanmadan 15 dakika (-15. Dakika) önce ve hemen önce (0. dakika) GH ölçümü için kan örnekleri alınır ve GHRH (1 µg/kg; max: 100 µg) dozunda iv puşe olarak, Arginin ise (0.5 gr/kg; max:35 gr) dozunda iv 30 dakikada infüzyon şeklinde verilir. Sıfırıncı dakikadan sonra 15 dakikada bir 90. dakikaya kadar kan örnekleri alınır.

Değerlendirme: Tanısal pik cut-off değerleri; VKİ < 25 kg/m² olanlarda 11 µg/l, VKİ 25-30 kg/m² olanlarda 8 µg/l, ve VKİ > 30 kg/m² olanlarda 4 µg/l olarak önerilmektedir.

3. Glukagon stimülasyon testi (GST)

ACTH ve GH eksikliklerinin, İTT'de olduğu gibi birlikte değerlendirilebilmesi GST'nin avantajıdır. GH eksikliği tanısında İTT yapılmadığı zaman ilk sırada kullanılan GHRH'nın ülkemizde ve dünyanın birçok ülkesinde bulunamaması nedeniyle bu teste ilgi artmıştır. Son yıllarda ülkemizden ve yurtdışından yapılan yayınlarda GST'nin GH eksikliğinde daha düşük tanısal cut-off değerleri kullanıldığında özgüllüğü ve tanısal gücünün anlamlı derecede arttığı ve İTT'ye yaklaştığı gösterilmiştir. Son derlemelerde ve kılavuzlarda, İTT'nin kontrendike olduğu ve GHRH'nın bulunamadığı durumlarda erişkinde GH eksikliği tanısında GST'nin kullanımı artık önerilmektedir.

Uygulama: Testin detayları ACTH eksikliği bölümünde verilmiştir ve test aynı şekilde yapılır. Önerilen dakikalarda glukoz ve GH düzeyi ölçmek için kan örnekleri alınır. Her iki aks birlikte değerlendirilecek ise yukarıda önerilen dakikalarda glukoz, kortizol ve GH ölçümü için kan örnekleri alınabilir.

Değerlendirme: Literatürde pik GH'nun 3 µg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerinde testin İTT ile karşılaştırıldığında özgüllüğü oldukça düşüktür. Ülkemizde sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan iki çalışmada GST'nin tanısal cut-off değerini 1.1 µg/dl ve

üzeri olarak alırsak testin tanısıl gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. A.B.D den yapılan çalışmalarda da GST'nin GH eksikliğinde İTT'ye alternatif olarak kullanılabilmesi için GH tanısıl cut-off değerinin 1 µg/dl ve üzeri olarak kullanılması gerektiği gösterilmiştir. Son yayınlanan AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) kılavuzunda; özellikle fazla kilolu ve obez hastalarda GST için tanısıl cut-off değerinin 1 µg/l olarak revize edilmesinin testin duyarlılık ve özgüllüğünü belirgin derecede artırdığı için, erişkin GH eksikliğinde VKİ 25'in altında tanısıl cut-off değeri 3 µg/l ve VKİ 25 ve üzeri ise tanısıl cut-off değeri 1 µg/l olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, son bilgiler ışığında GST sonrası pik GH değeri 1 µg/l ve üzeri değerleri normal cevap olarak kabul edilmektedir.

Hipofiz yetmezliğinde tedavi

Hipofiz yetmezliğinde tedavi 1) altta yatan nedene yönelik ve 2) hormonal eksikliğe yönelik olarak iki başlık altında incelenebilir. Bu bölümde hormon eksikliklerinde yapılan replasman (yerine koyma) tedavisi ve hastaların takibi ana hatları ile özetlenecektir.

Hipopituitarizmde hormon replasman tedavisi fizyolojik hormon salgısını taklit edecek şekilde verilmelidir. Tedavide GH eksikliği için kullanılan replasman tedavisi ve fertilité sağlanması için kullanılan gonadotropinler dışında hedef endokrin bez hormonları (periferik hormon) kullanılır. Hipofiz yetmezliğinde hormon replasman tedavisi Tablo 7.3'te özetlenmiştir. Her hipofiz yetmezliği olan hasta, hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

Tablo 7.3. Ön hipofiz bez yetmezliğinde hormon replasman tedavisi:

Hormon eksikliği	Replasman	Doz*
ACTH	Hidrokortizon (hidrokortizon bulunamaz ise eşdeğer doz diğer glukokortikoidler)	15-20 mg günlük total doz (2 veya 3 dozda)
TSH	L-tiroksin	75-150 µg / gün
Gonadotropinler**		
Erkek	Testosteron içeren preparatlar	250 mg i.m. 3-4 haftada bir veya 50-100 mg/gün transdermal jel
Kadın	Konjuge östrojen veya Östradiol Valerate içeren preparatlar (endometriyal hiperplaziyi önlemek için tedaviye progesteron içeren bir ajan eklenmelidir)	0.625-1.25 mg /gün oral veya 1-2 mg/gün oral Transdermal östradiol 25-100 µg/24 saat
GH	Rekombinant GH	0.3-0.6 mg/gün s.c.

(*)Tedavi dozları hastaların serum hormon düzeyleri ve/veya klinik bulgularına göre titre edilir ve her hasta için optimal idame doz belirlenir. (**)Fertilité isteği olan hastalarda gonadotropin tedavisi uygulanmalıdır (detayları bu bölümde verilmemiştir).

ACTH eksikliği tedavisi

Sekonder adrenal yetmezliğin tedavi edilmesi adrenal kiriz riskini önlemesi nedeniyle hayati önem taşır. ACTH eksikliği olan hastalar, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik, kolye veya künye taşımalıdır. Stres durumlarında glukokortikoid replasman dozunun artırılması gerektiği hastaya söylenmeli ve hasta bu konuda eğitilmelidir.

ACTH eksikliği ile birlikte TSH ve/veya GH eksikliği de olan hastalarda, adrenal kriz gelişmesi için, öncelikle ACTH eksikliğinin tedavisi yani uygun dozda glukokortikoid replasman tedavisi verilmelidir. Sekonder adrenal yetmezlik tedavisinde mineralokortikoid (fludrokortizon) tedavisi gerekli değildir, çünkü renin-angiotensin-aldosteron sistemi ACTH'dan bağımsız çalışır.

Endocrine Society'nin son yayınlanan 'Hipofiz yetmezliğinde hormon replasman tedavisi' kılavuzunda glukokortikoid replasman tedavisi olarak öncelikle hidrokortizon (15-20 mg günlük total doz) önerilmektedir. Hidrokortizon dozu genellikle sabah daha yüksek doz, diğer doz da öğleden sonra olmak üzere 2 doz halinde başlanır. Gerekli olduğunda sabah 10 mg, öğle 5 mg ve akşam üstü 5 mg olmak üzere 3 doz halinde de verilebilir.

Daha uzun etkili glukokortikoidler (prednisolon, metilprednisolon v.s.) seçilmiş vakalarda (hidrokortizon bulunamıyorsa, hasta kompliyansı düşükse) hidrokortizona eşdeğer dozlarda sabahları tek doz olarak veya gerekirse 2 doz olarak verilebilir.

Glukokortikoid replasmanında monitorizasyon için klinik pratikte halen güvenilir bir belirteç bulunamamıştır. Dozun az veya fazla olduğunu ve doz ayarını hastanın klinik bulgularına ve ko-morbiditelerine göre ayarlamalıyız. Bu nedenle replasman tedavisi alan hastalar yılda en az iki kez kontrol edilmelidir ve gerekli doz ayarlamaları yapılmalıdır.

TSH eksikliği tedavisi

Santral hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin (L-T4) kullanılır ortalama doz 1.6 µg/kg/gün (genellikle günlük 75-150 µg) kadardır. Santral hipotiroidide TSH doz ayarı için izlem kriteri olarak kullanılamaz, bu nedenle serum sT4 düzeyi referans aralığın üst yarısında olacak şekilde L-T4 dozu ayarlanmalıdır. Doz ayarlarken klinik bulgular ve yaş da dikkate alınmalıdır.

GH eksikliği tedavisi

Erişkinde GH eksikliğine bağlı kardiyovasküler risk faktörlerinde artış, lipid profilinde bozulma (yüksek LDL, düşük HDL kolesterol), vücut kompozisyonunda bozulma (artmış abdominal obezite, azalmış yağsız kas kitlesi ve artmış yağ oranı), yaşam kalitesi parametrelerinde bozulma ve kognitif fonksiyon bozukluğu, ve kemik mineral dansitesinde azalma çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. GH replasman tedavisi ile GH eksikliğine bağlı bu değişikliklerin kısa ve uzun dönemde düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak erişkinde GH eksikliğine bağlı kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmesine rağmen erişkinde GH replasmanının mortalite üzerine etkisi halen prospektif çalışmalar ile gösterilememiştir. Diğer önemli nokta da erişkinde GH replasman tedavisinin sonuçlarını görmek için en az 6 ay önerilen tedavi şemasına uygun tedavi yapılması gereklidir. Sonuçta son yıllarda elde edilen klinik ve moleküler kanıtlar GH/IGF-I aksının erişkinde önemli fizyolojik fonksiyonlarının olduğunu göstermektedir. Bu nedenle GH eksikliği olan erişkinde hastalarda GH replasman tedavisi son kılavuzlarda önerilmektedir. **Ancak ülkemizin şartları göz önüne alındığında TEMD hipofiz gurubu olarak; GH replasman tedavisinden fayda görecekt, tanı bölümünde bahsedildiği gibi sıkı tanısal kriterler kullanılarak ağır GH eksikliği tanısı konulan, genç erişkin veya orta yaş hastalarda GH replasman tedavisini önermekteyiz.**

Günümüzde erişkin GH replasman tedavisinde önerilen tedavi şeması; düşük dozda başlanan ve IGF-I düzeyine göre ayarlanan kişiselleştirilmiş rejimdir. Hastaların çoğunda (30-60 yaş) 0.2-0.3 mg/gün (yatmadan hemen önce) dozunda başlanıp, 1-2 ayda bir IGF-I kontrolü ile 0.1-0.2 mg/gün artırılarak doz titre edilir. Başlangıç dozu < 30 yaş altı genç erişkinlerde ise 0.4-0.5 mg/gün olarak önerilmektedir. Erişkin hastaların çoğunda genellikle 0.3-0.6 mg/gün GH dozu ile optimal IGF-I düzeyi sağlanmaktadır (yaşa göre normal referans aralığının ortalarında bir değer hedeflenir). İdame doza geçildikten sonra 6 ayda bir IGF-I düzeyi kontrol edilerek izlenmesi önerilmektedir. Optimal tedavi süresi halen bilinmemektedir, ancak literatürde 10 yıllık GH tedavisi ve güvenlik sonuçları yayınlanmıştır. Ancak 1 yıllık GH tedavisi sonrası klinik bir fayda görülmemesi ve bozul parametrelerde düzelme olmaması durumunda tedavinin kesilmesi önerilmiştir.

ÖZET

- Hipofiz yetmezliğinin klinik belirti ve bulguları nonspesifik olduğu için tanıdaki en önemli basamak nedene yönelik hikayedir.
- Hipofiz yetmezliğinin en sık klasik nedeni hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisine (cerrahi veya radyoterapi) bağlı hipofiz hasarıdır.
- Son yıllarda travmatik beyin hasarı ve spora bağlı kafa travması sonucu gelişen hipofiz hasarı da hipofiz yetmezliğinin sık nedenleri arasında kabul edilmektedir.
- Ülkemizde kadın hastalarda Sheehan sendromu halen en sık hipofiz yetmezliğinin nedenlerinden biridir. Bu nedenle obstetrik hikaye ve laktasyon durumu dikkatle sorgulanmalıdır.
- Hipofiz yetmezliği (özellikle GH eksikliği) tanısı için yapılacak hormonal testlerin gücü (yüksek özgüllük oranları), nedene yönelik hikaye iyi sorgulanarak hormon eksikliği ihtimali yüksek (pretest probability) olan hastaların tanı için seçilmesine bağlıdır.
- TSH ve gonadotropin eksikliklerinde bazal hormonların ölçümü tanı için yeterlidir. sT4 düzeyi düşük, TSH düzeyi düşük veya uyumsuz olarak normal ise TSH eksikliği tanısı konulur. Erkeklerde düşük testosteron, kadınlarda düşük östradiol düzeyine düşük veya uyumsuz olarak normal gonadotropin düzeylerinin eşlik etmesi ile FSH/LH eksikliği tanısı konulur.
- ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormonlar genellikle yeterli olmaz (özellikle bazal GH düzeyinin GH eksikliği tanısında yeri yoktur) ve kesin tanı için stimülasyon testlerine ihtiyaç vardır.
- Bazal kortizol düzeyi (sabah saat 8-9'da ölçülmeli) 15 µg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksın normal olduğunu, 3 µg/dl altında bir kortizol düzeyi ise büyük olasılıkla adrenal yetmezlik olduğunu gösterir. 3-15 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde stimülasyon testlerinin yapılması önerilir.
- HPA aksı değerlendiren testlerdeki eşik değerleri tanıda kullanırken hastanın klinik bulguları göz önüne alınmalı, şüpheye kalındığında replasman planlanacaksa ek test yapılmalı, replasman verilmediğinde hasta uyarılarak bir süre sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır.
- İTT HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul gören bir testtir. Pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzeri ise HPA aks normal kabul edilir. Pik GH değeri 3 µg/l'nin altında olması ağır GH eksikliğini gösterir. Test mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır ve kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda kontrendikedir.
- ACTH eksikliği tanısında İTT'nin yapılamadığı durumlarda ACTH stimülasyon testi (standard veya 1µg ACTH testi) yapılabilir. Her iki testte de 18 µg/dl ve üzerinde ölçülen pik kortizol değerleri ACTH rezervinin normal olduğunu gösterir.
- İTT'nin yapılamadığı veya ACTH'nın ve/veya GHRH'nın bulunamadığı durumlarda Glukagon stimülasyon testi (GST) yapılabilir. Testin avantajı ACTH ve GH eksikliklerinin birlikte değerlendirilebilmesidir ve güvenli olmasıdır. Uygun tanısal cut-off değerler kullanıldığında GST'nin tanısal gücünün İTT'ye yakın olabileceği son yıllarda gösterilmiştir. ACTH eksikliği tanısında pik kortizol 9-10 µg/dl ve üzeri değerlerin normal cevap, GH eksikliği tanısında pik GH değeri 1 µg/l ve üzeri normal cevap olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, ve ark. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 735-740.
2. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1651-1662.
3. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, ve ark. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 1429-1438.
4. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, ve ark. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-70.
5. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, ve ark. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocrine Reviews* 2015; 36(3): 305-42.
6. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kocyigit I, ve ark. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Ann Intern Med* 2008; 148 827-831.
7. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapci N, ve ark. Etiology of Hypopituitarism in Tertiary Care Institutions in Turkish Population: Analysis of 773 Patients from Pituitary Study Group Database. *Endocrine*. 2014; 47(1): 198-205.
8. Karaca Z, Ayhan L, Tanriverdi F, ve ark. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary*. 2011; 14: 134-140.
9. Molith ME, Clemmons DR, Malozowski S, ve ark. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:1587-1609.
10. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with GH deficiency: benefits and cost effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2006; 6: 131-38.
11. Berg C, Meinel T, Lahner H, ve ark. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(3): 477-82.
12. Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, ve ark. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82(1): 45-52
13. Yuen KC, Biller BM, Katznelson L, ve ark. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspects of two dosing regimens of the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary*. 2013; 16(2): 220-30.
14. Diri H, Karaca Z, Simsek Y, ve ark. Can a glucagon stimulation test characterized by lower GH cut-off value be used for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults? *Pituitary*. 2015; 18(6): 884-92.
15. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, ve ark. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016; 19(3): 332-41.
16. Yuen KC, Biller MK, Radovick S, ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of growth hormone deficiency in adult patients and transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract*. 2019; 25 (11): 1191-1232.
17. Fliseriu M, Hashim IA, Karavitaki N. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(11): 3888-3921.
18. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, ve ark. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76(3): 239-47.
19. Mongioi LM, Condorelli RA. Accuracy of low dose acth stimulation test for adrenal insufficiency diagnosis: reassessment of the cut-off value. *J Clin Med*. 2019; 8 (6): 806.
20. Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. Investigation of HPA axis: a contemporary synthesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic disorders*. 2021; 22: 179-204.
21. Synder JP. Causes of hypopituitarism. *UpToDate* Jun 2021; www.uptodate.com

DIABETES İNSİPIDUS

Diabetes insipidus (Dİ), poliürik-polidipsik hastalıklar spektrumunda yer alan herediter ya da edin- sel olabilen bir hastalıktır. ‘Antidiüretik hormon’ olarak da adlandırılan arginin vasopressin (AVP) hormonunun yetersiz sekresyonu (santral Dİ) ya da AVP’e renal tubuluslarda cevapsızlık (nefrojenik Dİ) nedeniyle ortaya çıkar. Sıklıkla santral Dİ görülür. Etiyolojik nedenler Tablo 8.1’de sıralanmıştır.

Tablo 8.1. Diabetes insipidusun etyolojik nedenleri

1. Santral diabetes insipidus:

a) Edinsel:

- Travmatik beyin hasarı, sellar/supra sellar bölge cerrahisi
- Vasküler/iskemik (Sheehan sendromu, serebral hemoraji, infarktüs, anterior kominikan arter anevrizması veya ligasyon, intrahipotalamik hemoraji)
- Neoplaziler (kraniyofarenjiyom, menenjiyom, germinom, hipofiz adenomu, akciğer ve meme ca metastazları)
- Granulomatöz hastalıklar (histiositoz, sarkoidoz)
- Enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit)
- İnflamatuvar/otoimmün durumlar (lenfositik infundibulonörohipofizit)
- İlaçlar/toksinler (etanol, difenilhidantoin, yılan zehiri)
- Diğer nedenler (hidrosefali, ventriküler/suprasellar kist, travma, dejeneratif hastalıklar)
- İdiyopatik

b) Konjenital:

- Konjenital malformasyonlar; seoptik displazi, orta hat kraniyofasiyal defektler, ektopik hipofiz
- Genetik nedenler; AVP-nörofizin gen mutasyonları (otozomal dominant), Wolfram (DIDMOAD) sendromu (otozomal resesif),
- İdyopatik

2. Nefrojenik diabetes insipidus:

a) Akiz:

- İlaç etkisi (Demeklosiklin, Lityum, Sisplatin, Metoksifluran gibi)
- Hiperkalsemi, hipokalemi
- İnfiltratif lezyonlar (sarkoidoz, amiloidoz, multipl myelom, Sjögren hastalığı)
- Hematolojik (orak hücreli anemi)

b) Konjenital:

- AVP V2 reseptör gen mutasyonu (X’e bağlı), AQP2 su kanalı gene mutasyonu (otozomal resesif)

3. Primer polidipsi:

- Psikojenik
- Dipsojenik (susama eşiğinin düşmesi sonucu)

4. Artan AVP metabolizması

- Gebelik

Vazopressin'in normal fizyolojisi

AVP, dokuz aminoasitten oluşan bir peptid olup hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda sentez edilir ve bu nükleuslardan çıkarak pituitier stalk (hipofiz sapı) boyunca ilerleyen aksonlarla posterior hipofize taşınır. Taşınmasında 'Neurophysin' denen taşıyıcı protein görev alır. Akson terminallerinde depolanan vazopressin maksimum antidiürez gerekliliğinde 7-10 gün, normal antidiürez gerekliliğinde ise 1 ay yetecek miktardadır.

Normal şartlar altında vücudun su ve osmotik homeostazı AVP sistemi tarafından dengelenir. Bu sistem başlıca iki faktör tarafından uyarılır; plazma osmolalitesi ve arteriyel kan volümü. Hiperosmolalite ve hipovolemi ADH sentez ve sekresyonunu artırır. Sağlıklı insanda plazma osmolalitesi 275-295 mOsm/kg aralığında kalacak şekilde sıkı kontrol altındadır. Plazma osmolalitesindeki % 1 oranındaki artış bile üçüncü ventrikülün ön kısmında yerleşmiş olan osmoreseptörler aracılığıyla algılanarak AVP sekresyonuna yol açar. AVP için ikinci uyarıcı olan arteriyel volüm ise esas olarak sodyumun retansiyonu ve ekskresyonu ile sağlanır. Bununla birlikte, kardiyak atriumdaki düşük basınç reseptörleri ile aortadaki yüksek basınç reseptörleri de vazopressin sekresyonunu regüle ederler. Bu reseptörlerden çıkan uyarılar dokuzuncu ve onuncu kranial sinirler yoluyla iletilerek vazopressin sekresyonunu inhibe ederler. Basınç ya da volüm azaldığında inhibisyon düzeyi azalır ve AVP sekrete edilir. Bulantı, hipoglisemi, glukokortikoid yetersizliği, sigara içimi AVP sekresyonuna neden olan diğer faktörlerdir.

AVP etkilerini iki farklı reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir. Endotel hücrelerinde bulunan V1 reseptörü plazma volümü değişikliklerinde kalsiyum yolunun aktivasyonuna yol açarak pressor etki yaratır. V2 reseptörü (renal vazopressin-2 reseptörü) ise böbrekte bazolateral membranda yer alır. AVP'nin bu reseptörleri aktive etmesiyle c-AMP'nin indüklediği fosforilasyonu artır, aquaporin-2 (AQP-2) su kanalları açılır ve tubuler su permeabilitesi artar. Bu sayede renal toplayıcı kanalların (collecting ducts) esas hücrelerinden ve Henle'nin çıkan kolundan suyun geri emilimi sağlanmış olur ki sonuç olarak artan plazma volümüne bağlı olarak osmolalite normale döner.

AVP'nin vasküler düz kas kontraksiyonu ve von Willebrand faktör salınımına yol açma etkileri de vardır.

Klinik bulgular

Bulguların çıktığı yaş etyolojik nedene göre değişebilir. Başlıca bulgular; artan susama hissi ve polidipsi, soğuk su içme isteği, poliüri (idrar miktarı >50ml/kg/24 saat veya 70 kg insanda >3.5 L/24 saat). İdrar miktarı günlük 20 litreye ulaşabilir. Hipotalamik patolojisi olmayan hasta su kaybını oral alımı artırarak genellikle karşılar, böylece dehidratasyon bulguları ortaya çıkmaz. Ancak susama merkezi disfonksiyonu olanlar, yaşlılar ve çocuklar yeterli su alımını sağlayamazlar, sonuç olarak dehidratasyon ve hipernatremi ortaya çıkar. Önlem alınmazsa letarji, mental durumda değişiklikler, konvulziyonlar görülebilir. Dehidratasyonun ilerlemesi durumunda intravasküler volümün azalması dural venler ve sinuslerde traksiyona dolayısıyla intrakraniyal hemorajiye neden olabilir. Gebelikte Dİ varlığı yeterli tedavi sağlanamazsa oligohidramnios, preeklampsi ve hepatik disfonksiyona sebep olabilir.

Tanı

Tanı için, öncelikle 24 saat boyunca idrar miktarı tayini yapılmalıdır. Poliüriye sebep olan primer polidipsi ve osmotik diürez nedenleri (hiperglisemi, hiperkalsemi, renal hastalıklar gibi) dışlanmalıdır. Hasta sabah aç iken plazma ve idrar osmolalitesi, glukoz, kalsiyum, bikarbonat düzeyi ve tam idrar tayini yapılır.

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = 2 (\text{Na; mEq/L}) + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2.8} + \frac{\text{kan glukozu (mg/dL)}}{18}$$

Diabetes insipidus'a bağlı poliürisi olan hastada idrar hipotoniktir (osmolalite; <100 mOsm/kg), serum sodyumu ise >140mEq/Ldir. Primer polidipside ise idrar osmolalitesi <100 mOsm/kg iken, serum sodyum değeri <140 mEq/L düzeyindedir.

Hasta yeterince su içiyorsa poliüriye rağmen hipernatremi gelişmez. Bu durumda tanı amaçlı olarak standart test olan 'susuzluk testi' yapılır. Bu test AVP aktivitesinin indirekt değerlendirilmesidir, poliüri nedenleri arasında ayırıcı tanı olanağı da sağlar.

Susuzluk (su kısıtlama) testi: Bu test ile su kısıtlamasını takiben uygulanan Desmopressin'e (d-DAVP) alınan cevap değerlendirilir. Hastanın tiroid fonksiyonunun normal ve adrenal rezervinin yeterli olduğu test öncesinde belirlenmelidir. Desmopressin kullananlarda ilaç testten en az 24 saat önce kesilmeli, testten bir gün önce hastanın su alımı yeterli olmalıdır. Test hastane şartlarında, yakın gözlem altında yapılmalıdır.

a) Hastanın hazırlanması:

- Teste 07:00'de başlanır.
- Testten 12 saat önce çay, kahve, alkol, sigara kullanımı kesilir.
- Gece yarısından sabah teste başlayıncaya kadar alınan su ve çıkarılan idrar miktarı ölçülür.
- Test sabahı 06:30'da hastaya hafif bir kahvaltı(sadece kuru gıda) verilir.

b) Dehidratasyona cevap:

- Hasta saat başı tartılır, başlangıç vücut ağırlığının % 5'ni kaybetmesi halinde test sonlandırılır.
- Hipotansiyon ve/veya şuur bulanıklığı gelişmesi durumunda test sonlandırılır.
- Saat başı idrar miktarı ve osmolalitesi ile plazma osmolalitesi ölçülür.
- Olanak varsa AVP düzeyi ölçülür.
- Yeterli dehidratasyon olduğunda plazma osmolalitesi >288 mOsm/kg olur.

Plazma osmolalitesi düşük ve/veya test sırasında azalıyorsa hastanın su kısıtlaması yetersizdir.

c) Eksojen Vazopressin'e cevap:

- Plazma osmolalitesi >300 mOsm/kg (serum sodyum >145 mEq/l), ardışık iki idrar osmolalitesi stabil kalırsa (aradaki fark %10 üzerinde değilse) veya hasta vücut ağırlığının % 3'nü kaybederse plazma osmolalitesi, sodyum ve AVP düzeyi için kan alınarak Desmopressin 2 µg i.m/iv. veya 10 µg intranasal uygulanır. Takiben 2 saat boyunca saat başı idrar volümü ve osmolalitesi ölçülür. Desmopressin sonrası idrar

osmolalitesinde artış % 100'den fazla ise komplet santral DI, %15-50 ise parsiyel DI olarak yorumlanır.

- Test sonlandırıldığında yeme ve içme serbest bırakılır.

Su kısıtlaması ve takiben uygulanan Desmopressin'e cevabın idrar osmolalitesi ile (mOsm/kg) değerlendirilmesi:

Dehidratasyon sonrası	Desmopressin sonrası	Tanı
> 750	> 750	Normal
< 300	> 750	Santral DI(SDI)
< 300	< 300	Nefrojenik DI(NDI)
300-750	< 750	Parsiyel SDI veya NDI, Primer polidipsi(PP)

Poliürik sendromlarda laboratuvar sonuçları:

	SDI	NDI	PP
Plazma osmolalitesi:	↑ / N	↑ / N	↓
İdrar osmolalitesi:	↓	↓	↓
Su kısıtlamada idrar osm.	↔	↔	↑
dDAVP sonrası idrar osm.	↑	↔	↑
Plazma ADH düzeyi	↓	N/↑	↓

SDI:Santral diabetes insipidus, NDI:Nefrojenik Diabetes İnsipidus, PP:Primer polidipsi, N:Normal

↑: Artar ↓:Azalır ↔:Değişmez

Özellikle uzun süredir poliürisi olan hastalarda böbreğin konsantrasyon yeteneğinin azalması nedeniyle susuzluk testi yanlış sonuçlar verebilmektedir. Parsiyel santral diabetes insipidusu olan hastalarda da, özellikle glomeruler filtrasyon azalmışsa, test sırasında normal idrar konsantrasyonunu gözlemlenebilir. Bu durumlar susuzluk testinin tanısal amaçlı doğruluk değerini düşürmektedir.

Tanı amaçlı plazma AVP düzeyi ölçülebilir. Ancak teknik olarak stabilize sağlanabilmiş bir test olmadığından hâlâ tam kabul görmüş bir tanı aracı değildir. Son yıllarda, plazma copeptin düzeyinin tanıda kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Copeptin, AVP prohormonun glikoprotein yapılı c-terminalidir. Normal ve anormal cevap ile ilgili yeterli veri olmaması, ayrıca ticari ölçüm kitlerinin yaygın bulunmaması kullanımını sınırlamaktadır. Ancak gelecekte susuzluk testinin yerine geçebilmesi halinde pratik oluşu nedeniyle kolaylık sağlayacaktır.

Tanıda görüntüleme yöntemleri

Normal insanda hipofizin magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde nörohipofiz koronal ve sagittal plan T₁ sekansta yüksek intensitede görülür. Bu parlak görüntüyü (bright spot) depolanmış vazopressin oluşturur. Bu görünüm normal insanların çoğunda (%80) varken, diabetes insipidusu olanların çoğunda yoktur. 'Bright spot' yokluğuna eşlik eden hipofiz sap kalınlaşması ise granüloamatöz hastalıkları (histiositozisler, infeksiyonlar gibi), lenfositik infundibulohipofiziti, tüberkülozu, kitleleri düşündürür.

Sellar/suprasellar bölge cerrahisi ya da travması sonrası ortaya çıkan diabetes insipidus

Nörohipofizin hasara uğraması sonucu ortaya çıkar. Geçici, kalıcı ya da trifazik olabilir. Hipofiz sapının kesilmesi ya da zedelenmesine bağlıdır. İlk faz operasyondan hemen sonra başlar. Yaklaşık altı gün süren bu faz vazopressinerjik nöron hasarı ve vazopressin sekresyonunda azalmaya bağlı olarak diabetes insipidus görülmesidir. İkinci faz 7.-12. günler arasında süren 'antidiüretik' fazdır. Bu fazda mevcut sap kesisi nedeniyle posterior hipofize kan akımı durması sonucu nekrotik hale gelen aksonlardan depolanmış vazopressin boşalır ve DI kaybolur. Bu dönemde hasta aşırı sıvı alırsa 'uygunsuz ADH sendromu' ve dolayısıyla hiponatremi gelişir. Üçüncü faz depolanmış hormonun tamamen boşalmasını takip eden dönemdir ki DI tekrar ortaya çıkar ve 'trifazik' süreç tamamlanmış olur.

Gebelikte diabetes insipidus

Yılda yüz bin gebelikten 2-6'sında görülür. Plasental enzim olan 'sistein aminopeptidaz' AVP'i degradasyona uğratar. Ayrıca gebede glomeruler filtrasyon hızının artmış olması vazopressin klirensini artırır. Bu faktörler altta yatan hafif bir AVP eksikliğinin gebelikte ortaya çıkmasına neden olur. Gestasyonel DI'un doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde spontan remisyonu olmasına rağmen altta yatabilecek olası patoloji açısından ileri tetkik yapılmalıdır.

Primer polidipsi

AVP sekresyon ya da aktivitesinde patolojinin olmadığı bir tablodur. Bu hastalarda defektif susama mekanizması, artmış susama duyarlılığı (dipsojenik polidipsi), psikiyatrik hastalıklarla beraber olan polidipsi açısından motivasyon söz konusu olabilir. Hastalığın başlangıç noktası aynı şekilde olur; artmış sıvı tüketimi, vücut sıvısında artış, serum osmolalitesinde azalma, AVP sekresyonunun baskılanması. Bunların sonucunda kompensatuar olarak sıvı atımı artar, bir süre sonra AVP sekresyonuna yol açan osmotik eşik değer değişir. Böylece hipofiz ve renal fonksiyonları normal olmasına rağmen hastalar DI için karakteristik bulguları taşırlar. Burada unutulmaması gereken santral DI'a yol açabilen hipotalamik bozuklukların 'dipsojenik polidipsi'ye de sebep olabileceğidir. Bu nedenle hipofiz MR ile tetkik önerilir. Diğer önemli bir nokta da bazı ilaçların ağız kuruluğu yaratması ya da hekim tarafından su içilmesinin teşviki sonucu ortaya çıkan polidipsidir ki bu durumu 'alışkanlık haline gelmiş polidipsi' olarak tanımlamak daha doğrudur.

Nefrojenik diabetes insipidus

Nefrojenik DI vazopressine renal cevapsızlık sonucu ortaya çıkar. Konjenital ya da akiz olabilir. Konjenital olan VR2 reseptörleri ve ya AQP-2 su kanallarındaki anomali sonucu ortaya çıkar.

Lityum kullanımı AQP2 ve AQP3 ekspresyonunu azaltarak toplayıcı kanallardan su atılımına yol açar.

Santral Diabetes İnsipidusun Tedavisi

Hafif Dİ ilaç tedavisi gerektirmeksizin, yeterli su alımıyla izlenebilir. Ancak komplet DI olan vakalarda medikal tedavi gerekir.

Desmopressin (d-DAVP;1-deamino-8-arginine vasopressin):

Uzun etkili Vazopressin analogudur, pressor etkisi minimaldir. Antidiüretik etkisi güçlüdür. Gebelikte ve lohusalıkta kullanılabilir. Intranazal sprey formu her sıkımda (1 puff) 10 µg içerir. Günlük 10 µg doz ile başlanır, poliüri düzeyine göre doz ayarlanır. Oral formu (0.1mg ve 0.2mg tablet) ise 50-1200 mg/gün olarak bölünmüş dozlarda kullanılır. Son yıllarda biyoyararlılığı tablete göre %60 fazla olan liyofilize formdaki 'melt' tablet (60 µg, 120 µg, 240 µg) kullanılmaktadır. Sinüzit durumunda ya da çocuklarda oral formu tercih edilir. Nazal form ile oral form arası değişiklik yapılacağı zaman doz ayarı yeniden yapılmalıdır. 10 µg nazal sprey, 400 µg tablet, 240 µg melt tablet dozları birbirinin eşdeğeridir.

İlaça cevabı değerlendirmek için en iyi yol ilaç alımını takiben çıkardığı idrar miktarını hastanın ölçmesidir. İdrar miktarındaki azalma ilaç kullanımından sonra en etkin olarak ilk 30-60 dakika içinde görülür. 1-2 saatte maksimuma ulaşan etki 16-18 saatte uzar. Serum sodyum değeri de doz ile ilgili fikir verebilir. Doz ayarlarken su intoksikasyonundan sakınılmalıdır.

Desmopressin'in parenteral olarak kullanılabilen, 4 µg/ml içeren 2ml ampul formu da vardır. Cerrahi süreçlerde ya da diğer formların kullanılamadığı durumlarda kullanılabilir. Parenteral formun biyoyararlılığı oral formdan 100 kat, nazal formdan 10 kat daha fazladır.

Klorpropamid: Böbreğin toplayıcı kanallarında Vazopressin'in etkisini artırır. Özellikle parsiyel Dİ olanlarda kullanılır. Hipoglisemi, hipernatremi, hiperkalsemi, hipokalemi, hiperürisemi, hiperlipidemi, miyopati gibi geniş yan etki profili nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Gereğinde bölünmüş dozlarda 250-500mg/gün olarak kullanılabilir. Cevap 1-2 günde başlar, dört günde maksimum etkiye ulaşılır. Gebelerde, çocuklarda, yaşlılarda, ağır hipoglisemi riski nedeniyle hipopituiterlerde kontrendikedir.

Karbamazepin: Anti-konvülzan ilaçtır. ADH'a nefrojenik cevabı artırır. Medüller toplayıcı kanallarda AQP-2 ekspresyonunu artırarak idrar volumu azaltır, idrar osmolalitesini artırır. Yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

Nefrojenik Dİ'un tedavisinde hipernatremiyi önlemek ve mümkünse nedeni ortadan kaldırmak önemlidir. Tiazid diüretikler ve/veya düşük sodyum diyeti ile birlikte Amilorid kullanımı semptom ve bulguları azaltabilir. Prostaglandin inhibitörleri de kullanılabilir.

Diabetes insipidus ve COVID-19

Diabetes insipidus'un COVID-19'a yakınlık yarattığına dair bilgi yoktur. Ancak COVID-19 pandemi döneminde hastaların kontrollerini düzenli yaptırılmamaları bu hastalarda sodyum

regülasyonunun bozulma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle hastalarda hiponatremiden sakınmak için gereğinde DDAVP dozunun haftada 1 ya da 2 kez atlanması önerilebilir. COVID-19'a bağlı sepsis ve benzeri klinik tablo nedeniyle hastanede yatan hastalarda ise oral DDAVP'i kullanamamaları halinde hızlı olarak dehidratasyon ve hipernatremi gelişebilir. Bu hastalarda benzeri diğer tablolarda DI takibinde olduğu gibi serbest su açığı hesaplanmalı ve açığın öncelikle %50'si 24 saati aşkın zamanda kapatılmalıdır. Su açığının kalan kısmının replasmanı beyin ödeminden sakınmak için sonraki 24-72 saatlik zamana yayılmalıdır. Sıvı olarak hipotonik sıvılar (mümkünde oral olarak su, oral alamayan hastada intravenöz olarak %5 Dekstoz) seçilmelidir. Hipotonik sıvılar bolus olarak verilmemeli, infüzyon hızı saatlik idrar çıkışını bir miktar aşacak şekilde ayarlanmalıdır. Beyin ödeminden sakınmak için serum sodyumu saatte 0.5 mEq/L veya daha az (günde <10-12 mEq/L) yükseltilmelidir. Hastanın klinik durumuna göre gereklilik halinde parenteral (iv veya sc) olarak DDAVP uygulanabilir. 0.5mcg doz iv/sc başlanarak idrar çıkış miktarı ve serum sodyum değerine göre doz titre edilmelidir. Hasta taburcu edilirken oral dozu tekrar planlanmalıdır.

ÖZET

- AVP hormonunun eksikliği ya da hormona renal tubuluslerde cevapsızlık sonucu ortaya çıkar,
- Poliüri (>3.5 litre/24 saat) ve polidipsi görülür,
- İdrar hipotonik olup osmolalitesi <100 mOsm/kg, serum sodyum değeri >140 mEq/L'dir.
- Kesin tanı amacıyla 'susuzluk testi' yapılır. Testin amacı, su kısıtlamasına ve kısıtlamayı takiben uygulanan Desmopressin'e cevabı değerlendirmektir.
- Hipofiz MR ile nörohipofize ait parlak sinyalin varlığını değerlendirmek tanıyı desteklemede yol göstericidir.
- Santral DI tedavisinde AVP analogu olan Desmopressin (intranazal, tablet, parenteral) kullanılır.

Kaynaklar

1. Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary. In: Sholomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Klonenberg. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011, 296-304.
2. Frenske W, Allolio B. Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3426-3437.
3. Yarman Sema. Hipofiz hastalıkları ve vakaları. Bölüm 7; diabetes insipidus, 2016
4. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3: 489-494.
5. Saifan C, Nasr R, Mehta S, ve ark. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. Review Article. SRN Nephrology. Volume 2013 (2013), Article ID 797620, 7 pages.
6. Oiso Y, Robertson GL, Noggaard JB, ve ark. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3958-3967.
7. Christ-Crain M, Hoorn EJ, Sherlock M, ve ark. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. European Journal of Endocrinology 2020; 183, G9-G15.

UYGUNSUZ ADH SENDROMU

Uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromu, ADH sekresyonunun uyarıcıları olan plazma osmolalitesinde artış ya da hipovolemi durumlarının olmamasına rağmen ADH sekresyonunun artması olup ilk kez 1957’de tanımlanmıştır. Ödemi olmayan övolemik hastada hiponatremi, artmış idrar osmolalitesi, artmış idrar sodyum atılımı ve azalmış plazma osmolalitesi ile karakterizedir. Hipotiroidi, adrenal ve renal yetersizlik, diüretik kullanımı, yetersiz tuz alımı öyküsü yoktur. Plazma osmolalitesindeki düşmeye rağmen ADH sekresyonu inhibe olmaz. Suyun ekskresyonu bozulmuştur. Artan su volümüne rağmen interstisyel alanda sıvı retansiyonu olmaz, bu nedenle de ödem veya hipertansiyon görülmez. Uygunsuz ADH sendromuna yol açan nedenler Tablo 9.1’de gösterilmiştir.

Hiponatremi serum sodyum düzeyinin $<135\text{mEq/L}$ olmasıdır ki klinik pratikte en sık rastlanan elektrolit bozukluğudur. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %20’sinde hiponatremi gelişir. Uygunsuz ADH sendromu hiponatreminin sık bir sebebi olup kronik hiponatremili vakaların yaklaşık %15-20’sini oluşturur.

Tablo 9.1. Uygunsuz ADH sendromuna neden olan durumlar

- **İlaçlar** (Tablo 9.2)
- **Santral sinir sistemi hastalıkları;** travma, subdural hematoma, subaraknoidal kanama, tümörler, infeksiyonlar, kavernoöz sinüs trombozu, multipl skleroz, Guillan-Barre sendromu, Shy-Drager sendromu, delirium tremens, akut intermitan porfiri
- **Maligniteler;** Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri, ayrıca pankreas, duodenum, baş-boyun, mide-barsak, pankreas, genitoüriner, endometrium, timoma, lenfoma, Ewing sarkom, olfaktor nöroblastom
- **Tümör dışı akciğer hastalıkları;** Infeksiyonlar, pnömoniler, abseler, tüberküloz, aspergillus, astma, kistik fibroz, ateletazi, akut solunum yetersizliği, pnömotoraks
- **Cerrahi;** Abdominal ve torakal cerrahi (muhtemelen ağrı kaynaklı)
- **İyatrojenik;** vazopressin, desmopressin, oksitosin kullanımı (V2 reseptör aktivitesini artırarak)
- **Herediter sendromlar;** bilinen iki sendrom vardır. Biri su absorpsiyonundan sorumlu renal V2 reseptör geninde aktive edici mutasyon sonucu oluşan ‘nefrojenik sendrom’, diğeri santral osmolalite duyarlılığını ayarlayan ‘transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4)’ geninde mutasyon sonucu oluşan ‘hipotalamik sendrom’ (Reseptör duyarlılığı azalır, hypoosmolaliteyi algılayamaz ve ADH sekresyonu devam eder.)
- **İnfeksiyonlar;** HIV, diğer
- **Diğer;** genel anestezi, bulantı, ağrı, stres (ADH sekresyonunu uyarıcılar ya da böbrek toplayıcı kanallarında ADH’ı cevabı artırır)

Tablo 9.2. Uygunsuz ADH sendromuna neden olan ilaçlar

AVP sekresyonunu artıran ilaçlar: Asetilkolin, antineoplastikler (Adenin arabinosid, siklofosamid, ifosamid, vinblastin, vincristin), barbituratlar, bromokriptin, carbachol, chlorpropamide, clofibrate, cyclopropane, dibenzazepines (carbamazepine, oxcarbazepine, halothane, haloperidol, histamine, isoproterenol, lorcinide, opioidler (morphine, nicotine, nitrous oxide, fenotiyazinler (thioridazine), thiopental, monoamine oxidase inhibitorleri (tranylcypromine), trisiklik antidepresanlar (amitriptyline, desipramine)

AVP’nin etkisini güçlendirenler: Klofibrat, griseofulvin, hipoglisemik ilaçlar (metformin, tolbutamide), oksitosin (yüksek dozda), prostaglandin sentez inhibitörleri (renal PGE_2 sentezini inhibe ederler; indometazin, asetil salisilik asit, non-steroid antiinflatuarlar), teofilin, triiodotironin, vazopressin analogları (AVP, DDAVP)

Bilinmeyen mekanizmalarla etkili olan ilaçlar: Antineoplastik ilaçlar (cisplatin, melphalan, methotrexate, imatinib, ciprofloxacin, clomipramine, ecstasy, phenoxybenzamine, sodyum valproat, SSRI (sertraline, fluoxetine, paroxetine), thiothixene.

Patofizyoloji

Su vücutta membranlar arasında serbest hareket eder. Total vücut suyunun 2/3'ü intraselüler, 1/3'ü ekstraselülerdir. Sodyum ekstraselüler sıvı osmolalitesinin temel belirleyicisidir. Ekstraselüler sıvıda sodyum konsantrasyonu değiştiğinde su osmolalitede stabiliteyi devam ettirmek için membranlar arası geçiş yapar. Bu nedenle hiponatremi etyolojiden bağımsız olarak hücrelerde şişmeye yol açar. Volüm genişlemesi sekonder natriüretik mekanizmaları devreye sokar, bu da su ve sodyum kaybına yol açarak övolemii sağlar. Uygunsuz ADH sendromunda ADH'un hipofiz ya da ektopik bir kaynaktan sekresyonunda artış vardır ya da vazopressin reseptör fonksiyonunun artmasına bağlı olarak etkisi artmıştır. Hiponatremiye rağmen antidiürezin devam etmesi vazopressin V2 reseptör ekspresyonunda ve aquaporin-2 su kanallarında azalmaya yol açarak 'vazopressinden kaçış' sağlamaya çalışır. Ancak bu da yetersiz kalır. Bu sendromda hiponatremi primer olarak tuz kaybından değil artmış sudan kaynaklanır. Kronik hiponatremide su ve sodyum iyi dengelenir ve sodyum genellikle stabil kalır.

Semptomlar

Semptomlar hiponatreminin düzeyine ve gelişme süresine göre değişkendir, hafif düzeyden hayatı tehdit eden düzeye varabilir.

Serum sodyum değerine göre hiponatreminin gruplandırılması

131 – 134 mEq/L; hafif düzey,
126 – 130 mEq/L; orta düzey
<125 mEq/L; ciddi hiponatremi olarak tanımlanır.

Hafif ve orta düzey hiponatremi: Baş ağrısı, bulantı, letarji, hareketlerde yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, dikkat bozukluğu, hafızada zayıflama, depresyona eğilim, halsizlik, kramp.

Ciddi hiponatremi: Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, somnolans, kusma, halusinasyon, psikoz, ekstremitelerde güçsüzlük, konuşma bozukluğu.

Tablo ilerledikçe konvülsiyon, hemipleji, solunum yetersizliği, koma, ölüm görülür.

Hiponatreminin akut ya da kronik gelişmiş olması önemlidir. Organizmanın plazma-beyin osmolalite farkını ayarlaması 24-48 saat sürer. Bu nedenle akut ve kronik hiponatremi tanımlanmasında 48 saat eşiği kullanılır. Hiponatremi gelişme süresi <48 saat ise akut, ≥48 sa ise kronik hiponatremidir. Hiponatremi hızlı geliştiğinde (48 saatten daha kısa sürede) beyin hücreleri hiposmolar ortama adapte olamayacağı için tahrip olabilirler, beyin ödemi, intrakraniyal basınçta artış gibi ciddi bulgular ortaya çıkar. Uzun sürede geliştiğinde ise kompensatuar mekanizmalar devreye girer. Ayrıca beyin hücrelerinin içindeki ozmotik aktif partiküllerin (çoğunlukla potasyum ve organik tuzlar) sayısını azaltır. Böylece beyin volümünü restore eder, bu hastalarda klinik bulgular daha silik olabilir.

Uygunsuz ADH sendromlu hasta övolemiktir. Ancak kalp yetersizliği ya da siroz gibi durumlarda hem renin-angiotensin-aldosteron sisteminin hem de AVP sekresyonunun aktive olabileceği, bu

nedenle hastanın hipervolemik ve bazen de hipovolemik olabileceği, hem sodyum hem de su retansiyonu gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu durumda eğer AVP uyarısı ön planda ise hiponatremi gözlenecektir.

Tanı

Tanıda ilk aşama, hiponatreminin gerçek hiponatremi olduğunu belirlemektir. Serum sodyumunu değerlendirirken özellikle tiyazidler olmak üzere diüretikler kesilmeli, günlük NaCl alımı 5-6 gramı aşmamalıdır. Serum sodyum düzeyini etkileyen bazı faktörlerin psödohiponatremiye neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Normalde plazma volümünün %7'sini yağlar ve proteinler oluşturur. Hiperlipidemi ve hiperproteinemide su oranı değişeceğinden sudaki sodyum miktarı düşük düzeyde saptanacaktır. Oysa gerçekte sodyum düzeyi ve osmolalite normaldir. Serum glikozu arttığında da intravasküler alana su çekeceği için sodyum düzeyi yine düşük bulunacaktır. Bu nedenle hiperglisemi varlığında hiponatremi varsa 'düzeltilmiş sodyum' değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Düzeltilmiş sodyum} = \text{Ölçülen sodyum (mEq/L)} + 2.4 \times [\text{glukoz (mg/dl)} - 100 \text{ mg/dl}] / 100 \text{ mg/dl}$$

Diğer önemli nokta sodyumun ölçüm yöntemidir. 'İon-selective electrodes' yöntemi kullanılmaz, çünkü 'flame photometric' ölçüm düşük sodyum değeri verebilir.

Uygunsuz ADH sendromunun tanısı (Bartter ve Schwartz kriterlerine göre)

Mutlak kriterler:

- Serum osmolalitesi < 275 mOsm/kgH₂O
- İdrar osmolalitesi > 100 mOsm/kgH₂O
- İdrar sodyumu > 40 mEq/L (normal miktarda tuz alıyorken)
- Övolemik durum (Ortostatik değişiklik, taşikardi, azalmış turgor-tonus, ödem ve asit olmaması)
- Normal tiroid, adrenal, renal fonksiyon
- Diüretik kullanımının olmayışı

Destekleyici kriterler:

- Serum ürik asit < 4 mg/dl
- Serum üre < 10 mg/dl
- Fraksiyonel sodyum itrahi > %1, fraksiyonel üre itrahi > %55
- İzotonik NaCl infüzyonu ile serum sodyumunun düzelmemesi
- Fraksiyonel ürik asit itrahının > %12 oluşu
- Sıvı kısıtlamasıyla hiponatreminin düzelmesi
- Su yükleme testine anormal cevap (4 saati aşkın sürede 20 ml/kg su verildiğinde ekskresyonun < %80 olması) veya yetersiz üriner dilüsyon (< 100 mOsm/kgH₂O)
- Hipotonisite ve övolemeye rağmen AVP düzeyinin yüksek oluşu.

Düşünülen etyolojik nedene yönelik olarak akciğer grafisi ve diğer görüntüleme yöntemlerinden (tomografi, MR vb) yararlanılır.

Ayırıcı tanı

- Serebral tuz kaybı
- Hipotiroidi
- Adrenal yetersizlik
- Hipopitüitarizm
- Psikojenik polidipsi
- Waldenström hipergamaglobulinemisi

Tedavi

Serum sodyum düzeyi <137 mEq/L olmaya başladığında mortalite riski artar. Bununla birlikte, tedavi hafif ve orta düzey vakalarda her zaman hastanın yararına olmayabilir. Bu nedenle derin hiponatremiyi belirleyen bir eşik değeri belirlenmiştir ki bu, semptomların kötüleşmeye başladığı 125 mEq/L'dir. Bununla birlikte, bu düzeydeki kronik ve asemptomatik hiponatreminin tedavi edilmesi gerekliliği tartışmalıdır.

Uyumsuz ADH sendromunda hiponatreminin ve mevcut klinik tablonun tedavisi günümüzde bile karmaşık olup çoğu zaman tam sonuç alınamamaktadır.

Tedavi, randomize kontrollü çalışmalar olmadığından genellikle 'uzman görüşü'ne dayanılarak yapılmaktadır. Kullanılan ilaçlardan vaptanlar dışındakiler genellikle hiponatremi dışı endikasyonlar için onaylanmış ilaçlar olup bu tabloya spesifik değildir.

Tedavide genel prensipler:

1. Hiponatreminin akut ya da kronik olduğu belirlenmeli,
2. Altta yatan neden düzeltilmeye çalışılmalı,
3. Hiponatremi düzeltilirken dikkatli olunmalı, ozmotik santral pontin myelinolizisden sakınılmalı.
4. Agresif tedavi sadece konvulziyon ve mental değişiklikler gibi bulguları olan <120 mEq/L düzeyindeki sodyum durumunda yapılır. Burada sodyum düzeyi semptomlar ortadan kalkana kadar saatte en fazla 2 mEq/L artırılmalıdır. Amaç serum sodyumunu normale getirmek olmamalıdır, 120 mEq/L düzeyine ulaşmak hasta için genellikle güvenlidir.
5. Kronik hiponatremide ise sodyum düzeltilirken artışın 24 saatte 8 mEq/L'yi aşmaması sağlanmalıdır.

Tedavi yöntemleri

1. İndirekt etkili olanlar:

- Sıvı kısıtlanması: Günlük su alım miktarı (oral, parenteral, metabolik üretim) günlük atılan su (idrar, gaita, solunum) miktarının altında olmalıdır. Bu amaçla oral alımın $500-800$ ml azaltılması yeterli olabilir. Bu hastalara $500-1000$ ml/24 saat sıvı verilebilir.
- Altta yatan patolojinin düzeltilmesi
- Hipertonik salin; verilecek sodyum renal yolla atılacağından etkisi geçici de olsa gerektiğinde $\%3$ salin (513 mEq/L sodyum içerir) uygulanır (Tablo 9.3). Sodyum açığı aşağıdaki formülle hesaplanabilir;

Na açığı = $[\text{Hedeflenen Na (mEq/L)} - \text{hastanın Na değeri (mEq/L)}] \times \text{total vücut suyu}^*$ (*kadında; vücut ağırlığı $\times 0.5$, erkekte; vücut ağırlığı $\times 0.6$)

- Loop diüretikler: Furosemid 10-40mg/saat olarak oral ya da iv verilebilir.
 - Üre:10-49,0 g/gün oral kapsül alımı osmotik diürezle su atılımını sağlar.
 - Democloycline (600-1200mg/gün) ve lityum (600-900mg/gün) sık olarak kullanılmaktadır.
 - Hemodiyaliz: Hiponatremiye eşlik eden ciddi hipervolemi kardiyak risk oluşturduğunda uygulanabilir.
2. **Doğrudan etkili olanlar:**
- Vaptanlar (Renal vazopressin-2 antagonisti): ADH'nun V2 reseptöre bağlamasını inhibe ederek serbest su atılımını artırır. Böylece elektrolit atılmaksızın su kaybı sağlanmış olur. Conivaptan (parenteral, V-1 reseptör antagonist etkisi de var), Tolvaptan (oral). Hiponatremiyi düzeltmede etkindirler, yan etkileri azdır, ancak pahalıdır.

Tablo 9.3. Uygunsuz ADH sendromunda hiponatreminin %3 NaCl ile tedavisi

Ciddi/ağır hiponatremide akut veya kronik olmasına bakılmaksızın ilk 1 saatte;

- %3 NaCl 150 ml (20 dakikada iv infüzyon)
- Serum [Na⁺] kontrolü için kan örneği alınır. Sonuç beklenmeden 2. kez %3 NaCl 150 ml (20 dakikada iv infüzyon) başlanır.
- Serum sodyum değeri 5 mEq/L artana kadar bu işlemler tekrarlanır

Serum sodyumu 5 mEq/L yükseldikten sonra semptomları düzelen hastadaki takip ve tedavi;

- Hipertonik (%3) NaCl tedavisi kesilmelidir,
- Etiyolojik faktör bulunup tedavisi başlanana kadar % 0.9 NaCl ile damar yolu açık tutulmalıdır,
- İlk 24 saat içinde serum sodyum artışı 10 mEq/L'yi geçmemelidir. Daha sonraki günlerde ise serum sodyumu 130 mEq/L'ye ulaşana kadar, serum sodyum artışı 8 mEq/L/24 saat'i geçmemelidir.

Serum sodyum 5mEq/L yükseldikten sonra semptomları düzelmeyen hastada takip ve tedavi;

- Serum sodyum saatte 1 mEq/L yükselecek şekilde %3 NaCl infüzyonuna devam edilmelidir,
- Semptomlar düzelirse veya serum sodyum 10 mEq/L artarsa veya serum sodyum 130 mEq/L'ye ulaşırsa %3 NaCl kesilmelidir.

Prognoz

Uygunsuz ADH sendromunda prognoz etyolojiye, hiponatreminin düzeyine ve düzeltilme hızına bağlıdır. Örneğin etyolojik neden ilaçsa bu ilaç kesildiğinde hızlı ve tam düzelme gözlenir. Hiponatreminin kendisi ya da hızlı düzeltilmesi (santral pontin myelinoliz) ağır nörolojik tablolara yol açabilir. Santral pontin myelinoliz (ozmotik demiyelinizasyon sendromu) hiponatreminin düzeltilmesinden 2-6 gün sonra ortaya çıkar, pons, bazal gangliyonlar, serebellumun beyaz cevheri etkilenebilir. Tipik bulgular spastik kuadriparezi ve psödobulber palsi gibi üst motor nöron bozukluklarıdır. Koma ve ölümle sonuçlanabilir. Bu durumdan sakınmak için serum sodyumundaki artış saatte 0.5mEq/L, 24 saatte ise 8-10 mEq/L'yi geçmemelidir. Prognozu etkileyen diğer bir faktör plazma ozmolalitesi 10 mOsm/kg/saat'den daha hızlı düzeltilmesidir. Bu durumda serebral ödem, sonrasında da serebral herniasyon olabilir. Hiponatremi tedavisi sırasında nonkardiyak pulmoner ödem gelişebilir.

Kaynaklar

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, ve ark. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-G47.
2. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. 1967; 42(5): 790–806
3. Cooke CR, Turin MD, Walker WG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): pathophysiologic mechanisms in solute and volume regulation. *Medicine (Baltimore)*. 1979; 58: 240-251.
4. Naeini RS, Witty MF, Seguela P, ve ark. An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction. *Nat Neurosci* 2006; 9: 93-98.
5. Ellison DH, Berl T. 'The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis'. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064–2072.
6. Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med* 2006; 119: S21–S29.
7. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, ve ark. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med*. 2016; 129: 537.e9-537.e23.
8. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, ve ark. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol Suppl*. 2011; 164: 725–732
9. Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012; 3: 61–73.
10. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism*. 2016; 30: 175-187.
11. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399–403.
12. Verbalis JG1, Goldsmith SR, Greenberg A, ve ark. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013; 26: S1-42.
13. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012; 2: 77-83.
14. Gargani L1, Schmidt PH, Gheorghiad M. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011; 9: 1505-13.

HİPOFİZ HASTALIKLARI VE KEMİK

Hipofizden salgılanan hormonlar genellikle kemikler üzerine etkilerini hedef organlardan salgılatırdıkları hormonlar aracılığı ile gösterirler. Ancak direkt etkilerinin de olduğu kabul edilmektedir.

Cushing Hastalığı

Her türlü nedene bağlı Cushing sendromu kemik kaybına neden olmaktadır. Endojen kortizol fazlalığında %50-59 oranında osteoporoz görülmektedir.

Patogenez: Patogenezinde, osteoblast ve osteosit fonksiyonlarında azalma, barsaktan kalsiyum emiliminin azalması, böbreklerden kalsiyum atılımının artması, gonadal steroid sentezinde bozulma, kas kitlesi ve gücünün azalması, büyüme hormonu salgı ve etkisinin azalması rol oynamaktadır. BMP-2 (Bone morphogenetic protein 2) azalması ve PPAR γ -2 artışı ile kemik iliği stromal hücreleri adipositlere farklılaşmakta, Wnt/ β -katenin yolunda inhibisyon oluşmaktadır. Kortizolün en önemli etkileri osteosit ve osteoblast apoptozunu artırmasıdır. Özellikle mekanosensör görevi yapan osteositlerin ölümü ile kemik yoğunluğu azalmadan dahi kırıklar oluşmaktadır. Kortikosteroidler RANKL artışı yaparlar, buna bağlı olarak osteoklastogenesis artar. Osteoprotegerini azaltırlar. Sonuç olarak yapım azalırken, yıkım artmakta ve kemiğin yeniden yapılanmasında eşleşme durumu ortaya çıkmaktadır. Glukokortikoidler BH/IGF-1 aksını da baskılayarak osteoblast ve osteosit yapımını azaltmakta, aynı zamanda gonadotropin/gonad aksını baskılayarak kemik ve kas metabolizmasını bozmaktadırlar. Glukokortikoidler kolekalsiferolün 25-hidroksilasyonunu bozmakta, dokularda D vitamini reseptörünü baskılayarak dirence sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra Cushing hastalığı olan bireylerdeki HSD11B1 gen polimorfizmleri de kişinin aynı kortizol seviyelerine, farklı duyarlılık göstermesini açıklamaktadır. Cushing hastalığında vertebra, kalça, kaburga, pelvis kırılabilirliğinde 5 kat artış görülmektedir.

Cushing Hastalığında Osteoporoz Kliniği: Bazen Cushing hastalığının ilk belirtisi kırıklar olabilir. Morbid obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyonda Cushing taraması önerilmemekte, ama genç bir insanda vertebra osteoporozu ve kırıklarda rutin Cushing sendromu taraması maliyet-etkin bulunmaktadır. Cushing hastalığının aşikar belirtileri olmaksızın da osteoporoz ve buna bağlı kırıklar görülebilmektedir. Cushing hastalığında kırıklara rastlama oranı %30-50 civarındadır. Cushing hastalığında osteoporoz sıklığı, ACTH-bağımsız Cushing sendromuna göre biraz daha düşüktür. Bunun nedeni Cushing hastalığında artan DHEA düzeylerinin kemik üzerindeki koruyucu etkisi olabilir. Kırık risk faktörleri arasında yaş, hastalığın süresi, kemik mineral yoğunluğu (KMY), daha önce geçirilmiş kırık sayılabilir. Cushing hastalığında KMY genellikle osteopenik seviyededir; bir başka deyişle kemik kitlesinde %10-25 düzeyinde bir azalma söz konusudur. Ancak kırıklar osteopenik seviyede dahi görülmektedir ve genellikle vertebrada olmaktadır. Klinisyenler Cushing hastalığının tanı ve tedavisine odaklandıkları için genellikle osteoporoz atlanmakta ve geri dönüşümsüz kemik morbiditesi, sakatlıklar ortaya çıkmaktadır. Vertebra fraktürleri Cushing hastalığının en sık komplikasyonudur, fakat bunların ancak %30-40'ına tanı konulabilmektedir. Hem hayat kalitesini bozar, hem de sağkalımda azalmaya yol açarlar. Cushing hastalığında travma olmaksızın kırıklar oluştuğu için, direkt grafi dahi çekilmeksizin semptomatik tedaviye gidilmekte ve gelecekteki kırıkların ve hatta mortalitenin ortaya çıkmasına sebebiyet verilmektedir.

Cushing hastalığında kemik metabolizması ile ilgili klinik ve laboratuvar tetkikler: Cushing hastalığında kemikler açısından yapılması gerekli muayeneler boy ölçümü ile 2 cm'den fazla boy kısalması olup olmadığının tespiti ve kifoza varlığının saptanmasıdır. Hastada osteoporoza yol açabilen diğer ek faktörlerin çeşitli tetkiklerle araştırılması zorunludur. DXA ile KMY ölçümü, 25OHD3, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, PTH, tiroid ve gonad fonksiyonları, 24 saatlik idrar kalsiyumu, torasik ve lomber vertebra lateral grafisi çekilmesi ya da daha iyisi vertebral fraktür değerlendirilmesi (VFA-DXA ile) önerilir. Trabeküler kemik skoru (TBS) DXA'ya göre daha hassas bir şekilde kırık riskini göstermekte, Cushing hastalığında mikromimari yapının bozukluğunu daha iyi ortaya koymaktadırlar. Kemik kalitesi ve geometrisinin belirlenmesinde, yapısal kalça analizi (HSA), kemik dayanıklılık indeksi (Bsi), kalça aks uzunluğu gibi yeni geliştirilen DXA teknikleri uygulanmaktadır.

Kemik döngüsü belirtileri: Cushing hastalığı kemik yapım ve yıkım döngüsünde yavaşlama ile birliktir. Diğer bir deyimle kemikte yapım-yıkım dengesinin eşleşmemesi, yani devam eden yıkıma karşılık yapım olmaması sebebiyle kaybedilen kemiğin yerine konulamaması söz konusudur. Osteokalsin, Cushing hastalığının kemikler üzerindeki etkisini gösteren en iyi belirteçtir. Osteokalsin glukokortikoid salgısı ile o kadar yakın bir ilişki göstermektedir ki hastalığın bir belirteci gibi kullanılabilir; ayrıca diyabet, miyopati gibi komplikasyonları öngörmeye yararlıdır. Aktif hastalık durumunda baskılanmakta, hastalık tedavi edildiğinde yükselerek, aylarca yüksek kalabilmektedir. Diğer kemik döngü parametreleri ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır. Kortizol arttıkça, kemik rezorpsiyon göstergesi olan tip 1 kollajen karboksiterminal telopeptid (β-CTX) artışı olmaktadır. Kırıkları öngörmeye CTx ve prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) kullanılabilir. Fakat bu belirteçler osteokalsin kadar stabil değildirler.

Tedavi: Hiperkortizolizme bağlı kırıkların genellikle ilk yılda olması, hastalığın bir an önce tedavi edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bir yandan Cushing hastalığına çözüm ararken, bir yandan da kemiklerle ilgili önlemler almak gereklidir. Bazı çalışmalarda glukokortikoid fazlalığının tedavisi ile kemiklerde geri kazanımın mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu geri kazanımın 10 yıla kadar uzayabileceğini bilmek gerekir. Post-op dönemde kemik iyileşmesini takip etmenin en iyi yolu osteokalsin ölçümleridir. Cerrahiye takiben 3-6 ay içinde kemikte bir iyileşme beklenmelidir. Endojen Cushing sendromuna bağlı osteoporozun reversibl oluşu, ekzojen glukokortikoidlerin neden olduğu osteoporozdan farklıdır. Bununla beraber Cushing hastalığının tedavisini takiben, kemikler her zaman eski haline dönmemektedir. Hatta hastalık iyileştikten sonra bile kırık riski yüksek olarak kalmaktadır. Özellikle postoperatif dönemde kortikosteroid replasman dozunun gereksiz yüksekliği ve replasman süresinin uzunluğu, kemikteki iyileşmeyi geciktirmektedir. Dual salınlı hidrokortizonun daha az kemik kaybı yaptığına dair bulgular vardır. Hipofizer Cushing hastalığının sonlandırılıp, hastanın şifaya kavuşması her zaman istenildiği kadar çabuk gerçekleşmemekte, ardi ardına değişik tedavi şekilleri gerekli olmaktadır. Bu durumda hastanın kemikleri çok daha uzun süre kortizole maruz kalmaktadır. Beslenme, egzersiz, rehabilitasyon, sigara ve alkol gibi zararlı alışkanlıkların terkedilmesi osteoporoz tedavisinin vazgeçilmez unsurlarıdır. Hastaların en kısa zamanda mobilize hale getirilmeleri kaybedilen kas kitlesinin yerine konulmasında tartışılmaz bir yere sahiptir. Cushing hastalığında tam bir remisyon elde edildikten sonra kemiklerde iyileşme beklenebilir.

İlaç Tedavileri: Hiperkortizolizmin düzeltilemediği vakalarda osteoporoz ilaçlarının kullanılması gerekli olmaktadır. Ancak hangi hastalarda nasıl bir tedavi verilmesi gerekliliği tartışmalıdır. Ekzojen Cushing sendromunun aksine endojen hiperkortizolizmde, başvuru rehberleri

yoktur, randomize kontrollü çalışmalar da bulunmamaktadır. Ekzojen Cushing sendromunda çok sayıda plasebo kontrollü randomize çalışma yapılmış ve birçok dernek rehberler yayınlamıştır. Bisfosfonat türevi ilaçlardan zoledronik asit, risedronat ve alendronat, östrojen türevleri, SERM'ler, denosumab, teriparatid glukokortikoid tedavisine bağlı osteoporozu ve kırıkları önlemede kullanılmaktadır. Fakat Cushing hastalığında bu tür çalışmalar bulunmamaktadır. En azından düzeltilebilir faktörlerden olan negatif kalsiyum dengesinin ve D hipovitaminozunun tedavisi önem kazanmaktadır. Her hastanın günde 1000-2000 IU D vitamini ve 1000-1200 mg kalsiyum alması sağlanmalıdır. Cushing hastalığında hipogonadizm hemen her zaman görülmektedir. Seks steroidleri, hiperkortizolizmin kemikler üzerindeki olumsuz etkilerini önleyebilir. Ancak seks steroidlerinin kırık önleyici etkileri ile ilgili randomize çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca Cushing hastalığı olan kadınlara östrojen verilmesi zaten tromboza eğilimli olan bu hastalarda sorunlara yol açabilir. Hiperkortizolizm ile meydana gelen fonksiyonel büyüme hormonu yetersizliği de osteoporozu katkıda bulunmaktadır. Bu yüzden büyüme hormonu tedavisi teorik olarak yararlı olabilir. Cushing hastalığı olan çocuklarda büyüme hormonu tedavisi büyüme hızının yakalanması ve kemiklerin güçlenmesi yönünde faydalı olmuştur. Glukokortikoid fazlalığı ile birlikte büyüme hormonu tedavisinin karaciğer ve periferik dokularda insülin rezistansı yaratabilmesi potansiyeli göz önüne alınmalıdır. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Uluslararası Osteoporoz Derneği (IOF) endojen hiperkortizolizmde FRAX'ın glukokortikoid dozlarına göre modifiye edilmiş şeklini kullanmayı önermektedirler. Bununla beraber hangi ekzojen glukokortikoid dozunun, Cushing hastalığının hangi endojen glukokortikoid salgısı miktarına denk geldiğini söylemek çok zordur. Bununla birlikte 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 10 yıllık vertebra kırık riski %20'den fazla olduğunda veya 70 yaşından daha yaşlı hastalarda KMY -1.5 SD den daha düşük olduğunda ve/veya geçirilmiş kırıklar varsa, ektopik Cushing sendromu gibi daha ağır formlar söz konusuysa osteoporoz tedavilerine gerek vardır. Premenopozal kadınlar ve 50 yaşından küçük erkeklerde kırık yoksa sadece kalsiyum ve D vitamini tedavisi yapılmalıdır. Uzun süredir devam eden spesifik tedavilere yanıtız subklinik Cushing hastalığında da osteoporoz tedavisi gereklidir. Çünkü subklinik Cushing hastalığında aşikar Cushing sendromundan farksız olarak kırık riski 3-5 kat artmış bulunmaktadır. Bir çalışmada Cushing hastalığında alendronatın yarar sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada 12 ay boyunca verilen alendronat ameliyat sonrası kemik iyileşmesini hızlandırmış, cerrahi tedavinin başarısız olduğu vakalarda da yararı gösterilmiştir. Ancak alendronat ve diğer bisfosfonatlar, bu hastalıkta zaten düşük olan kemik döngüsünü ileri derecede baskılamakta, hasta tedavi edilip hiperkortizolemi düzeltilse bile kemik döngüsü toparlanamamaktadır. Ayrıca alendronat ve klodronatın kırık verileri mevcut değildir. Çene osteonekrozu, atipik trokanterik femur fraktürlerinin artma riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple çok kesin endikasyon olmadıkça Cushing hastalığının aktif olduğu dönemde bisfosfonatlardan kaçınılması, en kısa sürede Cushing hastalığının kesin ve kalıcı tedavisinin yapılması gerekmektedir. Denosumab kemikte daha kısa süreli kaldığı için Cushing hastalığının aktif olduğu dönemde kullanılıp, hastalık remisyona girdikten sonra kesilirse kemik döngüsünü aşırı baskılamayacaktır. Gerçekten de denosumab ile ilgili çalışmalar ilacın glukokortikoid osteoporozunda yararlı olduğunu göstermektedir. Ancak denosumabın çeşitli enfeksiyonlara eğilimi artırması, bir kere başladıktan sonra kesilememesi olumsuzluk yaratmaktadır. İlacın kesilebilmesi için bisfosfonat gibi bir başka tedaviye geçilmesi gereklidir. Bugüne kadar Cushing hastalığında denosumab ile yapılmış bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Cushing hastalığında asıl sorun kemik yapımında azalma olduğuna göre en

iyi tedavi teriparatid olmalıdır. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda teriparatid, osteoporoz ve kırıkları önlemede onay almıştır. Fakat Cushing hastalığında teriparatid ile ilgili yayın olarak tek bir hasta bildirimi bulunmaktadır.

Sellar Tümörler

Sella tümörleri hipotalamus ile yakın ilgileri nedeniyle kendileri hormon sekrete etmeseler dahi bası sebebiyle hormonal bozukluklara yol açarlar. Örneğin kranyofarinjiyomalı çocukların KMY Z-skorerlerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde premenopozal kranyofarinjiyomalı kadınların KMY'leri azalmıştır. Bu hastalarda çok sıklıkla hipogonadizm mevcuttur ve seks hormon replasmanı kemik kaybını önlemektedir.

Prolaktinoma

Fonksiyonel hipofiz adenomları içinde en sık prolaktinoma ile karşılaşmaktadır. Prolaktinomalı kadın ve erkek hastalarda vertebra ve vertebra dışında kırıklar görülebilir. Vertebra fraktürleri, hastalık süresi, hastanın yaşı, serum PRL düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Prolaktinomalı hastalarda yapılan retrospektif çalışmalarda vertebra fraktürleri kadınlarda %32.6 ve erkeklerde %37.5 oranında saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre bu oranlar fazladır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) kırık geçirenlerde daha düşük bulunmuştur. Prolaktin yüksekliğinde hipotalamus-hipofiz-gonad aksı baskılanarak hipogonadizm meydana gelmektedir. Geleneksel olarak prolaktin yüksekliğinin meydana getirdiği gonadal yetersizliğin, osteoporozun sebebi olduğu düşünülür. Fakat konu görüldüğünden daha karışıktır. Osteoblastlarda prolaktin (PRL) reseptörleri vardır. Fizyolojik prolaktin düzeyleri osteoblastogenesi artırır, osteoklastogenesi stabil kalır. Fakat laktasyon gibi durumlarda artan PRL osteoklastogenesinin, osteoblastogenesinin önüne geçmesine sebep olur. Prolaktinomada olduğu gibi çok yüksek prolaktin düzeylerinde osteoblast proliferasyonu üzerine inhibitör etki görülmekte, osteoklastogenesi artmaktadır. Prolaktinomada artmış kemik döngüsü söz konusudur. Sonuç olarak prolaktinomalı hastalarda kemik yapım-yıkım döngüsü, osteoklastik aktivite lehine artmıştır. Prolaktin, RANKL ve osteoprotegerin artışına sebep olmaktadır. Bütün bu olayların sonucunda lomber vertebrada belirgin kemik kaybı görülmektedir. Prolaktinomalı hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksektir. Bilindiği üzere yüksek VKİ osteoporozdan koruyucudur. Prolaktinomalı hastalarda yüksek VKİ'ye rağmen kemik kaybı olması dikkat çekicidir. Postmenopozal prolaktinomalı kadınlarda vertebral kırık riskinin artışı, hiperprolaktineminin gonad fonksiyonlarından bağımsız olarak kemikleri etkilediğini düşündürmektedir. Postmenopozal dönemde dopamin agonisti verilmeyen kadınlarda, verilenlere göre daha fazla vertebral kırıklar görülmektedir. Prolaktin düşüşünün sağlanmasıyla, hipogonadizmden bağımsız kırık riskinin azaltılıp azaltılamayacağı tam belli değildir. Günümüzdeki rehberlerde postmenopozal dönemde semptomatik olmayan prolaktinomalarda dopamin agonisti tedavisinin kesilmesi önerilmektedir. Ancak eldeki bu verilerin tekrar gözden geçirilmesi gereklidir. Benzer şekilde erkekler de prolaktinomada vertebra kırık riski artmaktadır ve testosteron seviyeleri ile kırık riski arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Kesitsel çalışmalar tedavi ile kırık riskinin azalabileceğini gösterse de özellikle hiperprolaktinemi uzun süre devam eden erkek hastalarda medikal tedaviye rağmen kırık riski yüksektir. Postmenopozal kadınlarda prolaktinomaya rastlanma oranı daha az

olmakla beraber bu tümörler agresif olmaya meyillidir ve dopamin agonistlerine daha rezistandır. Gene de ister postmenopozal olsun, ister premenopozal olsun tüm prolaktinomalı kadınların dopamin agonistleri ile tedavi edilmesi, KMY düzelmesi ve vertebra fraktürlerinde azalma sağlamaktadır. Buna karşılık tedavi gören tüm hastalarda düzelme olması şaşmaz bir kural değildir. Amenoreik olan mikroprolaktinomalı premenopozal kadınlarda eğer dopamin agonistleri verilemiyorsa, hormon replasman tedavisi verilebilir. Prolaktinomaların tedavi sonrası kırık riskini değerlendiren prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Sonuç olarak menopoza giren kadınlarda dopamin agonistlerinin kesilmesine karar vermeden önce kemiklerle ilgili bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra Cushing hastalığında anlatıldığı gibi genel osteoporoz önlemlerine dikkat etmek gerekir. Sigara, aşırı alkol ve kafein tüketiminin azaltılması, egzersiz programlarına ağırlık verilmesi, düşmelerden kaçınılması gereklidir. Hiperprolaktineminin sebep olduğu osteoporozda spesifik bir tedavi önerilmemekte, genel osteoporozda ne yapılıyorsa aynı tedavilerin uygulanması gerekmektedir. FRAX çözümlemesi hangi hastaların osteoporoz tedavisine ihtiyaç duyduğunu gösterecektir. Premenopozal kadın ve erkeklerde hipogonadizmin bir an önce düzeltilmesi en önemli prensiptir.

Akromegali

Büyüme hormonu ve IGF-1 kemik üzerinde anabolik etkilere sahip olup, çocukların uzun kemiklerinin lineer uzamasını ve yeterli ölçüde kemik kitlesinin artışı sağlarlar. Büyüme hormonu (BH) ve IGF-1 osteoblast hücre serisinin proliferasyonunu, mezenkimal prekürsörlerin yağ doku yerine, osteoblastlara dönüşümünü gerçekleştirirler. BH bir yandan osteokalsin karboksilasyonunu uyarır; diğer yandan da RANKL ve osteoprotegerin yapımını stimüle eder. Fakat akromegali gibi yüksek BH seviyelerinin görüldüğü durumlarda kemik rezorpsiyonundaki artış, BH'nun anabolizan etkilerini geçer. Gerçekten de akromegali modeli olan dev transgenik farelerde kemiğin yeniden yapılanmasının arttığı, kortikal ve trabeküler kalınlığın azaldığı, kemiğin güce karşı direncinin düştüğü gözlemlenmiştir. BH ve IGF-1, 1-alfa hidrokalsiferol sentezini artırmaktadır. Bunun sonucunda barsaktan kalsiyum ve fosfor Emilimi, böbrek tubuluslarından fosfor Emilimi uyarılır. Akromegalik hastalarda hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri görülmesi bundandır. Akromegalik hastalarda KMY azalmasına bile vertebra kırık riski artmaktadır. Kemik biyopsileri, özel tomografi incelemeleri, mikroindentasyon teknikleri, trabeküler kemik skoru (TBS) gibi yöntemlerle kemiğin gücünde ve mikromimarisinde bozulmalar meydana geldiği gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda radyolojik vertebra kırıkları %39-59 arasında bildirilmiştir. Bu oran genel popülasyondaki %14'lük vertebra fraktür oranından daha yüksektir. Aktif akromegalide hastalığın devam süresi ile ilgili olarak kırık riski artmaktadır. Vertebra kırıkları hastalığın süresi ve IGF-1 düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Kür sağlanan hastalarda bile daha önceden geçirilmiş kırık varsa, hipogonadizm veya diyabet mevcutsa veya takiplerde femur boynu KMY'si azalıyorsa kırık riski artmaktadır. Bu yüzden hastalar iyileşme sağlandıktan sonra bile özellikle femur DXA çekimleri ile takip edilmelidir. Vertebra fraktürlerinin daha çok torasik vertebrada olması hiperkifosis ile ilişkilendirilmektedir. Akromegalide kemik kaybı diyabetes mellitus, aşırı glukokortikoid ve aşırı tiroid replasmanı veya sekonder hipogonadizmle ilgili olabilir. BH reseptörünün bazı polimorfizmleri de kırık riskini artırmaktadır. Diyabetik akromegalilerde vertebral kırıklar %72 vakada görüldüğü halde, diyabetik olmayanlarda kırık oranı %43.6 olarak bildirilmiştir. Diyabetik olanlarla olmayanlar arasında KMY

farkı saptanmamıştır. Tümör basısına bağlı olarak veya ameliyat sonrası hipogonadizm meydana geldiğinde kadınlara oranla erkeklerde daha fazla kırık riski ortaya çıkmaktadır. Akromegalide kırıklar ağrı ve deformiteye sebep olarak hayat kalitesini ileri derecede bozmaktadır.

Akromegalide KMY ölçümü: Rehberlerde akromegali tanısı konulan her hastada vertebral morfo-metriyi değerlendirmek ve DXA çekimi önerilmektedir. Ölçüm yapılan iskelet bölgesine, gonadal fonksiyonlara ve hastalık aktivitesinin durumuna göre DXA'da osteoporoz, osteopeni veya normal KMY bulunabilir. Sadece DXA ile KMY değerlendirmesi akromegalide yeterli olmamakta, ayrıca vertebranın radyolojik olarak da incelenmesi gerekmektedir. Çünkü akromegalide omurgada görülen dejeneratif değişiklikler ve osteofitler, yanlış olarak KMY'nin yüksek görünmesine sebep olmaktadır. Bu sebeple kalça, ön kol KMY ölçümleri yapılmalıdır. Buna karşılık HR-pQCT (yüksek rezolüsyonlu periferik kantitatif tomografi) ve kantitatif tomografi (QCT) ile kemik yoğunluk ölçümleri trabeküler kemikte mikromimarinin bozulduğunu göstermekte, kırık riskinin daha doğru olarak kestirilebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca vertebraların VFA (vertebral fracture assesment), direkt grafilerle (Genant tekniği) morфометrik incelemesi önemlidir çünkü saptanan deformiteler çoğu kez vertebra kırığından çok dejeneratif deformitelerle ilişkilidir.

Akromegalik kemik hastalığında yapılması gerekli tetkikler: Serumda kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, 25OHD3, 1,25OH2D3 (kalsitriol), PTH, IGF-1, HbA1c, gonad ve tiroid fonksiyonları, vertebra grafileri veya DXA ile vertebral kırık değerlendirmesi (VFA), 24 saatlik idrarda kalsiyum, kemik döngü belirteçlerinin değerlendirilmesi önerilir.

Akromegalide kemik döngü belirteçleri: Akromegali yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir. Yapım ve yıkım hızlanmıştır. Osteokalsin ve kemik kökenli alkali fosfataz gibi yapım belirteçlerinin yanı sıra üriner N-terminal telopeptidler (NTX), C-terminal telopeptidler (CTX) gibi yıkım belirteçleri artmıştır. Cerrahi olarak adenom çıkarıldıktan sonra veya büyüme hormon reseptör blokerleri ile tedaviyi takiben kemik döngüsü yavaşlamaktadır.

Takip ve tedavi: KMY düşüklüğü olmaksızın akromegali hastalarının üçte birinde radyolojik vertebra fraktürleri olur. Akromegalide hayat kalitesinin kötüleşmesinde kemik kırıklarının da katkısı vardır. Akromegali dışında genel popülasyonda osteoporoza bağlı vertebra kırıkları, sebebi ne olursa olsun, her iki cinste mortaliteyi 4.4 kat artırmaktadır. Bu durumda özellikle aktif akromegalide artmış mortaliteye, kemik kırıklarının da katkısının olabileceği düşünülebilir. Aktif akromegalinin en kısa sürede tedavisi ile kemiklerin de iyileşmesi umut edilir. Hipogonadizmin ve diyabetin kontrol altında tutulması, replasman dozlarının fizyolojik değerlerin üstüne çıkması kemikleri koruyacaktır.

Akromegalinin tedavisi ile kemikte bir iyileşme görüldü de, hipogonadizmi devam eden bireylerde veya daha önce kırık geçirmiş olanlarda fraktür riski yüksek olarak devam etmektedir. Çeşitli çalışmalarda akromegalide D vitamini eksikliğinin % 35-63 gibi sıklıkla bildirildiği dikkate alınırsa, hastaların D vitamini eksikliği bakımından değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkar. Akromegalik kemik hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Bununla birlikte aktif akromegalide osteoklastogenesis ve kemik rezorpsiyonunu durduran ilaçların vertebra fraktürlerini azalttığını bildiren bir çalışma mevcuttur. Ancak bu ilaçların kırık önleyici etkisi remisyona giren veya kontrol altında tutulabilen akromegalik hastalarda gösterilememiştir. Bu hastalarda vertebra fraktürleri kontrol altına alınamazsa teriparatid gibi anabolizan ajanların kullanılabileceğine dair veriler mevcuttur.

Hipopitüitarizm ve Büyüme Hormonu Eksikliği

Erişkinde BH eksikliğine en sık yol açan neden hipofiz adenomları ve bunların tedavisine bağlı gelişen hipopitüitarizmdir. Bunu takiben en sık BH eksikliği yapan nedenler kranyofarınjioma, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanamalardır. Diğer sebepler daha nadirdir. Hipopitüitarizmde kemik morbiditesinin en önemli sebebi BH eksikliğidir. İzole BH eksikliği ve multipl hipofiz hormon yetersizlikleri, düşük kemik kitlesine yol açmaktadır. Çocuk ve adolesanda BH doruk kemik kitlesinin kazanılmasında ve boy uzamasında önemlidir. BH yetersizliği olan hastalarda kemik yapım-yıkım döngüsü yavaşlamakta, KMY azalmaktadır. Kemik kütlesinin kaybı hastalığın başlangıç yaşı ve hastalığın süresi ile bağlantılıdır. Çocukluk çağına başlayan BH eksikliğinde vertebra KMY düşüktür. Bunun sebebi henüz doruk kemik kütlesine ulaşılmasından hastalığın başlamış olması ve daha uzun hastalık süresi olabilir. BH eksikliğinde kemik döngüsü çok azalmakta, kemik döngü belirteçleri baskılanmaktadır. Çocukluk yaşında başlayan BH eksikliklerinde daha ileri yaşlarda kortikal kalınlık ve trabeküler kemik volümünde azalma görülmektedir. “Erişkin yaş başlangıçlı” BH eksikliğinde osteoporoz erkeklerden çok, kadınlarda görülmektedir. Bunun sebebi kadınlarda hipogonadizmin yetersiz tedavi edilmesi olabilir. BH eksikliği olan erişkinlerin hemen yarısında KMY’den bağımsız olarak vertebra kırıkları görülür, kırık riski 2-5 kat artmıştır. BH eksikliği ve hipopitüitarizmin kırık riskini artırdığı ile ilgili birçok çalışma vardır. BH tedavisinde ortalama 4.6 yıl gecikme, erken tedaviye başlayanlara oranla kırık riskinde artışla sonlanmaktadır. KIMS kayıt sisteminde yer alan 264 hasta değerlendirilmiş, BH eksikliği olanlarda kontrol grubuna göre kırık riskinin 2.7 kat arttığı gösterilmiştir. Genetik faktörlerin de kırık riskinde önemli olduğu bildirilmiştir. BH eksikliği olan erişkinlerde BH reseptörünün d3-izoformları kırık riskini azaltmaktadır. Kemik kaybının başlıca belirleyicileri hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, beden kitle indeksi, gonadal durum ve BH yetersizliğinin şiddetidir. Belki hipotiroidi ve hipoadrenalizm de osteopeniye katkıda bulunmaktadır ama bunun mekanizması açık değildir. Uygun düzeltmeler yapıldıktan sonra bile hipogonadizm ve hipoadrenalizmden bağımsız olarak kırık risk artışı görülmektedir. Hipopitüitarizmli hastalarda hormon replasmanlarının gereğinden yüksek dozlarda yapılması osteoporozu yol açabilir. Hormon replasman tedavilerinin yeterliliğini gösterecek objektif kriterlerin eksik olması doz aşımalarının gerçek sebebi olabilir. Hipopitüitarizmde kemik kaybının başlıca sebebi BH eksikliği olduğu için ekzojen BH tedavisi yararlı olabilir. KMY ölçümünde T-skorerin -1 den daha düşük olduğu vakalarda kırıklar artar.

Büyüme hormonu eksikliğinde büyüme hormonu tedavisinin kemikler üzerine etkisi:

BH tedavisinde bifazik etki görülmektedir. İlk 6-12 ayda kemik rezorpsiyonu hızlanmakta, tedaviye daha uzun devam edildiğinde anabolik etki daha ön plana çıkmaktadır. Tedavinin ilk aylarında Wnt sinyal antagonisti DKK-1 artar. Kısa süreli BH tedavilerinin olumsuz etkisi buna bağlı olsa gerektir. Buna karşılık 12 aydan uzun süreli ekzojen BH tedavisi femur ve vertebrada KMY artışı sağlamaktadır. Hatta bu artışlar randomize kontrollü bir çalışmada neredeyse 15 yıla kadar sürmektedir, ama bu çalışmanın kırık verileri mevcut değildir. Bunun yanı sıra rkbH (rekombinan BH) kas performansını artırarak kırık riskinin azalmasında rol oynamaktadır. BH tedavisinin özellikle erişkin başlangıçlı BH eksikliğinde ve erkeklerde kırık riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Prospektif 6 yıllık bir çalışmada BH tedavisi kırık riskini anlamlı bir şekilde azaltmıştır. BH eksikliği olan erişkinlerde antiresorptif+BH kombinasyonunun erken dönemde daha yararlı olacağı bildirilmiştir.

Tirotropin Sekrete Eden Adenom

Santral hipertiroidizm kemik frajilitesini artırmaktadır. Bunu kemik yeniden yapılanmasını artırarak yapar. Aslında TSH intermittent uygulandığında osteoblastogenesi artırır ama sürekli yüksek kaldığında kemik yapımı olumsuz etkilenir. TSHoma yüksek kemik döngü belirteçleri ile birlikte ve tedavi ile normale döner. Retrospektif bir çalışmada TSHomalı hastaların %60'ında hipofiz cerrahisi öncesi vertebra fraktürleri bildirilmiştir. Bu oran nonfonksiyone hipofiz adenomlarında rastlanan vertebra fraktür oranından 2 kat yüksektir. TSHoma tanısı konulan her hastada hem DXA ölçümü hem de morфометrik vertebra değerlendirmesi yapılmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, tüm hipofiz hastalıklarında ister hiperfonksiyon olsun, ister hipofonksiyon olsun kemikler önemli derecede etkilenmektedir. Bu yüzden hipofiz hastalıklarının tedavisinde geç kalmamak ve en kısa zamanda hastalığın remisyona girmesini sağlamak, replasman yapıyorsa aşırı dozlardan kaçınmak en önemli prensiplerimiz olmalıdır.

Kaynaklar

1. Frara S, Allora A, di Filippo L, ve ark. Formenti AM, Loli P, et.al. Osteopathy in mild adrenal Cushing's syndrome and Cushing disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021; 35: 101515
2. Randazzo ME, Grossrubatscher E, Ciaramella PD, ve ark. Spontaneous recovery of bone mass after cure of endogenous hypercortisolism. *Pituitary* 2012; 15: 193-201.
3. Shimon I. Screening for Cushing's syndrome : Is it worthwhile? *Pituitary* 2015; 18: 201-5.
4. Chotiayarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:437e47.
5. Warriner AH, Saag KG. Glucocorticoid related bone changes from endogenous or exogenous glucocorticoids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 510-16.
6. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, ve ark. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 51-6.
7. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, ve ark. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004; 4: 249-52.
8. Minetto M, Reimondo G, Osella G, ve ark. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary –dependent Cushing's syndrome. *Osteopor Int* 2004; 15: 855-61.
9. Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, ve ark. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1254-60.
10. Olivieri FM, Rinaudo L. Beyond bone mineral density: a new dual X-ray absorptiometry index of bone strength to predict fragility fractures, the bone strain index. *Front Med* 2021; 7: 590139.
11. Vinolas H, Grouthier V, Mehse-Cetre N, ve ark. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol* 2018; 89: 148-54.
12. Szappanos A, Toke J, Lippai D, ve ark. Bone turnover in patients with endogenous Cushing's syndrome before and after successful treatment. *Osteopor Int* 2010; 21: 637-45.
13. Tian A, Ma J, Feng K, ve ark. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2019; 14:68.
14. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, ve ark. Godang K, Bollerslev J. Restoration of coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long term study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 109-118.
15. Scillitani A, Mazziotti C, Di Somma C., ve ark. Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: when and how? *Osteopor Int* 2014; 25: 441-6.
16. Mancini T, Porcelli T, Giustina A, ve ark. Treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 505-16.
17. Frara S, Chiloiro S, Porcelli T, ve ark. Bone safety of dual-release hydrocortisone in patients with hypopituitarism. *Endocrine* 2018;60: 528-31.
18. Weinstein RS, Jia D, Powers CS, ve ark. The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice. *Endocrinology* 2004; 145: 1980-87.

19. Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F, ve ark. Linear growth and final heiBHt after treatment for Cushing's disease in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3262-65.
20. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, ve ark. Joint IOF-ECST GIO guidelines working group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteopor Int* 2012; 23: 2257-76.
21. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, ve ark. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 62: 1515-26.
22. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, ve ark. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 655-62.
23. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, ve ark. et al. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 267-76.
24. Dore RK, Cohen SB, Lane EB, ve ark. Denosumab RA Study Group. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *An Rheum Dis* 69: 872-75.
25. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, ve ark. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105: 11-7.
26. Kim SY, Davydov O, Hans D, ve ark. InsiBHts on accelerated skeletal repair in Cushing's disease. *Bone Rep* 2015; 2: 32-5.
27. Okinaga H, Matsumo A, Okazaki R. HiBH risk of osteopenia and bone dearengement in postsurgical patients with craniopharyngiomaws, pituitary adenomasand other parasellar lesions. *Endocr J* 2005; 52: 751-6.
28. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, ve ark. al. HiBH prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2011; 14: 299-306.
29. Mazziotti G, Chiavistelli S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015; 44: 171-80.
30. Mazziotti, G., Frara, S. Giustina, A. Pituitary diseases and bone. *Endocr. Rev.*2018; 39, 440–488
31. Naliato EC, Violante AH, Caldas D., ve ark. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* 2008; 11: 21-8.
32. Zhao Y, Gan X, Luo P, ve ark. The risk of osteopenia in premenopausal women with various sellar tumors. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 945-48.
33. Iacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women. *Endocrine* 2015; 48: 76-8.
34. Faje AT, Klibanski A. The treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women with prolactin-secreting microadenomas: cons. *Endocrine* 2015; 48: 79–82.
35. Pekić S, Medic Stojanoska M, Popovic. Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology* 2019; 109(1): 28–33.
36. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, ve ark. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2):273–288.
37. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev* 2018; 39(4): 440–488.
38. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M, ve ark. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine* 2011; 39: 288-93.
39. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, ve ark. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 807-13.
40. Andereggen L, Frey J, Andres RH, ve ark. Persistent bone impairment despite long term control of hyperprolactinemia and hypogonadism in men and women with prolactinomas. *Scientific Reports* 2021; 11:5122
41. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 131R-151.
42. Lim SV, Marenzana M, Hopkinson M, ve ark. Excessive growth hormone expression in male GH transgenic mice adversely alters bone architecture and mechanical strength. *Endocrinology* 2015; 156(4): 1362–1371
43. Madeira M, Neto LV, Torres CH, ve ark. Vertebral fracture assessment in acromegaly. *J Clin Denstom* 2013; 16: 238-43.
44. Kuzma M, Killingner Z, Jackuliak P, ve ark. Pathophysiology of growth hormone secretion disorders and their impact on bone microstructure as measured by trabecular bone score. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S121–129.
45. Anthony JR, Ioachimescu AG. Acromegaly and bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 476-82.
46. Mazziotti G, Battista C, Maffezzoni F, ve ark. Treatment of Acromegalic Osteopathy in Real-Life Clinical Practice: The BAAC (Bone Active drugs in ACromegaly) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: 3285-3292

47. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, ve ark. HiBH prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 475-83.
48. Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, ve ark. Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: a 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(4): 427-437.
49. Chiloiro S, Mormando M, Bianchi A, ve ark. Prevalence of morphometric vertebral fractures in "difficult" patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. *Endocrine* 2018; 59(2): 449-453.
50. Mormando M, Nasto LA, Bianchi A, ve ark. GH receptor isoforms and skeletal fragility in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(2): 237-245
51. Lentle B, Koromani F, Brown JP, ve ark. The Radiology of Osteoporotic Vertebral Fractures Revisited. *J Bone Miner Res* 2019; 34(3): 409-418.
52. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29: 535-69.
53. Kuzma M, Vanuga P, Sagova I, ve ark. Noninvasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(3): 201-211.
54. Jalava T, Sama S, Pylkkänen I, ve ark. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1254-60.
55. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, ve ark. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 384-394.
56. Doga M, Bonadonna S, Gola M, ve ark. Growth hormone deficiency in the adult and bone. *Pituitary* 2006; 9: 305-11.
57. Höglér W, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency , bone density, structures and fractures.: scrutinizing the evidence. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 281-9.
58. Stocholm K, Laursen T, Green A, ve ark. Morbidity and BH deficiency: a nation-wide study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 447-57.
59. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, ve ark. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency: influence of BH replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006; 2: 520-8.
60. Mazziotti G, Doga M, Frara S, ve ark. Incidence of morphometric vertebral fractures in adult patients with growth hormone deficiency. *Endocrine* 2016; 52(1): 103-110.
61. Bolanowski M, Halupczok J, Przybyłowska AJ. Pituitary disorders and osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2015; 11: 1-7
- Mo D, Fleseriu M, Qi R, ve ark. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(5): 331-8.
- Wuster, C., Abs, R., Bengtsson, B.A., ve ark. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001; 16: 398-405.
62. Mormando M, Chiloiro S, Bianchi A, ve ark. et al. Growth hormone receptor isoforms and fracture risk in adult-onset growth hormone-deficient patients. *Clin Endocrinol* 2016; 85(5): 717-724
63. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 852-60.
64. Davidson P, Milne R, Chase D, ve ark. Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004; 60(1): 92-98.
65. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 852-860
66. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 852-860.
67. van Bunderen CC, Nadege C, van Varsseveld NC, ve ark. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81: 1-14
68. Bex M, Abs R, Maiter D, ve ark. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1081-1094.
69. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Investig* 2018; 41(1): 99-109.
70. Frara S, Losa M, Doga M, ve ark. High Prevalence of Radiological Vertebral Fractures in Patients With TSH-Secreting Pituitary Adenoma. *J Endocrine Soc* 2018; 2(9): 1089-1099.

SİSTEMİK HASTALIKLARDA HİPOFİZ

Giriş

Sistemik granüloamatöz hastalıklar ve infektif etyoloji sekonder hipofizite yol açarak hipofizin morfoloji ve fonksiyonunu değiştirirler.

Sistemik granüloamatöz ve inflamatuvar hastalıklar arasında sarkoidoz, tüberküloz, Langerhans hücreli histiyositoz, Wegener granülomatozu, Takayasu hastalığı, Crohn hastalığı, Cogan sendromu ve IgG4 -ilişkili sistemik hastalık (IgG4 -RD) yer almaktadır.

İnfektif etyolojik ajanlar arasında ise bakteri (*Treponema pallidum*), mantar, HIV ve son yıllarda SARS-CoV-2 yer almaktadır.

Bunların yanı sıra sistemik lenfoma da hipofiz infiltrasyonuna neden olarak hipofiz fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir.

Sistemik Granüloamatöz ve İnflamatuvar Hastalıklar

Sarkoidoz

Sarkoidoz kazeifiye olmayan granülomlarla karakterize multisistem granüloamatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın genetik yatkınlığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin katkısıyla, muhtemelen solunum yoluyla alınan bir antijene abartılı cevap olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalıktan %90 üzerinde intratorasik lenf bezleri, akciğerler, deri veya gözler etkilenmektedir. İnatçı öksürük, yorgunluk ve akciğer grafisinde rastlantısal patolojik bulgular hastalığın en sık bildirilen özellikleridir. Genellikle 20 ve 40 yaş arası ortaya çıkan bu hastalık kadınlarda daha sıktır.

Sarkoidozda en sık tutulan merkezi sinir sistemi (MSS) bölgeleri hipotalamus ve hipofizdir. Otopsi vakalarında MSS tutulumunun (%25) çok az bir kısmında (%5-10) nörolojik tutulumla ait klinik bulgular bildirilmiştir. Hipotalamo-hipofizer sarkoidozun (nörosarkoidoz, NS) nadir formu olan hipofizer sarkoidoz (HS) sıklıkla multisistem tutulum ile birlikte. Nörosarkoidozun klinik bulguları heterojendir ve uygun tedavi için tanı hızla konulmalıdır. Çok yaygın olmamakla birlikte NS bazen görme alan defektine yol açarak hipofiz tümörünü taklit edebilir. Nörosarkoidozun ortaya çıkış yaşı ve cinsiyet oranı sistemik hastalıkla benzerdir.

Hipotalamo-hipofizer sarkoidoz genellikle asemptomatiktir. Tesadüfen saptanan ve nedeni açıklanamayan anormal hormon düzeyleri sonrası yapılan dinamik endokrin testlerle ya da hipotalamus ve/veya hipofiz infiltrasyonuna sekonder endokrin fonksiyon bozukluğuna ait klinik bulgularla keşfedilir. Endokrin bozukluklar olguların %3-32'sinde ortaya çıkar ve en sık (%25-33) görüleni diabetes insipidus'tur (DI). Hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi ve diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ortaya çıkabilir. Yaygın olmayan semptom ve bulgular arasında aşırı yeme, ani ölüm ve vücut ısısı düzenleme bozukluğu yer alır (Tablo 11.1).

Tablo 11.1. Nörosarkoidozda sıklık sırasına göre klinik semptom ve bulgular

Diabetes insipidus
Morbid obezite
Uykusuzluk
Kişilik değişikliği
Hipoglisemiye karşı cevabın düzenlenmesinde bozulma
Hiperprolaktinemi
Santral hipotiroidi
Santral hipokortizolemi
Büyüme hormon eksikliği
Uyumsuz ADH salınımı (SIADH)
Vücut ısısı düzenleme bozukluğu

Nörosarkoidoz tanısı için ideal olan; sistemik hastalık bulgularının bulunması, klinik ve radyolojik bulguların sarkoidozla uyumlu olması, granümatöz lezyona neden olan diğer hastalıkların dışlanması ve histolojik olarak kazeifiye olmayan granümatöz lezyonların gösterilmesidir. İlk başvuruda NS'da direkt akciğer grafisinde patolojik bulgu %30 iken sistemik sarkoidozda bu oran çok daha yüksektir (>%90).

Sarkoidoz için önerilen tanı algoritmasında ilk basamak en kolay ulaşılan ve hastalığa tutulan bölgeden biyopsi örneği almaktır. Bunun için en uygun bölge lenf bezi veya deridir. Şayet hiçbir yüzeysel deri lezyonu veya periferik lenf bezi yoksa veya biyopsiye uygun değil ise bronkoalveoler lavaj ile birlikte transbronşiyal veya endobronşiyal biyopsi önerilmektedir. Bazı durumlarda, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan 18F-FDG PET, biyopsiye uygun bölgeleri belirlemede yardımcı olur. Biyopsi ile tanı her zaman pratik veya yeterince güvenli olmadığından NS'un histolojik tanısı "kesin", "muhtemel" veya "olası" olarak raporlanır. Bu nedenle histolojik faktörler dışında beyin omurilik sıvısı (BOS) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi tanıyı destekleyici diğer kanıtlar gerekir. Lomber ponksiyonla BOS incelemesi, galyum sintigrafisi, serum ve BOS anjiotensin konverting enzim (ACE) düzeyleri tanıyı destekleyebilir, ancak bunların duyarlılık ve özgüllüğü yoktur. BOS incelemesinde NS'da % 50 oranında protein artışı, hafif-orta derecede lenfositik pleositoz ve bazen oligoklonal band görülür. Bunlar karakteristik ancak spesifik olmayan bulgulardır. Ayrıca normal BOS analizi hipotalamo-hipofizer sarkoidozu dışlayamaz. Özgüllüğü yüksek BOS-ACE düzeyinin enfeksiyöz ve malign süreçlerde de yüksek çıkması nedeniyle duyarlılığı düşüktür ve tanıda kullanımı sınırlıdır. Bu durumda BOS bulgularının kombinasyonu NS varlığını doğrulamaktan ziyade daha çok enfeksiyon veya maligniteyi dışlamada yararlıdır. Diğer taraftan serum-ACE genellikle aktif akciğer hastalığı olanlarda yüksek ve izole NS'da genellikle normal düzeydedir. Sonuç olarak serum ve BOS-ACE düzeyleri hastaların yalnızca küçük bir kısmında NS tanısını destekler.

Nörosarkoidoz olgularının bir kısmında, BOS'da lizozim ve $\beta 2$ mikroglobulin bildirilmiştir. Ancak bunların spesivitesi serum-ACE yüksekliğinden daha düşüktür. Diğer taraftan, BOS'da lenfosit alt tiplerinin tayini (artmış T4-T8 oranı), oligoklonal bantlar ve IgG indeksi NS'un tanısında ve multipl skleroz gibi diğer hastalıklarla ayırıcı tanısında kullanılmıştır, ancak bunların da spesivitesi düşüktür. Kesin tanı için gerektiğinde sinir sisteminden biyopsi yapılabilir.

Nörosarkoidoz'da, özellikle akut dönemde, tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturmaktadır. Kortikosteroidler etkin bir şekilde yüksek CD4-CD8 (T4-T8) lenfosit oranını baskılar, IL-2 üretimini azaltır ve kollajen sentezini inhibe eder. Tedavi süresi genellikle uzundur ve hasta steroidle bağlı yan etkilere maruz kalır. Kortikosteroid tedavi altında MR bulguları düzelir veya kaybolur; ancak granümatöz lezyon gerilese bile çoğu endokrin bozukluk kalıcıdır. Bu hastalarda hormon replasman tedavisi gerekir. Steroide dirençli veya yanıtı olmayanlarda adjuvan veya alternatif tedavi olarak radyoterapi ve/veya diğer immünoşüpresif ajanlar gerekebilir. Bu hastalarda azatioprin, siklosporin, klorokin ve siklofosfamid denenebilir. Bu tedavilerin başarı oranları farklılık gösterir. Metotreksat, mikofenolat mofetil ve azatioprin gibi ajanlar, steroid toksisitesini azaltmak için uzun süreli tedavide kullanılır. Dirençli vakalarda anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) ajanlar yardımcı olabilir. Uzman görüşü ve küçük retrospektif çalışmalarda, nökslerin sık olduğu ağır nörosarkoidoz vakalarında erken ve agresif tedavi desteklenmektedir.

ÖZET

Hipotalamus ve hipofiz aksının fonksiyon bozukluğunda özellikle inflamatuvar ve / veya infiltratif bir hastalıktan şüphelenildiğinde NS'un ayırıcı tanıya dahil edilmesi hastalığın hızlı ve uygun tedavisi açısından çok önemlidir. İzole sap tutulumu lenfoma, kanser metastazı ve langerhans hücreli histiositozu taklit edebilir. Biyopsi yapılmadan, klinik, radyolojik ve laboratuvar tablo uyumlu ve diğer nedenler ekarte edilebilirse olası nörosarkoidoz tanısı konulabilir. Nörosarkoidozlu hastaların çoğunda tedavi ile endokrin fonksiyonların normale dönmediği bilinmesine rağmen MSS tutulumu bir tedavi endikasyondur. Nörosarkoidoz tedavisi için herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, başlangıç tedavisinde kortikosteroidlerin ve refrakter veya ağır vakalarda steroid veya anti-TNF ajanların kullanımı desteklenmektedir.

Kaynaklar

- Porter N, Beynon HL, Randeve HS. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis, Review. Q J Med. 2003; 96: 553–561.
- Bihan H, Christozova V, Dumas JL, ve ark. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2007; 86: 259-268.
- Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, ve ark. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23: 639-650.
- Langrand C, Bihan H, Raverot G, ve ark. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients, Q J Med. 2012; 105: 981–995.
- Gul N, Tanakol R, Yarman S. Three cases with hypogonadism, polyuria and polydipsia as presenting manifestations of Neurosarcoidosis (Poster presentation). 13th Pituitary Congress, June 12-14, San Francisco, CA, USA, 2013.
- Martin-Grace J, Murialdo G, Tamagno G. Hypothalamic-pituitary alterations in patients with neurosarcoidosis. EMJ Neurol. 2015; 3: 51-56.
- Stern BJ, Royal W III, Gelfand JM, ve ark. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. JAMA Neurol. 2018; 75(12): 1546-1553.
- Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. Curr Opin Neurol. 2019; 32(3): 475-483
- Siddharama Pawate Sarcoidosis and the Nervous System .Continuum (Minneap Minn) 2020; 26(3): 695-715.

TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz (Tbc) dünyada hala en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm sistemik Tbc olgularında MSS tutulumu %2-5 oranındadır. Bu olgulardaki tüberküloz lezyonları meninkslerde, korteks ve ventriküllerde lokalizedir. İntrasellar tüberkülomlar nadir görülür ve daha çok kadınlardadır. Görüntüleme çalışmaları, hipofiz sapı kalınlaşması ile birlikte paranasal sinüslerin ve hipofizin tutulduğunu gösterir. Hipofiz tüberküloz insidansının AIDS görülme sıklığındaki artış ile yükseleceği düşünülmektedir.

İntrakraniyal tüberkülomlar, intrakraniyal yer kaplayan lezyonların %0.15-5'ini oluşturur, bunların birincil yeri hipofizdir ve sıklıkla hipofiz adenomu olarak yanlış tanı alabilirler. Primer hipofiz Tbc'u sistemik tutulum ve/veya konstitüsyonel semptomlar olmaksızın oldukça nadirdir. Klinik uygulamada sekonder hipofiz Tbc'una daha sık rastlanır. Hipofiz Tbc'u, tedavi ile iyileşme potansiyeline sahip olduğundan, özellikle gelişmekte olan ülkelerde suprasellar kitle ayırımında mutlaka düşünülmelidir. Tbc tanısıyla hastaneye başvuran hastalarda en sık bulgu hiponatremi ve bunun da en sık sebebi uygunsuz ADH sendromudur.

Hipofiz Tbc'unun klinik belirtileri nonspesifiktir. Ancak birçok anti-Tbc ilaca karşı gelişen dirençle bağlı hipofiz tüberküloz sıklığının da artacağı düşünülmektedir. Hipofizin Tbc enfeksiyonu akut veya kronik bir inflamatuvar reaksiyonun varlığı ile karakterize olabildiği gibi sistemik Tbc olmadan da gelişebilir. Hindistan'dan Sharma ve arkadaşlarının yayınladıkları en büyük intrasellar Tbc serisinde baş ağrısı %100 ve endokrin bozukluklar %38 sıklığındadır. Sap infiltrasyonuna bağlı hiperprolaktinemi, ön hipofiz fonksiyon bozukluğu (%60 hipopitüitarizm) ve Dİ (%28) ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkla hipofiz apopleksisi görülebilir. MR görüntülemelerinde hipofiz sapı genellikle kalınlaşmıştır. Hipofiz tüberkülozu klinik bulguları ve radyolojik özellikleri ile tipik hipofiz adenomunu taklit edebildiğinden ameliyat öncesi ayırıcı tanı oldukça güçtür. Histolojide kazeifikasyon nekroz alanları ile nekrotizan granülatöz inflamasyonun varlığı tipik Tbc tanısını koydurur. Lezyonların içinde nadiren aside dirençli bakteri görülmesi sarkoidoz gibi diğer granülatöz hastalıkları ekarte ettirir. Doğru tanı konulduğunda genellikle anti-Tbc ilaçlarla tedavi iyi sonuç verir. Son yıllarda anti-Tbc tedavileri takiben hipopitüitarizmin tamamen düzeldiği ve hipofiz tüberkülozunun kaybolduğu olgu bildirimleri de bulunmaktadır.

Hipofiz Tbc'u yanlışlıkla hipofiz adenomu olarak tanı alır ve tedavi edilmez ise geri dönüşümsüz hipopitüitarizme neden olabilir.

ÖZET

Hipofiz Tbc'u adenomla karışabildiğinden klinik tanısı zordur. Bu nedenle Tbc gelişme riski yüksek kişilerde veya sistemik Tbc öyküsü bulunanlarda radyolojik olarak bir intrasellar kitle (anormal patern artışı) veya sap tutulumu görüldüğünde ve axial T2-FLAIR-ağırlıklı görüntülerde sinyal baskılanması yoksa akla tüberküloz gibi kronik inflamatuvar bir patoloji gelmelidir. Tanıda gecikildiğinde endokrin disfonksiyonuna neden olabilir. Bu tür olgularda cerrahi öncesi anti-Tbc tedavinin denenmesi yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012.
2. Sharma MC, Arora R, Mahapatra AK, ve ark. Intracellular tuberculomas – an enigmatic pituitary infection: a series of 18 cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2000; 102: 72-77.
3. Domingues FS, de Souza JM, Chagas H, ve ark. Pituitary tuberculoma: an unusual lesion of sellar region. *Pituitary* 2002; 51: 49-53.
4. Husain N, Husain M, Rao P. Pituitary tuberculosis mimicking idiopathic granulomatous hypophysitis. *Pituitary*. 2008; 11: 313-5.
5. Dalan R, Leow MK. Pituitary abscess: our experience with a case and a review of the literature. *Pituitary*. 2008; 11:299-306.
6. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, ve ark. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurological Sciences*. 2011; 32: 301-304.
7. Majumdar K, Barnard M, Ramachandra S, ve ark. Tuberculosis in the pituitary fossa: a common pathology in an uncommon site. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014; ID: 14-0091.
8. Tanimoto K, Imbe A, Shishikura K, ve ark. Reversible hypopituitarism with pituitary tuberculoma. *Intern Med*. 2015; 54: 1247-1251.
9. Srisukh S, Tanpaibule T, Kiertiburanakul S, ve ark. Pituitary tuberculoma: A consideration in the differential diagnosis in a patient manifesting with pituitary apoplexy-like syndrome. *IDCases*. 2016; 29: 63-66.
10. Kumar T, Nigam JS, Jamal I, ve ark. Primary pituitary tuberculosis. *Autops Case Rep (São Paulo)*. 2021; 11: e2020228

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ (LHH)

Langerhans hücreli histiositoz (LHH) monoklonal kökenli atipik olgun dendritik hücrelerin (Langerhans) aberan proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu hücreler vücudun birçok bölgesini infiltre edebilir, lokalize lezyonlara veya yaygın sistemik hastalığa neden olabilir.

Hastalık özellikle çocukları etkiler ve klinik bulguları da çok değişkendir. Çocuklarda hipotalamo-hipofizer sistemin tutulması sonucu en sık görülen endokrin bozukluk Dİ (% 15-50) olup hipopitüitarizm daha azdır (%5-20). Hipopitüitarizm hemen hemen daima Dİ ile birlikte. Hipopitüitarizmde en sık görülen büyüme hormon eksikliğidir (%10). Gonadotropin eksikliği gecikmiş puberteye yol açabilir. Nadiren panhipopitüitarizm de görülebilir. Bu hastalık ile ilgili klinik veriler genellikle çocuk çalışmalarından derlenmiştir.

LHH yetişkinlerde daha nadir görülür ve klinik bulguları çocuklardan farklıdır. Yetişkinde Dİ ve deri, akciğer ve kemik tutulumlarının yaygın olmasına karşılık karaciğer, dalak, lenf bezi ve kemik iliği tutulum sıklığı daha azdır. Erişkin hastalarda lokal ağrı (%34), kilo kaybı (%11) ve ateş (%10) en sık başvuru şikayetleridir. Erişkin multisistem LHH'de ön hipofiz hormon eksikliği (%20) ve Dİ (%30) daha sıktır. Diabetes insipidus LHH tanısından önce (izole), aynı anda veya daha sonra ortaya çıkabilir. İzole hipofiz sapı tutulumunun sıklığı bilinmediğinden tüm Dİ olanlarda LHH mutlaka düşünülmelidir. Hipopitüitarizm multipl (%47) ve tek (%12) hormon eksikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Panhipopitüitarizm ve Dİ'un belirleyicisi olan ACTH eksikliği multisistem tutulumlu LHH'li hastaların %1-2'sinde bulunur. ACTH eksikliğinin yaşamı tehdit etmesi nedeniyle, hipofiz tutulumu gösterilenlerde bazal ve dinamik kortizol değerlerinin değerlendirilmesi ve ayrıca diğer hormon eksikliklerinin taranması önemlidir.

LHH'li hastalarda hipofiz bezinin değerlendirilmesinde kontrastlı MR görüntüleme yararlı olmaktadır. Genellikle DI veya hipopitüitarizmi olanların görüntülenmesinde %87 oranında patoloji saptanır. Bu görüntüler, sap kalınlaşması (%47), hipofiz infiltrasyonu (%35), kısmi veya tam empty sella (%24), hipotalamusta tutulum (%18) ve sapta atrofidir (%12). Sadece Dİ'ü olan vakalarında multisistem tutulum açısından düzenli ve uzun süreli takip edilmesi ve böylece zamanında diğer hormon replasmanlarının yapılması önemlidir.

LHH tanısı lezyonel dokunun, bronkoalveoler lavajın veya serebrospinal sıvının histolojik ve immunofenotipik tetkikine dayanır. Kesin tanı hematoksilen ve eozinle boyanan kesitlerde karakteristik LHH hücrelerin görülmesi ve bu hücrelerin CD1a ve/veya CD207 (Langerin) ile pozitif boyanması ile konur. Langerin ekspresyonu Birbeck granüllerin varlığını onaylar. Ancak önceleri "altın standart" olan sitoplazmik Birbeck granüller artık tanı için şart değildir. Endokrin fonksiyonlar susuzluk testi ve ön hipofizin dinamik testleri ile değerlendirilir. Kontrastlı hipofiz MR görüntülemesinde sıklıkla hipofiz sapında kalınlaşma ve nörohipofize ait "parlak" sinyalin kaybolduğu izlenir.

Hastalığın tedavi yöntemleri lokal (radyoterapi) veya sistemik (glukokortikoid ve / veya sitotoksik ilaçlar) tedavi olarak gruplandırılmıştır. Tedaviye yanıt hastalık aktivitesine göre cevapsız, tam veya kısmi remisyon olarak farklılaşır. Hipotalamo-hipofizer bölgede lokalize bir hastalık radyoterapiye iyi yanıt vermesine rağmen ilerleyici hipopitüitarizmin güncel tedavi modalitelerine yanıtı iyi değildir. Literatürde fokal radyoterapinin lokal kitle etkisinin ilerlemesini durdurabilmediği ancak sistemik kemoterapinin uzun vadede hastalığın ilerlemesini kontrol altına almadaki yararının az olduğu bildirilmiştir.

Hipotalamo-hipofizer sistem tutulumlu LHH'li hastalarda tedavi bir ikilem olmaya devam etmektedir. LHH'nin moleküler biyolojisi hakkındaki son gelişmeler, bu hastaların yaklaşık %75'i veya daha fazlasının aktive edici BRAF veya MEK mutasyonları taşıdıklarını ortaya koymuştur. Bu nedenle vemurafenib, dabrafenib, kobimetinib ve trametinib gibi LHH'e karşı aktiviteye sahip bu ilaçlar santral sinir sistemi tutulumlu LHH için cazip bir tedavi yaklaşımı oluşturmaktadır. Radyoterapinin etkinliği ise henüz netlik kazanmamıştır.

Multisistem infiltrasyonlu ancak Langerhans olmayan (non-LHH) nadir bir histiyositoz şekli olan "**Erdheim Chester hastalığı-ECH**"nda da hipotalamo-hipofiz ekseninin tutulumu yaygındır. Dİ en yaygın endokrin belirtilerden biridir ve vakaların %25-48'inde hastalığın ilk belirtisidir. ECH'da lezyonlarının infiltrasyonuna bağlı olarak suprasellar bölgeye uzanım baş ağrısı ve görme bozukluğuna ve kitlesel etki ise kranial sinir felçleri gibi nörolojik belirtilere neden olabilir. Son çalışmalara göre ECH'da ön hipofiz hormonlarını etkileyen bozukluklar yaygındır. Hastalığın yaygın sistemik bulguları arasında kemik lezyonları, akciğer fibrozu, kalp yetmezliği ve ekzoftalmi de yer almaktadır.

ÖZET

Hipotalamo-hipofizer bölgede radyolojik olarak yapısal bir lezyonu olan ve Dİ ile başvuran multisistem LHH'li yetişkin hastalar hipopituitarizm için yüksek risk altındadır. Multisistem tutulumlu LHH ve Dİ'ü olan hastalarda zamanla gelişebilecek ön hipofiz yetmezliğinin belirlenmesi için mutlaka tam hormonal değerlendirme yapılmalı ve hastalar erken hormon replasman tedavisi için düzenli ve uzun süreli takibe alınmalıdır. ECH'nda da başlangıçta veya takipte hipofizer hormonal bozuklukların gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Willman LC, Busque L, Griffith B, ve ark. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)—a clonal proliferative disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 154 -160.
2. Grois N, Favara B, Mostbeck H, ve ark. Central nervous disease in Langerhans cell histiocytosis. *Haematol Oncol Clin North Am.* 1998; 12: 287-297.
3. Arico M, Eccler R. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Haematol Oncol Clin North Am.* 1998; 12: 47-58.
4. Malpas SJ. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998; 12: 259-268.
5. Ahmed M. Endocrine abnormalities in patients with Langerhans cell histiocytosis [Abstract]. *Proc of the 75th Annual Meet of The Endocrine Soc.* 1993; 73.
6. Katsas GA, Powles TB, Evanson J, ve ark. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 85: 1370-1376.
7. Modan-Moses D, Weintraub M, Meyerovitch J, ve ark. Hypopituitarism in langerhans cell histiocytosis: seven cases and literature review. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 612-617.
8. Makras P, Samara C, Antoniou M, ve ark. Evolving radiological features of hypothalamo-pituitary lesions in adult patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Neuroradiology.* 2006; 48: 37-44.
9. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, ve ark. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 252-7
10. Minkov M, Grois N, McClain K, ve ark. Langerhans cell histiocytosis: Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines, April 2009.
11. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, ve ark. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175-184.
12. Kurtulmus N, Mert M, Tanakol R, ve ark. The pituitary gland in patients with Langerhans cell histiocytosis: a clinical and radiological evaluation. *Endocrine.* 2015; 48: 949-956.

13. Montefusco L, Harari S, Elia D, ve ark. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Intern Med.* 2018; 51: 61-67.
14. Ryan JE, Ganesh V, Karathanasi A, ve ark. Langerhans cell histiocytosis with spinal, pulmonary and pituitary involvement: What about ACTH deficiency without diabetes insipidus? A propos of a case. *J BUON.* 2020; 25: 612-617.
15. Yavropoulou MP, Tsoli M, Kaltsas G. Neuroendocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Handb Clin Neurol.* 2021; 181: 127-135.
16. Manaka K, Sato J, Makita N. Neuroendocrine manifestations of Erdheim-Chester disease. *Handb Clin Neurol.* 2021; 181: 137-147.

WEGENER GRANÜLOMATOZU (Granulomatosis with polyangiitis; GPA)

Etiyolojisi bilinmeyen ve nekrotizan küçük damar vaskülit ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte sıklıkla anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile birlikte. Hastalık tipik olarak üst solunum yolu (kulak, burun ve boğaz; KBB lezyonları), akciğer (pulmoner vaskülit) ve böbrek (glomerülonefrit) lezyonlarından ibaret üçlü bir sendromdur. Bununla birlikte multisistemik bir hastalık olması nedeniyle herhangi bir doku veya organda hastalıktan etkilenebilir. Mukokutanöz bölgeler, eklemler veya gözün de sık tutulduğu bildirilmiştir.

Son çalışmalar, hastalığın hipofiz tutulumunun KBB, göz ve meninkslerdeki granülomların komşuluk yoluyla invazyonuna bağlı olduğunu desteklemektedir. İzole hipofiz tutulumu GPA'da nadir (% 3.9) olup hastalığın seyri boyunca herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceği gibi nadiren ilk sunum da olabilir.

Hipofiz tutulumu ilk kez 1953 yılında santral diabetes insipidus (Dİ) olarak ortaya çıkmıştır. Hipofiz tutulumu %8 olup kadınlarda daha sıktır ve ortalama yaş 48 yıldır. Hastalık sistemik olmadan endokrin klinik semptomlar ile ortaya çıkabilir ya da hastalığın sistemik bulguları nedeniyle endokrin bulgular genellikle bir süre gizli kalabilir. Hipofizin fonksiyon bozukluğu çoğunlukla GPA tanısından birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkar ve literatürdeki vakaların çoğunda parsiyel ön hipofiz tutulumu ile birlikte santral Dİ bulunmaktadır. Bu hastalarda Dİ ile baş ağrısı ortak bir başvuru özelliği gibi görünmektedir. Hipofiz tutulumu olan hastalarda en sık bildirilen endokrin bozukluklar Dİ ve hipogonadotropik hipogonadizmdir. Literatürde sadece ön veya arka hipofiz tutulumları da bulunmaktadır.

Akciğer ve böbrek tutulumu olan hastaların %85'inde ANCA pozitifliği vardır ve bu nedenle izole hipofiz tutulumu ANCA negatif veya tipik triadı olmayan GPA'lı hastalarda dışlanamaz.

Hipotalamo-hipofizer bölge görüntülemelerindeki patoloji (%90) genellikle hipofizde büyüme, sapta kalınlaşma ve nörohipofizin hiperintens sinyalinin kaybıdır. Tek başına hipofiz radyolojisi ile kesin tanı konulamaz, bu bulgular klinik ve endokrinolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olabilir.

GPA'da kesin tanı, histolojik olarak alınan biyopsi örneğinde, klinik bulgularla uyumlu fibrinoid dejenerasyonlu granülom ve nekrotizan vaskülitin görülmesi ile konulur. Sitoplazmik-ANCA pozitifliği %85'dir.

Diğer organ tutulumlarında yapılan doku örneklemeleri güvenilir tanı koydurduğundan hipofiz biyopsisi nadiren gerekir. GPA'da sistemik tutulum olmaksızın, hipofiz fonksiyon bozukluğunun birincil bulgu olarak ortaya çıkması çok nadirdir ve tanısal zorluk oluşturur. Bu durumda hipofiz biyopsisi, tedavi edilmeyen GPA'da kalıcı hipofiz fonksiyon bozukluğu komplikasyonunun hızlı tedavisini ve önlenmesini sağlar.

Tedavide sıklıkla kullanılan immunosupresif ilaçlarla (kortikosteroid ve siklofosfamid) sistemik hastalık görüntüleri iyileşmesine rağmen hormonal eksiklikler ancak %17 oranında düzeltilmektedir. Geri dönüşümsüz hasara neden olmamak için tanıda geç kalınmamalı ve bir an önce tedaviye

başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile geri dönüşümsüz hipofiz hasarı önlenabilir. Kalıcı endokrin bozukluk muhtemelen irreversibl vaskülitte bağlıdır ve replasman tedavisi gerektirir. Hipofiz tutulumlu GPA'lı hastaların uzun dönemde prognozu bilinmemektedir.

ÖZET

Santral Dİ ve hipopitüitarizmlı hastalarda hipofiz bozukluğuna yol açan sık nedenler dışlanıp vaskülitten şüphe edildiğinde GPA mutlaka hatırlanmalıdır. Endokrin bulgular hastalığın sistemik belirtileri tarafından kolaylıkla gizlenebilir. Hipofiz tutulumu olanlarda Dİ ve hipogonadotropik hipogonadizm en yaygın endokrin bozukluklardır. İzole hipofiz tutulumu, ANCA negatif veya tipik triadı olmayan GPA'lı hastalarda dışlanamaz. Diğer taraftan sadece hipofiz tutulumu olanlarda da mutlaka sistemik tarama yapılmalıdır. Erken tanı ve immünosupresif tedavi ile kalıcı hipofiz hasarı önlenabilir.

Kaynaklar

1. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, ve ark. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 15; 116: 488-498.
2. Nishio M, Uetani K, Suruda T, ve ark. A case of Wegener's granulomatosis complicated by hypopituitarism. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30: 981-985.
3. Vittaz L, Ramanoelina J, Mahr A, ve ark. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. Two cases. *Presse Med.* 2004; 18; 33: 1585-1590.
4. Dutta P, Hayatbhat M, Bhansali A, ve ark. Wegener's granulomatosis presenting as diabetes insipidus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114: 533-536.
5. Yong TY, Li JY, Amato L, ve ark. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. *Pituitary.* 2008; 11: 77-84.
6. Santoro SG, Guida AH, Furioso AE, ve ark. Panhypopituitarism due to Wegener's granulomatosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55: 481-485.
7. De Parisot A, Puéchal X, Langrand C, ve ark. Pituitary Involvement in Granulomatosis With Polyangiitis: Report of 9 Patients and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e748.
8. Gu Y, Sun X, Peng M 1, ve ark. Pituitary involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis: case series and literature review. 2019; 39: 1467-1476.
9. Vega-Beyhart A, Medina-Rangel IR, Hinojosa-Azaola A, ve ark. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis. *Clin Rheumatol.* 2020; 39: 595-606.
10. Hong EH, Shalid A, Gatt D, ve ark. Primary pituitary granulomatosis with polyangiitis and the role of pituitary biopsy, case report and literature review. *Br J Neurosurg.* 2021; 4:1-7.

DİĞER SİSTEMİK HASTALIKLAR

Literatürde nadiren Takayasu hastalığı, Cogan sendromu ve Crohn hastalığına bağlı granülomatöz hipofizitin görüldüğü olgu bildirimleri bulunmaktadır.

Takayasu Hastalığı

Bu hastalık bilinmeyen bir uyarının akut vasküler inflamasyonu tetikleyerek yol açtığı kronik tıkaçıcı büyük damar vaskülitidir. Fiziopatolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte hastalığın çok faktörlü ve temel olarak hücresel bağışıklıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, hipopitüitarizm ve Dİ ile ortaya çıkan ve hipofiz adenomunu taklit eden bir kitlenin Takayasu hastalığına sekonder granülatöz hipofizit olduğu bildirilmiştir.

Crohn Hastalığı

Klinik olarak yaygın kolon inflamasyonu ile karakterize olan Crohn hastalığının inflamatuvar bir kitle olarak hipofizi tuttuğu ve hipofiz hormon eksikliklerine yol açtığı üç literatür olgusu bulunmaktadır.

Görünüşte bu iki farklı inflamatuvar tutulumun, embriyolojik gelişimlerinin ortak olması nedeniyle birlikte olabileceği ve bu nedenle Crohn hastalığında hipotalamus ve hipofiz ekseninde belirgin değişikliklerin görülebileceği ileri sürülmektedir.

Crohn hastalığındaki inflamasyonunda başlıca aracı bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'dır. Bu hastalıkla ilişkili granülatöz hipofizitiste de aynı inflamasyon mekanizmasının rol oynayabileceği düşüncesi ile, kortikosteroidlere dirençli granülatöz hipofizitisli bir olguda, azatioprin ile kombine anti-tümör nekroz faktör (TNF)- α antikor tedavisine dramatik yanıt alındığı bildirilmiştir. Literatürde bir ilk olan bu vaka ile hastaya özel tasarlanmış multidisipliner tedavi stratejilerinin de önemi vurgulanmaktadır.

Cogan Sendromu

Sifilitik olmayan inflamatuvar göz hastalığı (özellikle interstisyel keratit) ve odyovestibüler belirtiler (özellikle akut başlangıçlı işitme kaybı) ile karakterize nadir sistemik bir hastalıktır. Otoimmün inflamatuvar bir vaskülit olarak kabul edilmektedir. Literatürde, ilk defa santral hipotiroidi ve Dİ ile ortaya çıkan bir olgu tanımlanmıştır.

ÖZET

İzah edilemeyen sekonder hipofizitisin ayırıcı tanısında diğer etyolojiler dışlandıktan sonra nadir olmakla birlikte yukarıda adı geçen hastalıklar da mutlaka hatırlanmalı ve hastalar bu açıdan dikkatle sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Tóth M., Szabó P., Rácz K., ve ark. Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 499-503.
2. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, ve ark. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 639-650.
3. Freeman HJ, Maguire J. Sellar inflammatory mass with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2010; 24: 58-60.
4. de Bruin WI, van't Verlaat JW, Graamans K, ve ark. Sellar granulomatous mass in a pregnant woman with active Crohn's disease. *Neth J Med.* 1991; 39: 136-141.
5. Ransley PG. Crohn's disease of Rathke's pouch? *Guys Hosp Rep.* 1974; 123: 187-196.
6. Kalambokis G, Vassiliou V, Vergos T, ve ark. Isolated ACTH deficiency associated with Crohn's disease. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 961-964.
7. Force BK, Vogel TP, Nguyen DM, ve ark. A Remarkable Response of Granulomatous Hypophysitis to Infliximab in a Patient With a Background of Crohn's Disease—A Case Report. *Front. Endocrinol.* 2020 <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00350>
8. Kanatani M, Nakamura A, Kurokawa K, ve ark. Hypopituitarism Associated with Cogan's Syndrome; High-dose Glucocorticoid Therapy Reverses Pituitary Swelling *Jpn J Med.* 1991; 30: 164-169.

İmmunglobulin G₄-İlişkili Hastalık (IgG₄-RD)

Son zamanlarda tanımlanan IgG₄-RD birden fazla organın IgG₄ (+) plazma hücreleri ile yoğun infiltrasyonu ve yüksek serum IgG₄ seviyeleri (>140 mg/dl) ile karakterize olan bir hastalıktır. Hastalık 50 yaş üzeri erkeklerde daha siktir, epidemiyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Şimdiye kadar IgG₄ ile ilgili hipofizit olgularının çoğu Japonya'dan bildirilmiştir.-

Hastalığın klasik klinik tabloları arasında otoimmün pankreatit, lakrimal veya tükürük bezi infiltrasyonu (eski adı Mikulicz hastalığı) ve retroperitoneal fibrozis bulunmaktadır. Ayrıca IgG₄ ile ilişkili hastalıklar arasında aortit/periaortit, periarterit, mediastenit, retroperitoneal fibrozis (Ormond hastalığı), mezenterit, deri hastalığı (kutanöz psödolenfoma), safra yolları hariç karaciğer tutulumu, interstisyel pnömonitis, plörit, perikardit, tubulointerstisyel nefrit, mastit ve prostatit bulunmaktadır. Nadiren tiroid (Riedel tiroidit, Hashimoto tiroiditinin fibröz varyantı, IgG₄-ilişkili Hashimoto tiroiditi ve IgG₄ düzeyi yüksek Graves hastalığı) ve hipofiz tutulumları bildirilmiştir.

Hastalık sistemik olabildiği gibi lokal tutulum gösterebilir veya asemptomatik insidental radyolojik bir kitle olarak tespit edilebilir. Akut olarak hipofiz apopleksisi belirtileri gösteren atipik presentasyonlu ve MR bulguları Ratke kisti, kraniyofarenjiyoma ve hipofiz makroadenomu düşündüren olgular bildirilmiştir. Bu hastalarda klinik tablonun ağırlığına rağmen serum IgG₄ düzeyleri normal ve lezyon hipofize sınırlıdır. Bu tip ortaya çıkan sellar lezyonların ayırıcı tanısında IgG₄ ile ilişkili hipofizit mutlaka akla gelmelidir.

Hastalığa bağlı multisistem tutulumun 1-20 yıl arasında ortaya çıktığı bilinmektedir. Klinik tablo tutulan organa göre değişir veya hastalığın neden olduğu kütleli lezyonlar sıklıkla malignite ile karıştırılır. Hastalığa özgü histopatolojik bulgular; dokunun IgG₄ (+) plazma hücreleri ile infiltrasyonu, storiform fibrozis ve obliteratif flebitin bulunması, IgG₄ (+) hücre sayısı/IgG hücre sayısı >%40 ve büyük büyütmede (HPF) IgG₄ (+) hücre sayısının >10 olmasıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda tipik histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgulara rağmen serum IgG₄ düzeyi normal bulunmuştur. FDG-PET tarama hastalığın yaygınlığını belirlemede son derece yararlıdır.

Literatürdeki IgG₄-ilişkili hipofizitler nadir olgu bildirimleridir. Bunlara göre tahmini prevalansı yılda dokuz milyon bireyde birdir. IgG₄-ilişkili hipofizit hipopitüitarizm ve Dİ şeklinde ortaya çıkabilir. IgG₄ -ilişkili hipofizit, hastalığın diğer tutulumları ile aynı anda (%31), diğer lezyonlar remisyona girdikten sonra (%38) veya diğer lezyonlardan önce (%9) ortaya çıkmaktadır. Günümüzde IgG₄-ilişkili hipofizitin başka organ tutulumu olmaksızın sadece Dİ ile ortaya çıktığı bir olguda tanı biyopsi ile desteklenmiştir. Ancak bu olguda ilk yıl içinde hızla diğer organ (mediasten, retroperiton ve böbrek) tutulumları da gelişmiştir.

IgG₄-ilişkili hipofizitte de diğer hipofizitlerdeki gibi etyoloji ayırt edilemez. Tanıda, serum IgG₄ ölçümünün yararı hipofiz biyopsisinden azdır. Hipofiz lezyonlarında, hastalığa özgü histopatolojik bulgulardan, storiform fibrozis ve obliteratif flebit görülmediği gibi hatta büyük büyütmede IgG₄ (+) hücre sayısının ne kadar olması hakkında kesin bir fikir birliği de yoktur.

Bununla birlikte, Leporati ve arkadaşları¹¹ IgG₄ ile ilişkili hipofizitin tanı kriterlerini 2011 yılında **aşağıda tanımlandığı şekilde belirlemişlerdir.**

1. Kriter: Hipofiz histopatolojisi

Hipofiz bezinin lenfositler ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer infiltrasyonu ve büyük büyütmedeki (HPF) her alan başına IgG4 (+) hücre sayısının >10 olması

2. Kriter: Hipofiz MRG

Hipofizde kitle ve / veya hipofiz sapında kalınlaşma

3. Kriter: Biyopsi ile kanıtlanmış diğer organ tutulumları

Diğer organlarda IgG4 pozitif lezyonların gösterilmiş olması

Diğer organlarda IgG4 pozitif lezyonların varlığı

4. Kriter: Seroloji

Serumda IgG4 yüksekliği (>140 mg / dl)

5. Kriter: Glukokortikoidlere cevap alınması

Hipofiz kütesinin küçülmesi ve semptomların düzelmesi

Tanı: Aşağıdakilerden herhangi birinin gerçekleşmesiyle.

1. Kriter

2. ve 3. Kriterler

2., 4. ve 5. Kriterler

IgG4 -ilişkili hastalıkta tedavi kararı, organ tutulumunun yaygınlığı veya yaşam kalitesinin ciddi şekilde etkilenmesine göre verilir. Genellikle ilk tedavi seçeneği olan glukokortikoid ile iyi yanıt alınır. Steroidin tedavideki etkinliği kabul edilmekle birlikte dozu, kullanım süresi, doz azaltımı ve idamesi konusunda kesin bir uzlaşısı yoktur. Japon uzlaşısı kararına göre IgG4 -ilişkili hastalık için önerilen steroid tedavi şekli 2–4 hafta süreyle 0.6 mg/kg/gün oral prednizolondur. Dozun 2 haftada bir %10 azaltılarak 2.5–5 mg/gün ile idamesi önerilmektedir. İdame tedavi süresi nüksün önlenmesi için en az 3 ay olmak kaydıyla klinisyene bırakılmıştır. Mayo kliniğin protokolünde ise 40 mg/gün prednizolon 4 hafta verildikten sonra 7 hafta süreyle 5 mg/hafta doz azaltımı ile tedavi 11 haftada sonlandırılır. Glukokortikoid tedavisi ile sıklıkla serum IgG4 düzeylerinde ve dokudaki IgG4 (+) plazma hücrelerinde azalma görülür. Diğer taraftan spontan tedavisiz iyileşmenin yanı sıra hastaların önemli bir kısmında nüks (%25–50) olabilmektedir. Nüks ya da steroide dirençli olgularda rituksimab önerilmektedir.

ÖZET

Hipofizit nedenleri çeşitlidir ve radyolojik olarak ayırt edilemezler. Hipofiz biyopsisinin zorluğu da göz önüne alındığında, altta yatan hastalığın ipuçlarını yakalamak için sistemik klinik tablo çok dikkatle incelenmelidir. Günümüzde nadir görülen IgG4-ilişkili hastalığın büyük ölçüde tedavi edilebilmesi ve semptomların steroid uygulaması ile tamamen iyileşebilmesi nedeniyle tanının zaman kaybedilmeden hızla konulması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Zen Y & Nakanuma Y. IgG4 -related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34: 1812-1819.
2. Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4 -related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011; 51: 13-20.
3. Shikuma J, Kan K, Ito R, ve ark. Critical review of IgG4 -related hypophysitis. *Pituitary*. 2017; 20(2):282-291.
4. Patel R, Mustafa W, Sheaff MT, ve ark. IgG4 -related hypophysitis presenting as diabetes insipidus with tubulointerstitial nephritis and mediastinal lymphadenopathy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016; doi:10.1530/EDM-16-0024.
5. Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-Related Thyroid Diseases. *Eur Thyroid J*. 2016; 5: 231-239.
6. Yuen KCJ, Moloney KJ, Mercado JU, ve ark. A case series of atypical features of patients with biopsy-proven isolated IgG4 -related hypophysitis and normal serum IgG4 levels. *Pituitary* 2017; 16: 1-9.
7. Haraguchi A, Era A, Yasui J, ve ark. Putative IgG4 -related pituitary disease with hypopituitarism and/or diabetes insipidus accompanied with elevated serum levels of IgG4. *Endocr J* 2010; 57: 719-725.
8. Mittal R, Kalra P, Dharmalingam M, ve ark. Lymphocytic hypophysitis masquerading as pituitary adenoma. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 16: 304-306.
9. Harano Y, Honda K, Akiyama Y, ve ark. A Case of IgG4 -Related Hypophysitis Presented with Hypopituitarism and Diabetes Insipidus. *Clin Med Insights Case Rep*. 2015; 12:8: 23-26.
10. Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige K, ve ark. Occurrence of IgG4 -related Hypophysitis Lacking IgG4 -bearing Plasma Cell Infiltration during Steroid Therapy. *Intern Med* 2014; 53: 753-757.
11. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, ve ark. IgG4 -related autoimmune hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1971-1980.
12. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, ve ark. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-neurohypophysitis) associated with immunoglobulin IgG4 -related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 2009; 56: 1033-1041.
13. Nishioka H, Shibuya M, Haraoka J. Immunohistochemical study for IgG4 -positive plasmacytes in pituitary inflammatory lesions. *Endocr Pathol* 2010; 21: 236-241.
14. Tauziède-Espariat A, Polivka M, Bouazza S, ve ark. The prevalence of IgG4 -positive plasma cells in hypophysitis: a possible relationship to IgG4 -related disease. *Clin Neuropathol*. 2015; 34: 181-192.
15. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J, ve ark. Rituximab was used to treat recurrent IgG4 -related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6934.
16. Yuen KCJ, Moloney KJ, Mercado JU., ve ark. A case series of atypical features of patients with biopsy-proven isolated IgG4-related hypophysitis and normal serum IgG4 levels. *Pituitary* 2018; 21: 238-246.
17. Amirbaigloo A, Esfahanian F, Mouodi M, ve ark. IgG4-related hypophysitis. *Endocrine*. 2021 Aug;73(2): 270-291.

İNFEKTİF ETYOLOJİYE BAĞLI HASTALIKLAR

Sifiliz

Yüzyıllardır kalıcı bir sorun olan sifiliz, HIV pandemisi ile birlikte yeniden dikkat çekmeye başlamıştır. Sifilizde hipofiz tutulumu çok nadir olduğundan genellikle hipofizit araştırılmasında dikkate alınmamaktadır. Oysa ilk sifilitik hipofizit tanısı HIV ile enfekte olmuş akiz sifilizli bir olguda hipofizin parafin kesitlerinde immünohistokimyasal olarak bol miktarda Treponema pallidum'un gösterilmesi ile konulmuştur. Diğer taraftan HIV ile enfekte olan hastalarda sifilizin nörolojik tutulumunun (akut hipofizit) klinik seyri (hipopitüitarizm) hızlanmaktadır. Önceden HIV koenfeksiyonu olduğu bilinmeyen nadir bir olguda aktif nörosifilizin erken döneminde subakut hipofizit ve panhipopitüitarizm bildirilmiştir.

Literatürde iki önemli komplikasyon (psikoz ve hipopitüitarizm) ile başvuran bir olguda başlangıç taramasında sifiliz düşünülmediğinden, özellikle psikiatrik, nörolojik ve endokrin bozuklukları bulunan ve kesin etyoloji saptanmayan olgularda sifilizin mutlaka ayırıcı tanıya girmesi önerilmektedir.

Patolojik olarak HIV ile enfekte olmadığı kanıtlanmış bir sifiliz hastasında, Ssifilizin yeniden ortaya çıkışı bağlamında, alışılmadık derecede yoğun baş ağrısına bir hipofiz lezyonunun eşlik etmesi hipofiziti düşündürmelidir.

Mantar İnfeksiyonu

Hipofizde nadiren aspergilloz ve koksidiodomikoz gibi mantar infeksiyonları bildirilmiştir.

HIV (Human immunodeficiency virus) İnfeksiyonu

HIV infeksiyonu hipopitüitarizm ve DI'a neden olmaktadır ancak bu etkilerin mekanizması hala bilinmemektedir. Literatürde hipofiz yetmezliğinin nadir bir sebebi olarak infektif hipofizite bağlı hipofiz absesi gelişen bir HIV olgusu bulunmaktadır. Ayrıca, hipofiz apopleksisine neden olabilir ve bu durum acil endokrin yaklaşımı gerektirir.

Hipofiz üzerine olan etkiler yavaş ve sinsi olabilir, bu nedenle tanı yüksek oranda klinik şüpheye bağlıdır. Bu hastalarda hipopitüitarizmden şüphelenildiğinde ayırıcı tanı için mutlaka radyolojik görüntülemenin yapılması önerilmektedir.

Hipofiz üzerine bu etkilerinden dolayı, hastayı izleyen infeksiyon doktorları, klinik biyokimyacılar ve endokrinologlar arasında oluşturulacak ortak yönetim, hipofiz disfonksiyonun erken tanı ve tedavisini sağlayacaktır.

COVID-19 İnfeksiyonu

Son yıllarda, literatürde hipofiz makroadenomu veya diğer tanımlanabilir nedenler olmaksızın, COVID-19 enfeksiyonunu takiben hipofiz apopleksi olguları bildirilmiştir. Bu olgulardaki hipofizer akut hemorajik tabloya SARS-CoV-2 enfeksiyonunun aynı anda yol açtığı hiperkoagülasyon ve tromboz oluşumunun ortak katkıda bulundukları varsayılmaktadır.

Ayrıca, literatürde diğer hipofizit nedenleri dışlandıktan sonra COVID-19 enfeksiyonundan birkaç hafta sonra izole Dİ'un ortaya çıktığı üç olgu da bulunmaktadır. Bu olgularda ortaya çıkan Dİ, COVID-19 enfeksiyonunun geç bir sekeli olarak görülmektedir.

ÖZET

Genel olarak

- Sistemik hastalığa özgü klinik ve radyolojik bulguların tipik olmadığı olgularda hipofizit tanısı koymak oldukça güçtür.
- Sistemik granümatöz veya infeksiyöz hastalık öyküsü bilinenlerde ise mevcut hastalıkla uyumlu olmayan bir klinik tablo (diabetes insipidus, hipopitütarizm ve nörolojik semptomlar) ortaya çıktığında ve bununla uyumlu radyolojik bozuklukların (sellada kitle, sapta kalınlaşma) birlikte bulunması halinde sekonder hipofizit tanısı koymak daha kolaydır.
- Sistemik hastalık öyküsü olmayanlarda ise ani başlangıçlı Dİ veya nörolojik bulguların giderek hızla kötüleşmesi ve radyolojik olarak sellar/suprasellar kitle tespit edilmesi halinde granümatöz hastalıklar ve infeksiyöz etyolojiler ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.
- Altta yatan etyolojik faktör bulunmayan hipofiz apopleksisinin etyolojisinde son yıllardaki COVID-19 enfeksiyonunda unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Spinner CD, Noe S, Schwerdtfeger C, ve ark. Acute hypophysitis and hypopituitarism in early syphilitic meningitis in a HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:481. 2. 2.
2. Bricaire L, Van Haecke C, Laurent-Roussel S. The Great Imitator in Endocrinology: A Painful Hypophysitis Mimicking a Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2837-2840.
3. Alves R, França M. Subacute Hypophysitis with Panhypopituitarism as First Presentation of HIV and Syphilis Coinfection. *Case Rep Infect Dis.* 2017; 2017: 1489210.
4. Noblett J, Roberts E. The importance of not jumping to conclusions: syphilis as an organic cause of neurological, psychiatric and endocrine presentations. *BMJ Case Rep.* 2015; 25:2015: bcr2014207900
5. Tavares Bello C, Sousa Santos F, Sequeira Duarte J, ve ark. Diabetes insipidus and hypopituitarism in HIV: an unexpected cause. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017:17-0024
6. Harbeck B, Klose S, Buchfelder M, ve ark. Hypopituitarism in a HIV affected patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(10): 633-635
7. Moore LA, Erstine EM, Prayson RA. Pituitary aspergillus infection. *J Clin Neurosci.* 2016; 29: 178-180.
8. Harbeck B, Klose S, Buchfelder M, ve ark. Hypopituitarism in a HIV affected patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119: 633-635.
9. Youssef J, Sadra R, Mital D, ve ark. HIV and the Pituitary Gland: Clinical and Biochemical Presentations. *J Lab Physicians* 2021 Mar; 13(1): 84-90.
10. Bordes SJ, Phang-Lyn S, Najera E, ve ark. Pituitary Apoplexy Attributed to COVID-19 Infection in the Absence of an Underlying Macroadenoma or Other Identifiable Cause. *Cureus.* 2021 Feb; 13(2): e13315.
11. Ghosh R, Devlina Roy D, Mandal A, ve ark. A Rare Case of SARS-CoV-2 Infection Associated With Pituitary Apoplexy Without Comorbidities. *J Endocr Soc.* 2021 Mar 1; 5(3): bvaa203.
12. Misgar RA, Rasool A, Wani AI, ve ark. Central diabetes insipidus (Infundibuloneurohypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(12): 2855-2856.
13. Rajevac H, Bachan M, Khan Z. Diabetes insipidus as a symptom of covid-19 infection: case report. *Chest.* 2020;158:A2576.
14. Sheikh AB, Javed N, Sheikh AA, ve ark. Diabetes insipidus and concomitant myocarditis: a late sequelae of COVID-19 infection. *J Investig Med High Impact case Rep.* 2021; 9: 1-4

SİSTEMİK LENFOMA

Hipofize metastaz yapan tümör etyolojisinde sistemik lenfoma sıklığı $<0.5\%$ ’dır. Hipofize lenfoma infiltrasyonun klinik prezantasyonu spesifik değildir ve hipofiz adenomu, meningiom ve diğer sellar lezyonları taklid edebilir. Hipotalomohipofizer sistemi en sık tutan lenfoma alt grubu diffüz büyük B-hücreli non- Hodgkin lenfomadır (%35) ve bunu Burkitt lenfoma (BL) izler. Hipofiz bezinin rezervi büyük olduğundan, lenfomada hipofiz tutulumu çoğu vakada asemptomatiktir. Vakaların çoğunda hipopitüitarizm lenfoma bulgularından sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak Burkitt lenfoma nadiren hipopitüitarizm ile prezante olabilir. Elli yaş üzeri bir hastada ani başlayan Dİ, oftalmopleji ve baş ağrısı genellikle hipofiz bezine lenfoma veya lösemi infiltrasyonu ya da hipofize metastaz şüphesini uyandırmalıdır.

Sistemik lenfomanın hipofize metastazında en sık ortaya çıkan endokrin bozukluk sap/arka lob infiltrasyonuna bağlı Dİ’tur. Lenfomada hipofiz infiltrasyonunu hipofiz adenomu veya diğer hipofiz kitlelerinden ayırt etmek oldukça zordur. Ancak konstitüsyonel semptomlara lokal infiltrasyon nedeniyle hızlı gelişen nörolojik bulgular, ağrılı oftalmopleji ve Dİ eşlik ettiğinde ve birlikte radyolojik olarak kavernoöz sinüs veya sap infiltrasyonu saptandığında çoğunlukla altta yatan lenfomadan şüphelenilir.

FDG-PET sistemik lenfomada hipofiz, sap ve hipotalamustaki lezyonları göstermeyebilir. Merkezi sinir sistemi lenfoması tipik olarak hem T1 hem de T2 ağırlıklı MR görüntülerde izo-hipointens lezyonlarla kendini gösterir. Radyolojik görünümde lenfomalı hastaların büyük bir kısmında (%81) kavernoöz sinüs infiltrasyonu veya sap tutulumu vardır. Aksine nonfonksiyone hipofiz adenomlarında lenfomada belirtilen radyolojik bulgular çok daha azdır (%9.6) ve bunlarda suprasellar büyüme oldukça sıktır. Hipofiz lenfomasının ayırıcı tanısında genellikle hipofiz adenomlarında görülmeyen dural kalınlaşma önemli bir bulgudur. Diğer taraftan hipofize metastaz yapan malignitelerin de radyolojik olarak lenfomadan ayırt edilebilmesi güçtür. Bu durumda ayırıcı tanı ancak hipofiz biyopsisi ile mümkündür. Ancak hipofiz biyopsisi görüntü rehberliğinde yapılsa bile etrafındaki önemli nörovasküler yapıların zedelenme riski yüksek olduğundan sıklıkla uygulanmaz. Bu durumda , diğer organ tutulumlarının eş zamanlı aranması, hastalığın evrenmesi ve doku biyopsisi lenfoma tanısı için gereklidir.

Lenfomalı hastalarda prematür mortalite ve morbiditeye yol açan hipofiz fonksiyon bozukluğunun düzeltilmesi ve remisyon oranı yüksek olan agresiv BL’da etkili tedaviye hızla başlayabilmek için erken tanı şarttır. Hipopitüitarizme yol açan intravasküler B-hücreli lenfomada 2 yılın üzerinde tedavi ile tam remisyon sağlanabilmektedir. Bununla birlikte immunoterapinin eşlik ettiği veya etmediği yoğun kemoterapilerle hipofiz fonksiyon bozukluğunun tam veya kısmi remisyon oranı %75’dir. Kemoterapi sonrası takipte tekrarlanan hormonal ölçümler hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yol göstericidir.

ÖZET

Hipotalamo-hipofizer sistemi tutan lenfoma hipopituitarizm ile karşımıza gelebilir. Hipofizin lenfoma infiltrasyonunun adenom veya diğer hipofiz kitlelerinden ayırt edilmesi çok zordur. Burada en doğru tanı sistemik hastalığın genel klinik bulgularına ve laboratuvar özelliklerine dayanılarak konulur. Genel olarak, erken tanı, hastalık evrelemesi ve histolojik tanı zorunludur ve tedavinin erken başlaması hastanın kliniği açısından çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Markusse HM, Hekster RE, te Velde J, ve ark. Metastatic malignancy presenting as anterior pituitary failure. *Neth J Med.* 1987;30: 135–143.
2. By The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89:3909–1398.
3. Kaufmann TJ, Lopes MBS, Laws ER, ve ark. Primary sellar lymphoma: Radiologic and pathologic findings in two patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:364-7.
4. Ogilvie CM, Payne S, Evanson J, ve ark. Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual; presentation of a treatable disease. *Pituitary* 2005; 8: 139–146.
5. Pekic S, Milicevic S, Colovic N, ve ark. Intravascular large B-cell lymphoma as a cause of hypopituitarism: gradual and late reversal of hypopituitarism after long term remission of lymphoma with immunochemotherapy. *Endocrine* 2008; 34: 11–16.
6. Coulter I, Garrrioch S & Toft A. An atypical cause of trigeminal neuralgia and panhypopituitarism. *British Journal of Radiology* 2010; 83: 1087–1089.
7. Yang J, Zhao N, Zhang G, ve ark. Clinical features of patients with non-Hodgkin's lymphoma metastasizing to the pituitary glands. *Oncology Letters* 2013; 5: 1643–1648.
8. Valeros KA, Khoo E. Anterior panhypopituitarism in diffuse large B-cell stage IV lymphoma. *J Clin Neurosci.* 2014; 21: 1464-1466.
9. Koiso T, Akutsu H, Takano S, ve ark. Malignant lymphoma in the parasellar region. *Case Rep Med* 2014; 2014: 1-5
10. He W, Chen F, Dalm B, ve ark. Metastatic involvement of the pituitary gland: a systematic review with pooled individual patient data analysis. *Pituitary.* 2015; 18: 159–168.
11. Khan U, Borg A, Beltechi R, ve ark. Non-Hodgkin Lymphoma Causing Hypopituitarism Can Imaging Help Diagnosis and Management? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021; 8(12): 002980.

YAŞLANMA ve HİPOFİZ

Yaşlılığın ekonomik, sosyal, psikolojik ve biyolojik birçok tanımı bulunmaktadır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yaşlılığı genç yaşlı (65-74 yıl), orta yaşlı (74-84 yıl) ve ileri yaşlı (≥ 85 yıl) olarak gruplandırmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK, 2016) verilerine göre dünya yaşlı nüfus ortalaması %8.7 iken bu oran ülkemizde %8.3 olarak verilmektedir. Türkiye’de beklenen ömür erkekler için 75,3 yıl ve kadınlar için 80,7 yıl olup genelde 78 yıldır.

Yaşlanma ile birlikte bütün organizmada olduğu gibi endokrin sistemde de değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Yaşlılığa bağlı neoplaziler, apoptozis ve otoimmün yollar aracılığıyla endokrin bezlerin birçoğunda anatomik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu anatomik değişikliklerin dışında hormonların salınım paternleri, pulsasyon sıklığı, amplitüdü ve hedef organların duyarlılıklarında da değişiklikler olmaktadır.

Yaşlılarda görüntüleme yöntemleri ile hipofiz bezinde hafif bir küçülme izlenmektedir. Ancak bunun çok ötesinde yaşa bağlı artan fibrozise bağlı olarak hipofiz bezindeki hormon salgılayan hücrelerin sayısı da azalmaktadır. Bu azalma somatotrof hücrelerde daha belirgin olmakta iken laktotrof hücrelerde daha az ve gonodotrof hücrelerde ise tam tersine artış izlenmektedir. Bu değişikliklerin etkileri hormon tipine, eşlik eden diğer komorbid durumlara, yaşam tarzına, beslenme durumuna ve cinsiyete göre de değişebilmektedir.

Fonksiyonel açıdan hipotalamo-hipofizer sistemde meydana gelen değişikliklerle ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bunların başlıcaları;

- Hipotalamik hormonların özellikle de CRH, GnRH ve TRH düzeylerinde ve diurnal salınım paternlerinde hafif azalma meydana gelmesi,
- Hipotalamik uyarılara hipofiz bezinin yeterince yanıt verememesi,
- Periferden gelen negatif veya pozitif feedbacklere her iki yapının da yetersiz yanıt vermesi şeklindedir.

TSH düzeyleri genel olarak yaşla birlikte artmaktadır. Bu artışın nedeni ve fizyolojik etkileri tartışmalıdır. Ayrıca eşlik eden bazı durumlarda yaşlılarda TSH düzeylerinde artış veya azalmaya neden olabilmektedir. Glukokortikoide maruz kalma, egzersizde azalma, kalori alımında azalma, psikolojik problemler, iyot alımı, sistemik hastalıklar ve beyin travmaları TSH düzeylerinde azalmaya neden olabilmektedir. Kronik yorgunluk, Diabetes Mellitus (DM), morbid obezite ve bazı otoimmün hastalıklar ise TSH düzeylerinde yükselmeye neden olabilmektedir. Ancak genel olarak komorbid durumların dışlandığı yaşlılarda da TSH düzeyleri artmaktadır. Bununla birlikte serum serbest T3 düzeyleri azalmakta ama serbest T4 düzeyleri korunmaktadır. Yaşlılarda bu değişikliklerin klinik etkileri tartışmalıdır. Kognitif fonksiyonlar üzerine ve morbidite ve hatta mortalite üzerine olan etkiler hakkındaki veriler net değildir.

Strese karşılık salgılanan ACTH düzeylerinin yaşla birlikte arttığı ya da azaldığı yönünde bazı veriler bulunmaktadır. Buradaki genel görüş ACTH uyarıcı faktörlerin uyarıcı etkisinin yaşla arttığı baskılayıcı faktörlerin ise etkilerinin yaşla azaldığı yönündedir. ACTH sirkadiyen ritmi ileri yaşlarda bozulmakta ve piklerin amplitütleri azalmaktadır. Yaşa bağlı bu değişiklikler kadınlarda daha belirgindir.

Alzheimer hastalığı, depresyon, DM, inflamasyon, hipertansiyon gibi durumlar ACTH ve kortizol düzeylerini artırmaktadır. Bunun dışında genel olarak ileri yaşlarda yaşlanmaya bağlı serum, idrar veya tükürük kortizolü düzeylerinde hafif bir artma meydana gelmektedir. Bu artışın hipotalamusta, hipokampusta ve prefrontal korteks bölgelerinde negatif feedback uyarılara karşı oluşan duyarsızlıktan kaynaklandığı belirtilmektedir. Aldosteron ve DHEA düzeyleri ise yaşlanmayla birlikte azalmaktadır. Ancak bazen ACTH artışının daha belirgin olduğu durumlarda nadiren aldosteron düzeylerinde artış izlenebilmektedir.

Erkeklerde yaşla SHBG artarken total testosteron azalmaktadır. Buna bağlı olarak serbest testosteronda dramatik bir düşüş göstermektedir. GnRH düzeylerinde azalma olmakla birlikte testosteronadaki belirgin azalmanın neden olduğu pozitif feedback ile yaşlı erkeklerde FSH ve LH artmaktadır. Kadınlarda da overlerin fonksiyon kaybına bağlı olarak, menopozda daha belirgin olan LH ve FSH artışı yaş ilerledikçe azalma göstermektedir.

GH ve IGF-1 düzeylerinde de yaş ilerledikçe belirgin azalmalar olmaktadır. Bu azalmanın hipotalamus kaynaklı salgılatıcı hormonların azalması veya uyarıcı etkilere karşı duyarlılığın azalması ve GH pulsasyonlarının azalması gibi nedenlerle olabileceği belirtilmektedir.

Yaşlılarda diğer önemli bir konu da su metabolizmasıdır. Arjinin vazopressin (AVP) sekresyonu yaşla artmaktadır. Ancak hedef reseptörlerde meydana gelen duyarsızlık ve AVP sirkadiyen ritmindeki bozukluk nedeni ile yaşlılarda idrar konsantrite etme yeteneği ve solit tutma kapasitesi azalmaktadır. Eşlik eden komorbid durumlar nedeni ile kullanılan bir çok ilaç da ayrıca bu duruma katkıda bulunmaktadır.

Yaşlanma ve ADH hormon

Yaşlılarda su ve tuz dengesi ile ilgili bozukluklara genç erişkinlere göre daha sık rastlanır, daha ciddi seyreder ve çok daha karmaşık nedenlere bağlıdır. Yaşlıların su ve tuz alımındaki değişikliklere homeostatik adaptasyonu daha zordur. Yaşlılarda aşağıdaki düzenleyici mekanizmaların daha az çalıştığı gösterilmiştir.

- Renin-aldosteron sekresyonu
- Plazma volümü
- Susama
- Baroreseptör refleksleri
- Antidiüretik hormon (ADH) ve aquaporin 2 ekspresyonu
- Hipotalamik ozmoregülasyon

Buna karşın su kısıtlaması ve volüm azalmasına abartılı ADH ve atrial natriüretik peptit yanıtı olur. Dolayısıyla yaşlı bireyler hipernatremi ve hiponatremi gelişme riskine gençlere göre daha yatkındırlar. Bu risk anestezi, akut miyokart enfarktüsü, inme, cerrahi, ateşli hastalık, travma, yank, kanama ve koma gibi kritik hastalık durumlarında daha da artar. Yaşlılarda su dengesindeki fizyolojik değişiklikler Tablo 12.1'de gösterilmiştir.

Tablo 12.1. Yaşlılarda su dengesindeki fizyolojik değişiklikler

Beyin korteksi	Susama azalır
Hipotalamus	ADH ve ozmolalite artar
Hipofiz	Normal nörohipofiz traktusu
Boyundaki büyük damarlar	Baroreseptör fonksiyonu azalır
Böbrekler	GFR azalır ADH etkisi azalır
Kan	Renin ve aldosteron azalır Atrial natriüretik hormon artar Su klerensi azalır Hiponatremi ve hipernatremi artar
Hipoozmolalite feedback'ı	Su tarafından ADH inhibisyonu azalır

Hiponatremi: Hiponatremi sıklığı genel popülasyonda %8 civarında bulunmak iken 75 yaş üzerinde %12'ye kadar çıkmaktadır. Özellikle yaşlılarda sık rastlanan hiponatremi nedenleri şunlardır:

- İlaçlar: Diüretikler (en çok tiazidler), antipsikotikler (fenotizin, butirofenon), benzodiazepinler, antidepresanlar (yaşlılarda en çok SSRI, SNRI, mirtazapine), antiepileptikler (en çok karbamazepin, okskarbazepin).
- Uyumsuz ADH sendromu: Yaşlılarda gençlere göre daha sık rastlanır. Yaşlılar ozmotik uyarılara daha hassastırlar.
- Endokrinopatiler: Özellikle hipopitüitarizm (sekonder adrenal yetmezlik), hipotiroidizm ve diabetes mellitus yaşlılarda gençlere göre daha sıktır.
- Ayrıca glomerular filtrasyon hızı düşen ve düşük sodyum tüketen yaşlılara özgü artmış su reabsorpsiyonu olur. Bu yaşlılarda su tüketimi ekskresyon kapasitesini geçerse hiponatremi gelişir.
- Bunlar dışında genel popülasyonda görüldüğü gibi intrakraniyal ve pulmoner lezyonlara ve neoplazilere bağlı hiponatremiler yaşlılarda da görülür ancak daha ağır seyreder.
- Daha ılımlı hiponatremi ise hipokortizolizm, hipotiroidizm, hipovolemik durumlar ve tuz kaybettiren hastalıklarda görülebilir.

Yaşlılarda bazen birden fazla neden bir arada bulunabilir. Yaşlılarda hiponatremi ayırıcı tanısında;

- Adrenal yetmezlik ve hipotiroidinin dışlanması
- İdrar ozmolalitesi <100 mOsm/kg: Psikojenik polidipsi, alkolizm, reset ozmostat sendromu (kuadripleji, maligniteler, kronik malnutrisyon, düşük tuz-fazla su alımı)
- Hipovolemik hiponatremi: Ortostatik hipotansiyon, nabız sayısında artış, idrar Na <30 mmol/L. Ancak ortostatik hipotansiyon ve nabız artışı yaşlılarda otonom nöropati, ilaç kullanımı ve diğer sistemik hastalıklarda da görülebileceğinden klinik bulgular çok güvenilirdir.
- Uyumsuz ADH sendromu: İdrar Na > 30 mmol/L, hipoürisemi < 4 mg/dL, üre < 20 mg/dL. Ancak düşük tuz tüketen veya anoreksisi olan yaşlılarda idrar Na <30 mg/dl olabilir. Yaşlılarda üre klerensi azalacağından üre düzeyi de yüksek çıkabilir. Bu nedenle yaşlılarda uyumsuz ADH ve hipovolemik hiponatremi ayırıcı tanısı zor olabilir. Uyumsuz ADH sendromu tanısı konduğunda idyopatik demeden önce altta yatan neden araştırılmalıdır. Neden bulunamazsa gizli bir tümör açısından hasta takip edilmelidir.

- Yaşlılarda ilaca bağlı hiponatremi genellikle ilk haftalarda gelişir. Bir ilacın uzun süreli kullanımından sonra geliyorsa başka neden araştırmak gerekir. Tiazid kullanımına bağlı hiponatremide artmış idrar potasyum atılımı tanıda yardımcıdır.

Hiponatremide morbidite ve mortalitenin nedenleri serebral vazokonstriksiyon, beyin ödemi, doku hipoksisi ve altta yatan hastalığın komplikasyonlarıdır. Asemptomatik yaşlılarda bile hiponatreminin düzeltilmesi önerilir, çünkü kronik asemptomatik hiponatremi yürüme bozuklukları, düşme ve kognitif disfonksiyonla ilişkilidir. Yaşlılarda uygunsuz ADH sendromunun tedavisinde ana hedef hiponatremik ensefalopatideyi engellemektir. Ancak hiponatremiyi hızlı düzeltmek her yaşta olduğu gibi yaşlılarda da nörolojik hasara (santral pontin miyelinozisine) yol açar. Bu nedenle yaşlılarda hiponatreminin, hasta yatırılarak araştırılması ve tedavi edilmesi önerilmektedir. Altta yatan nedenin bilindiği olgularda duruma özgü tedavi gerekir.

- Hipokortizolemide: Steroid
- Hipotiroidide: L-Tiroksin
- Akut semptomatik hiponatremide: %3 hipertonic salin
- Hipovolemik hiponatremide: Normal salin ile volüm replasmanı ADH salınımı stimulusunu engeller.
- Hiponatremi yapan ilaçların kesilmesi/kısıtlanması
- Uygunsuz ADH sendromu (övolemik hiponatremi): Su kısıtlaması veya dikkatli hipertonic sıvı ve furosemidin birlikte verilmesi ile tedavi edilir. 20-40 mg furosemid özellikle kardiyak disfonksiyonu olan yaşlılarda yüklenmeyi önler, serbest su atılımını artırarak serum sodyumunu yükseltir. Vaptanlar (vazopresin-2 reseptör antagonistleri) kronik semptomatik hiponatremisi olan hastalarda hastaneye yatırılarak verilebilir ancak yaşlılarda kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur.

Yaşlanma ve Hipopitüitarizm

Yaşlılarda hipopitüitarizm tanısı hem hastalar tarafından geciktirilmekte hem de doktorlar tarafından çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Genellikle semptomlar yaşlanmaya veya başka hastalıklara bağlanır. Hipotalamo-hipofizer fonksiyonlar yaşlanmaya bağlı olarak da değişir. Adenohipofiz yıllar içinde mikrovasküler değişikliklere ve fibroza bağlı yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrar. Yaşlılarda hipopitüitarizm değerlendirilirken bu fizyolojik değişiklikler göz önüne alınmalıdır. Halsizlik, enerji kaybı gibi semptomlar yaşlanmaya bağlanır, gonadal disfonksiyon bulguları özellikle kadınlarda tanıda yardımcı olmaz. Hiponatremiye yaşlılarda daha sık rastlanır ve özellikle hiponatremi hipopitüitarizm açısından uyarıcı olmalıdır.

Etiyoloji

Yaşlılarda hipopitüitarizmin nedenleri genel popülasyonla benzerlik gösterir.

- Makrodenomlar
- Peripitüiter ve hipotalamik tümörler (kraniyofarenjiom, meningiom, metastaz..)
- Boş sella sendromu, Sheehan sendromu
- Cerrahi
- Radyoterapi
- İnfiltratif lezyonlar (hemokromatoz, sarkoidoz, histiositoz ve granülatöz hastalıklar)
- Otoimmün hastalık (lenfositik hipofizit)

- İskemik nedenler
- Subaraknoid kanama, strok ve apopleksi
- Enfeksiyonlar (Tüberküloz, HIV...)
- Travmatik beyin hasarı
- İlaçlar (rexinoidler, opiatlar...)
- İdiopatik

Bunlar arasında özellikle yaşlılarda en sık rastlanan nedenler; makroadenom ve diğer tümörler, cerrahi, radyoterapi, boş sella sendromu, kafa travması ve subaraknoid kanamalarıdır. Bu nedenler arasında gençlerden farklı olarak özellikle apopleksi yaşlılarda koroner by-pass cerrahisi sırasında, hipertansiyon, iskemik inme ve antikoagülasyona bağlı olarak daha sık gelişebilir.

Klinik bulguların ortaya çıkışı

Hipopituitarizm ani veya yavaş gelişebilir; bir veya birden fazla ya da tüm hormonların eksikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Makroadenoma bağlı gelişen hipopituitarizmde klasik olarak en geç hayatı tehdit eden hormonların etkilendiği (sırasıyla GH, LH-FSH, TSH ve ACTH) düşünülse de diğer etyolojilerde durum farklı olabilir. Klinik olarak hipopituitarizmin ortaya çıkışı genellikle sinsidir ve halsizlik, kilo kaybı veya alımı, genel sağlık bozukluğu, enerji azlığı, iştah azalması, hipotansiyon, çok üşüme gibi nonspesifik belirtileri kapsar. Ancak pubik ve aksiller kılların kaybı gibi adrenal yetmezliğin hızlı geliştiği durumlarda yaşam tehdidi vardır. Klinik belirti ve bulgular alta yatan hormonların eksikliğine ve bu durumların birbiriyle etkileşimine bağlıdır.

Tanı

Yaşlılarda hipopituitarizm tanısında kullanılan testler genç erişkinlerle aynıdır. Bazal hormonlar ve dinamik testler kullanılır. Ancak bazı testlerin yaşlı popülasyon için geçerliliği yoktur ve yaşa özgü referans aralıkları tanımlanmamıştır. Bu durumlarda tanı koyarken genç popülasyon için yapılan öneriler, klinik deneyim ve hipofiz hormon patofizyolojisindeki değişiklikler dikkate alınmalıdır.

Tablo 12.2 Yaşlılarda önerilen hipofiz fonksiyon testleri

Tanı	Altın standart test	Önerilen test
ACTH eksikliği	İnsülin tolerans testi	ACTH stimülasyon testi
TSH eksikliği	Serbest T4, TSH	Serbest T4, TSH
FSH/LH eksikliği	Total testosteron/estradiol, FSH/LH	Total testosteron/estradiol, FSH/LH
GH eksikliği	İnsülin tolerans testi	Glukagon stimülasyon testi
ADH eksikliği	Su kısıtlama testi	Su kısıtlama testi

Tedavi

Amaç alta yatan patolojiyi düzeltmek için etyolojiye spesifik tedavi vermek ve hormon eksikliklerini yerine koyarak mümkün olduğunca fizyolojiyi taklit etmektir. Yaşlılarda hormon eksikliklerini düzeltirken eşlik eden DM, kemik ve kardiyovasküler sistem hastalıklarını kötüleştirme ve malignite riskini artırmamak esastır. Yaşlılarda genç erişkinlere kıyasla hormon replasman ihtiyacı daha azdır.

Hormon Eksikliklerinin Yaşlılara Özgü Klinik Tanı ve Tedavileri

1. ACTH Eksikliği

Yaşlılarda ACTH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 12.3'de özetlenmiştir.

Klinik

Hipoadrenalizm belirti ve bulguları her yaşta nonspesifik, karışık ve sinsidir. Ancak çok ani şokla ortaya çıkıp ölümlle sonuçlanabilir. Belirti ve bulgular yaşlılarda neoplastik hastalıklarla karışabilir. Yaşlılarda normal olan ADH artışı ACTH eksikliğinin etkisiyle daha da abartılı olur. Bu yüzden hiponatremiye daha sık rastlanır.

Tanı

İlk basamak sabah (8.00 - 9.00) bazal kortizol ölçümüdür. Kortizol düzeyi ≥ 18 $\mu\text{g/dL}$ ise HHA aksı sağlam aksine ≤ 3 $\mu\text{g/dL}$ bulunuyorsa adrenal yetmezlik mevcuttur.

- Kortizol düşüklüğü ile birlikte uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyi ACTH rezervinin azaldığını gösterir.
- Sabah kortizol düzeyinin 3-18 $\mu\text{g/dL}$ olduğu durumlarda dinamik test gerekir.
- Altın standart dinamik test insülin tolerans testidir (İTT). Ancak yaşlılarda, nörolojik (konvülsiyonlar) ve kardiyovasküler (aritm, iskem) riskler nedeniyle önerilmemektedir.
- Yaşlılarda, İTT yerine düşük doz (1 μg i.v.) ACTH stimülasyon testi önerilmektedir. Düşük doz ACTH testinin santral hipoadrenalizmde spesifitesi 250 μg i.v. ACTH testine göre daha yüksektir.
- Kronik ACTH eksikliğinde adrenal korteks atrofiye uğrayacağı için ACTH testine yanıt alınmaz. Ancak yeni gelişen ACTH eksikliği (apopleksi gibi) veya parsiyel ACTH eksikliği gibi durumlarda, adrenal bezler henüz yeterince atrofiye uğramadığından ACTH testine normal yanıt alınabilir.
- DHEA ölçümlerinin santral hipoadrenalizm tanısında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Tedavi

ACTH eksikliğinde glukokortikoid replasmanı hayati önem taşır. Klasik olarak hidrokortizon replasmanı sabah (2/3; 20 mg) ve akşam üzeri (1/3; 10 mg) bölünmüş dozlarda önerilir. Ancak son yıllarda özellikle yaşlılarda uzun dönem komplikasyonları önlemek açısından hidrokortizonun daha düşük dozlarda (sabah 10 mg, akşam üzeri 5 mg) verilmesi eğilimi vardır. Yüksek dozda hidrokortizon, kırık riski ve kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda artışa yol açar. Diğer alternatifler; etki süreleri ve mineralokortikoid etkinlikleri farklılık gösteren prednizolon, kortizon ve deksametazondur.

Düurnal ritmi fizyolojik olarak taklit eden glukokortikoid yoktur. Ancak son yıllarda günde tek doz verilen dual salınımlı hidrokortizonun sabah daha fizyolojik kortizol düzeyleri sağladığı bildirilmektedir. Bu ilaç ülkemizde yoktur.

Kritik hastalık dönemlerinde glukokortikoid dozu 2-3 kat artırılmalı, hastalara tanılarının yazıldığı bileklik veya kartlar verilmelidir.

Tedavinin yeterliliğini gösterecek güvenilir test yoktur. Replasman dozları klinik cevap ve iyilik haline göre ayarlanır.

Hipopituitarizmi olan yaşlılarda DHEA replasmanı konusunda yeterli veri yoktur.

Tablo 12.3. Yaşlılarda ACTH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

Belirti ve bulgular	Hayatı tehdit eden adrenal kriz (güçsüzlük, bulantı, ateş, şok) Kilo kaybı Enerjinin azalması Hipotansiyon Hipoglisemi Hiponatremi
Tanı	Sabah kortizolü $\leq 3 \mu\text{g/dL}$ Düşük doz ACTH testi sonrası kortizol $< 18 \mu\text{g/dL}$ (bakınız hipofiz yetmezliği)
Tedavi	Hidrokortizon (15-25 mg/gün) ile replasman
Takip	Klinik değerlendirme (yetersiz/fazla replasman bulguları) 6 ayda bir sabah ve öğleden sonra kortizol ölçümü (son hidrokortizon dozundan 12 saat sonra)

2. TSH Eksikliği

Yaşlılarda TSH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 12.4'de özetlenmiştir.

Klinik

Hipotiroidi sıklığı 60 yaşından sonra artar. Yaşlılarda klinik özellikler sinsidir ve genç erişkinle kıyasla daha sılıktır. Belirti ve bulgular normal yaşlanmayla karışır, kilo alımı nadiren olur. Yaşlılarda anoreksi, kilo kaybı, dezoryantasyon, denge kaybı ve hareketlerde azalma ile seyreder. Artalji ve efüzyonlar gençlere göre daha sıktır. Hipotoni, kas güçsüzlüğü ve CPK yüksekliği polimiyalji romatika ve polimiyozitle karışır. Yaşlılar artan ADH düzeyleri nedeniyle hiponatremiye daha yatkındır, hipotiroidizm de varsa hiponatremi daha da tetiklenir.

Tanı

- Düşük veya normalin alt sınırında serbest T4 (sT4) ile birlikte düşük veya uygunsuz normal TSH düzeyleri tanı koydurucudur.
- TSH düzeyleri normal olsa bile biyoaktivitesi düşüktür. Bu nedenle TSH eksikliğinde en güvenilir tanı yöntemi sT4 düşüklüğüdür.
- Serbest T3 ölçümü; hipofizer uyarı yetersizliğinde de tiroid bezi T3 üretebildiği için yeterince sensitif değildir. Ayrıca kronik veya araya giren hastalıklarda T3 düşeceği için yeterince spesifik değildir. Bu nedenle serbest T3 ölçümü önerilmez.
- TRH stimülasyon testi ise tanı için gerekli değildir.

Tedavi

- L-tiroksin düşük dozlarda başlanır (0.25-0.5 $\mu\text{g/kg}$), doz 3-4 haftada bir yavaş artırılarak tam doza (1.2-1.6 $\mu\text{g/kg}$) çıkarılır.
- Yaşlılarda doz ihtiyacı daha düşüktür. Bu durum metabolik klirensin azalması, kilonun azalması ve diğer komorbid durumlara bağlıdır.
- ACTH eksikliği de varsa yeterli glukokortikoid replasmanı yapıldıktan sonra L-tiroksin başlanmalıdır.
- Takipte erişkinlerde sT4 düzeylerinin normalin üst sınırına yakın tutulması önerilir. Yaşlılar için ayrı özel bir öneri bulunmamakla birlikte fazla dozun kemik kaybı ve atrial fibrilasyon riskini artıracağı akıld tutulmalıdır.

Tablo 12.4. Yaşlılarda TSH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

Belirti ve bulgular	Nöropsikiyatrik bozukluklar Enerjide azalma Kilo değişkenliği Bradikardi ve hipotansiyon Artromiyalji Miyopati ve nöropati Hipotermi ve hiponatremi Ciltte kuruma ve seste kalınlaşma Eklem, plevral, perikardiyal ve peritoneal efüzyon
Tanı	sT4 düşük ve TSH (düşük veya normal) sT3 ve TRH testinin sensitivitesi düşük
Tedavi	L-T4 replasmanı (1.2-1.6 µg/kg), sT4 düzeyine göre
Takip	6 ayda bir sT4 kontrolü

3. Gonadotropin Eksikliği (LH ve FSH)

Yaşlılarda gonadotropin eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 12.5’de özetlenmiştir.

Klinik

Yaşlı erkeklerde santral hipogonadizm hipofiz patolojisiyle ilişkili olmadan da gelişebilir. Yaşlılıkta hipotalamo-hipofiz-testis aksında oluşan ve andropoz adı verilen bu değişiklikler, klinik bulgular varlığında primer ve sekonder hipogonadizm tanısını güçleştirir.

Santral hipogonadizmi olan yaşlı kadınlarda osteoporoz, libido kaybı, vajina ve meme atrofisi menopoz semptomlarından ayırt edilemez.

Tanı

- Erkeklerde total testosteron düşüklüğü ile LH ve FSH düzeylerinin düşük veya normal olması tanı koydurucudur.
- Yaşlılarda SHBG düzeyleri de artar.
- Equilibrium diyaliz yöntemiyle bakılan serbest testosteronun düşük olması da tanıda çok yardımcıdır.
- Yaşlı erkeklerde gonadotropin eksikliği tanısı koymak her zaman kolay değildir. Yaşla birlikte azalan testosteron düzeyleri ve eşlik eden testiküler değişiklikler nedeniyle hipofize negative feedback’in azalması primer ve sekonder hipogonadizm ayırıcı tanısını zorlaştırır.

Bu durumda LHRH testi yapılabilir.

- Bazal LH için kanı alınır ve ardından 100 µg i.v. LHRH verilerek 30 ve 60. Dakikalarda LH düzeyi ölçülür. Primer hipogonadizmde hem bazal LH yüksektir, hem de uyarı sonrası LH abartılı artar. Sekonder hipogonadizmde bazal LH düşüktür ve uyarıya yanıtı künttür.
- Bazı yayınlarda, LHRH testini takiben apopleksiye uğrayan hipofiz adenomulu vakalar bildirilmiştir. Hem bu nedenle, hem de LHRH bulunması zor olduğu için sekonder hipogonadizm düşünülen vakaların hipofiz MR ile değerlendirilmesi uygundur.
- Kadınlarda ise düşük 17-β östradiol düzeyleri ile birlikte FSH ve LH düzeylerinin düşük veya normal olması gonadotropin eksikliği için tanı koydurucudur.

Tedavi

Sadece erkeklerde androjen replasmanı önerilir. Hipopitüitarizmi olan yaşlı erkeklerde seksüel ihtiyaçlar gözardı edildiğinden ve androjen replasmanının yan etkilerinden korkulduğundan replasman alanların sayıları oldukça azdır. Oysa yeterli serum testosteron düzeyi metabolik fonksiyonlar ve birçok organın çalışması için gereklidir. Tedavi prensipleri genç erişkinlerle aynıdır. Ancak prostat hastalıkları bu yaş grubunda daha sık olduğundan testosteron replasmanı üroloji konsültasyonu ve daha sıkı takiple yapılmalıdır.

Yaşlılarda testosteron düzeylerini alt quartilde güvenli bir şekilde tutabildikleri için transdermal ve transmukozal formlar tercih edilmelidir. Ayrıca doz fazlalığında, bu formlarla testosteron düzeylerinin kısa sürede normale dönmesi sağlanabilmektedir. Ülkemizde bu formlar bulunmamaktadır.

Tablo 12.5. Yaşlılarda gonadotropin eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

Belirti ve bulgular	Seksüel disfonksiyon Duygu durum bozuklukları Jinekomasti Kas kitlesinde azalma Egzersiz toleransında azalma (erkek) Enerjinin azalması Mental performansta bozulma Saçlarda ve kıllarda seyrelme Osteoporoz, infertilite ve anemi (kadın ve erkek)
Tanı	Total testosteron düşük (erkek) 17- β östradiol düşük (kadın) FSH ve LH (düşükveya normal) Düşük gonadal steroid hormonlarına rağmen FSH ve LH normal
Tedavi	Sadece erkeklerde: Testosteron replasmanı
Takip	3-6 ayda bir total testosteron ölçümü Parenteral uygulamada, iki enjeksiyonun tam ortasında Jel uygulamada, tedavi başlangıcından en erken 1 hafta sonra ve her hangi bir zamanda

4. Büyüme Hormonu (GH) Eksikliği

Yaşlılarda büyüme hormonu eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 12.6'da özetlenmiştir..

Klinik

Normal yaşlılıkta GH ve IGF-1 aksının aktivitesi azalır. Yaşlılarda GH hormonu eksikliğinde yağ kitlesinde artış, kas kitlesi ve gücünde azalma, halsizlik, kemik kitlesinde azalma ve LDL düzeyinde artış izlenir. Gençlerde GH eksikliğinde osteoporoz belirlenmesine rağmen yaşlılarda bu bulgu belirlenmemesine rağmen düşme ve kırık riskinde artış söz konusudur.

Tanı

- Bilinen hipofiz hastalığı olan bir kişide IGF-1 düzeyi yaşa özgü normal aralığın altında ve 3 veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği var ise GH eksikliğinin testle ortaya çıkarılmasına gerek yoktur. Bunun haricinde, IGF-1 düzeyi düşük olan bir kişi katabolik hastalığı, kontrolsüz diyabeti, karaciğer hastalığı olmadığı ve östrojen tedavisi almadığı sürece uyarı testi ile araştırılmalıdır.

- GH eksikliğinde altın standart dinamik uyarı testi, insülin tolerans testidir (İTT). Ancak yaşlılarda, nörolojik (konvülsiyonlar) ve kardiyovasküler (aritmisi, iskemi) riskler nedeniyle önerilmemektedir. Bunun dışında arjinin+GHRH testi de doğruluk oranı yüksek bir testtir. Ancak ülkemizde GHRH bulunmamaktadır.
- Yaşlılarda GH eksikliği tanısında yukarıdaki testler yerine glukagon stimülasyon testi önerilmektedir. Glukagon 1 mg i.m. verilmesini takiben 90, 120, 150, 180, 210 ve 240. dakikalarda GH ölçülür. Maksimum GH artışı 2 ve 3. saatler arasında olur. GH ≤ 3 $\mu\text{g/L}$ bulunması eksiklik göstergesidir.

Tedavi

- Yaşlılarda GH replasmanı tartışmalı bir konudur ve çok dikkatli yapılmalıdır. Çalışmalarda yaşlılarda replasmanın, kognitif fonksiyonları ve yaşam kalitesini düzelttiği, kolesterol düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak diğer etkileri tartışmalıdır ve yaşlılarda güvenlik verileri yeterli değildir.
- Doz ihtiyacı genç erişkinlerden daha düşüktür. Başlama dozu genç erişkin dozunun yarısı kadardır (0.1 mg). Akşamları s.c. enjeksiyon olarak verilir. Klinik yanıt ve IGF-1 düzeylerine göre 4-6 haftada bir doz titre edilir.
- Hipofiz adenomlarının büyüdüğüne veya yeni adenom geliştiğine dair kanıt olmasa da replasman başlamadan önce mutlaka hipofiz görüntülenmelidir.
- Tedaviye yanıtı değerlendirmek için 3-6 ay beklemek gerekir. Düzenli olarak antropometrik ölçümler, kan basıncı, IGF-1 düzeyi, açlık glukozu, HbA1c, lipid profili ve kemik dansitometrisi ölçülmesi önerilir.
- Yan etkileri; baş ağrısı, artralji, miyalji ve sıvı retansiyonudur. Doz azaltımıyla düzelir.
- Kontrendikasyonları; aktif malignite varlığı, selim intrakraniyal hipertansiyon ve proliferatif diyabetik retinopatidir.

Tablo 12.6. Yaşlılarda büyüme hormonu eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

Belirti ve bulgular	Yağ kitlesinde artış Kas kitlesinde azalma Enerjinin azalması Duygu durum değişiklikleri Depresyon LDL'de artış Osteoporoz, kırık
Tanı	IGF-1 (yaşa göre) Glukagon testi (BH ≤ 3 $\mu\text{g/L}$)
Tedavi	GH başlangıç dozu 0.1 mg/gün s.c. 4-6 haftada bir doz tirasyonu
Takip	Başlangıçta 4-6 haftada bir klinik ve IGF-1 düzeyine göre Daha sonra 3-6 ayda bir

5. ADH Eksikliği

Klinik

Yaşlılarda klasik diabetes insipitus (Dİ) semptomlarına ek olarak susamada ve su tüketiminde azalmaya bağlı ciddi dehidratasyon, hipernatremi, hipertonic ensefalopati, koma ve konvülsiyonlar görülebilir. Beyin volümünde azalma sonucu subaraknoid ve intrakraniyal kanama daha sıktır. Ayrıca yaşlılarda benign prostat hipertrofisi, idrar yolu enfeksiyonu ve uterus prolapsusu gibi durumlarda sık idrara çıkma ve inkontinans olabileceğinden ayırıcı tanı zorlaşır.

Tanı

- Genç erişkinlerle aynıdır.
- Serum glukoz, potasyum, kalsiyum bakılmalı; diabetes mellitus, hiperkalsemi ve hipokalemi dışlanmalıdır.
- 24 saatte idrar miktarının >3L olması Dİ'ü düşündürmelidir. Ayırıcı tanıda primer polidipsi, santral ve nefrojenik Dİ yer alır. Primer polidipside serum sodyumu genellikle düşük, Dİ'de yüksek veya normaldir.
- Altın standart tanı testi su kısıtlama testidir. Ancak yaşlılarda dehidratasyon riski daha yüksek olduğundan bu test çok dikkatli uygulanmalıdır. Ayrıntıları için Diabetes insipidus bölümüne bakınız.

Tedavi

- Tedavi genç erişkinlerle aynıdır. Desmopresin oral, nazal veya parenteral yolla verilebilir.
- Düzenli aralıklara serum sodyum ölçümleri (özellikle doz değişimlerinden sonra) yapılmalıdır.

Yaşlanma ve Hipofiz Tümörleri

Yaşlılıkta tanı alan hipofiz adenomları daha azdır. Ancak sağlık teknolojilerindeki gelişme ve yaşam beklentisinin artması, yaşlı popülasyonda adenom sıklığının artacağına göstergesidir.

Klinik

- Genç erişkinlerde en sık görülen adenomlar prolaktinomalar iken, yaşlılarda tanı konan adenomların %80'den fazlası nonfonksiyonedir. Fonksiyone adenomların ise çoğu GH salgılar, bunu prolaktinomalar izler.
- Adenom dışı lezyonlar ise peri-hipofizer hipotalamik tümörlerdir (kraniyofarenjiyom, meningiom, gliom, metastazlar...).
- Adenomların kliniği değişkendir. Küçük nonfonksiyone adenomlar asemptomatiktir ve tesadüfen tanı konur (insidentaloma)
- Ancak yaşlılarda çoğu hipofiz tümörü yavaş büyür ve makroadenom şeklinde geç prezente olur.
- Yaşlılarda en sık rastlanan semptomlar adenomun basısıyla oluşanlardır. Bunlar görme bozuklukları, baş ağrısı, apopleksi ve hipopituitarizmdir. En sık rastlanan başı bulgusu ise görme alanı defektidir. Yaşlılarda görme şikayetleri katarakt ve maküler dejenerasyon gibi nedenlere bağlandığından çoğu zaman görme bozuklukları atlanır ve adenom tanısı gecikir.
- Daha nadiren apopleksi gelişebilir. Bu durum hipertansiyon gibi komorbiditelerin apopleksi gelişimine katkıda bulunması nedeniyle yaşlılarda daha sıktır.
- Yaşlı hastaların %80-85'inde adenoma eşlik eden ko-morbiditeler ve ciddi sistemik hastalıklar bulunur. Ancak bu durumlar, adenomla ilgili komplikasyon ve mortalite riskini etkilemez.

Tanı

Genç erişkinlerle aynıdır.

Tedavi

- İnsidental nonfonksiyone mikroadenomlar ve başı semptomu yapmayan makroadenomlar takip edilebilir.

- Adenomun cerrahi endikasyonu genç erişkinlerle aynıdır.
- Nonfonksiyone adenomlarda cerrahi için ana endikasyon görme alanı basısıdır. Preoperatif hipopituitarizm çoğunlukla postoperatif dönemde düzelmez, hatta genç erişkinlere göre düzelme oranı daha düşüktür. Bu yüzden hipopituitarizm cerrahi endikasyon değildir.
- Tercih edilen cerrahi yöntem endoskopik veya mikroskopik transsfenoidal cerrahidir.
- Cerrahi komplikasyonları genç erişkinlerle aynıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda transsfenoidal cerrahinin yaşlılarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir.
- Prolaktinomalarda ilk seçenek olarak dopamin agonistleri kullanılabilir. Ancak ortostatik hipotansiyon riski nedeniyle daha dikkatli kullanılmalıdır. Diğer fonksiyone adenomlarda ise ilk seçenek cerrahidir.
- Radyoterapi veya radyocerrahi nüks eden veya persistan tümörlerde tercih edilmelidir.

Yaşlılıkta Hipofizer Fonksiyonları Değerlendirmedeki Güçlükler

Teknik Sorunlar

- Cinsiyete özgü farklılıkların yeterince araştırılmaması
- 80-100 yaş arası sağlıklı yaşlıların azlığı
- Seks-hormonu replasman protokollerinin değişkenliği
- Metodolojik uyumsuzluklar

Ko-morbiditeler

- Kardiyovasküler
- Nörolojik
- Hepatik
- Enfeksiyonlar
- Neoplaziler
- Uyku bozuklukları

Hasta İle İlgili Sorunlar

- Maluliyet
- Zayıflık
- Egzersiz kapasitesinde azalma
- Yetersiz beslenme
- İlaç kullanımı
- Genetik faktörler
- Vücut kompozisyonunda değişiklikler

Kaynaklar

1. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644>.
2. Veldhuis JD. Changes in pituitary function with aging and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:205-215.
3. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, ve ark. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1957-1965.
4. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, ve ark. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126: 256-263.
5. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 169-172.
6. Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, ve ark. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas* 2012; 72: 277-285.
7. Curto L, Trimarchi F. Hypopituitarism in the elderly: a narrative review on clinical management of hypothalamic-pituitary-gonadal, hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1115-1124.
8. Johansson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, ve ark. Improving glucocorticoid replacement therapy using a modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 119-130.
9. Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 131-136.
10. Minniti G, Esposito V, Piccirilli M, ve ark. Diagnosis and management of pituitary tumors in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 723-735.
11. Pereira EA, Plaha P, Chari A, ve ark. Transsphenoidal pituitary surgery in the elderly is safe and effective. *Br J Neurosurg* 2014; 28: 616-621.

