

2013

ENDOKRİN VAKALAR

Tiroid Lenfoması

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Androjen Salgılayan Sürrenal Adenom

Von Hippel Lindau Hastalığı

Diabetes Insipidus

Paratiroid Karsinomu

Editör

Prof. Dr. Dilek Yavuz



ISBN: 978-605-63575-3-4

ENDOKRİN VAKALAR 2013

Editör
Prof. Dr. Dilek Yavuz



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12
Kızılay 06420, Ankara, Türkiye
Tel: (0312) 4252072
Fax: (0312) 4252098
E-posta: <http://www.temd.org.tr>

Tasarım - Baskı - Cilt: Yelken Basım Yayın Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
www.yelkenbasim.com.tr

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Bu materyal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayınlanmış ve dağıtılmıştır.
Materyalin tamamı veya bir kısmı izinsiz çoğaltılamaz veya ticari amaçla kullanılamaz.

Mart 2013 - İstanbul

ISBN: 978-605-63575-3-4



Önsöz

Bu yayın Marmara Bölgesi Endokrinologlarının 2012 yılı içinde yapmış oldukları toplantılarda sundukları vakaları içermektedir.

İnteraktif formatta düzenlenen toplantılar 4 yıldır düzenli olarak devam etmekte olup katılımcıların desteği ile geleneksel bir hal almıştır. Toplantılarda sunulan vakalar çerçevesinde oluşan bilimsel tartışma ortamı ve ortaya konulan klinik tecrübeler meslektaşlarımızın eğitimine olumlu katkıda bulunmaktadır. Toplantıların artan bir katılımı ile devamını dilerken ortaya çıkan bu ürünün meslektaşlarımızın çalışmalarında faydalı olmasını temenni ediyorum.

Prof. Dr. Sadi Gündoğdu

*Türkiye Endokrinoloji ve
Metabolizma Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı*



Sunarken

Marmara Endokrin grubunun 2012 yılı içinde gerçekleştirdikleri toplantılarda sunulan vakalar bu kitapta toplanmıştır.

Toplantılarda sunulan endokrin vakalar ile ilgili klinik yaklaşımlar ve tecrübelerin paylaşımı bir yandan zor vakaların çözümünü kolaylaştırırken diğer yandan bilginin pekişip gelişmesine olanak sağlanmaktadır.

Kanımlca bu toplantıların en başlıca kazancı duayen hocalarımızın deneyimlerinden faydalanma şansını bulmuş olmamızdır.

Toplantıların uzun yıllar aynı heyecanla devam etmesini dilerken gerçekleşmesinde emeği geçen sayın hocalarıma, organizasyon ekibi ve tüm katılımcılara teşekkürü borç bilirim.

Saygılarımla

Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz

Marmara Üniversitesi Tıp fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD



Prof. Dr. Faruk Alagöl

Prof. Dr. Berrin Çetinarslan

Prof. Dr. Sadi Gündoğdu

Prof. Dr. Sema Akalın

içindekiler

1 Tiroid Lenfoması

4 ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

8 Androjen Salgılayan Sürrenal Adenomu

12 Tip 1 Diyabetli Bir Olguda Glukoz 6-Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) Eksikliği ile İndüklenen Hemoliz

14 Multiple Frajilite Kırıkları

16 Epileptik Atak İle Prezente Olan Bir Hipoglisemi Vakası

19 Nefrojenik Diabetes İnsipidus ile Komplike Lityumla İlişkili Primer Hiperparatiroidizm

23 Tip 2 Diyabet ve Düşük LDL



25 Bilateral Adrenal Adenokarsinomlu Olguda Adrenalektomi Sonrası “Mitotan Tedavisi”

28 Hipofizde Adenom ve Nöroendokrin Tümör

35 Paratiroid Karsinomu

39 Von Hippel Lindau Hastalığı

43 Leyding Hücreli Tümör

47 Otoimmün Tiroid Hastalığı ve Tiroid Hormon Direnci Sendromu Birlikteliği

49 Konjenital Adrenal Hiperplazi

52 Vitamin D Eksikliği Tanı ve Tedavisi



Kısaltmalar

ACTH: adreno kortikotropik hormon	KB: kan basıncı
ALP: alkalen fosfataz	KBB: kulak-burun-boğaz
Anti GAD: glutamikasit dekarboksilaz antikorları	KMD: kemik mineral dansitesi
Anti Tg: antitiroglobulin ankor	KTA: kalp tepe atımı
Anti TPO: antitiroid peroksidaz antikor	LAM: lenfadenomegali
ASA: asetilsalisilik asit	LH: Luteinizan hormon
BÇ: bel çevresi	MEN: multipl endokrin neoplazi
BMI: body mass indeks	MR: magnetik rezonans
BT: bilgisayarlı tomografi	NET: nöronedokrin tümör
Ca: kalsiyum	NSR: normal sinüs ritmi
CEA: karsinoembriyogenik antijen	P: fosfor
CRH: kortikotrop releasing hormon	PHP: primer hiperparatiroidi
CRP: C reaktif protein	Plazma RA: plazma renin aktivitesi
DHEA – SO₄: dihidroepiandrosteron sülfat	PLT: trombosit
DI: diabetes insipidus	PMN: polimorfonükleer hücre
Dxm: Deksetazon	PRL: prolaktin
EKG: elektrokardiogram	PTH: parathormon
EKO: ekokardiografi	PTU: propiltiourasil
FM: fizik muayene	T3R-β: tiroid hormon reseptörü-β
FSH: folikül stimulan hormon	T: testosteron
FT₄: free T ₄	Tm: tümör
GIS: gastrointestinal sistem	TRAB: tiroid reseptör antibody
GnRH: Gonadotropin releasing hormon	TRH: thyrotropin releasing hormon
HLA: Human leukocyte antigen,	TT₄: total T ₄
HT: hipertansiyon	USG: ultrasonografi
ICA: Adacık hücre antikor	VHLD: Von Hippel Lindau Hastalığı
IGF-1: İnsulin like growth factor	VKI: vücut kitle indeksi
IPSS: infrapetrosal sinüs örnekleme	VMA: vanilmandelik asit

Tiroid Lenfoması



Doç. Dr. Dilek Yazıcı
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

38 yaşında, kadın

Hastanın ilk kez Nisan 2011’de fark ettiği boynunun sağ tarafında şişlik şikayeti mevcuttur. Eşlik eden ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü, boyunda ağrı, çarpıntı, titreme, terleme veya kilo kaybı gibi yakınmalar yoktur. Baş-boyuna radyoterapi alma öyküsü bulunmamaktadır. Aile öyküsünde tiroid hastalığı mevcut değildir.

Tiroid USG: (21 Haziran 2011) Tiroid parankimi heterojen olup, tirodit ile uyumlu; istmusa sağ loba uzanım gösteren yaklaşık 26x16x29mmlik heterojen, hipoekoik alan tespit edilmiş ve nodül-psödonodül ayırımı yapılamadığı belirtilmiştir.

TİİAB (Temmuz 2011): benin sitolojik bulgular; tiroisitler ve lenfoid hücreler

Biyokimya: TSH:3.47mU/L’ken bir ay sonra 5.74mU/L ; serbest T3 ve T4 düzeyleri normal aralıkta ve antitiroglobulin antikor 806.7 IU/mL (normali <115 IU/mL)

Tiroid USG (tekrar): Sağ lob istmus bileşkesinde anterior gland dışına egzofitik uzanım gösteren 16x12mmlik hipoekoik solid nodül, sağ lob alt pol medyalinde 22x12mmlik, iyi sınırlı, düzgün konturlu belirgin hipoekoik solid nodül ve yine sağ lobda 26x17 ve 23x12mmlik ve sağ lob-istmus bileşkesinde 17x11mmlik kontur demarkasyonu net olmayan içinde ekojen bant formasyonları izlenen hipoekoik nodüller (fokal tirodit alanları?) tanımlanmıştır. Sol lobda nodül yoktur.

TİİAB (Eylül 2011) sağ lobdaki hipoaktif nodülden alınan aspirat için bir kısmı dejenere lenfoid hücreler

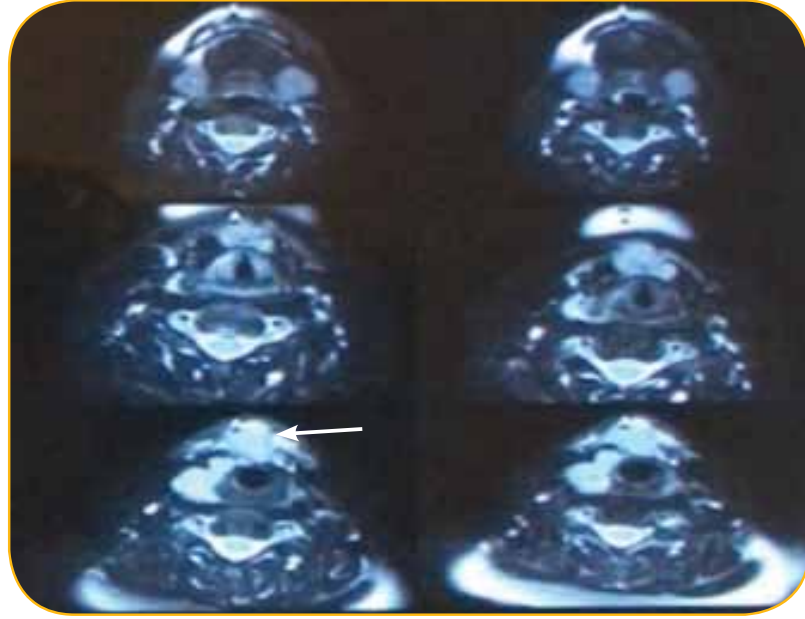
içeren materyal; lenfositik tiroiditi destekleyebilir

Biyopsiden birkaç gün sonra hastanın boynunda orta hatta bir şişlik meydana gelmiştir. İlk etapta yumuşak kıvamlıyken gün geçtikçe sertleşmektedir. (Şekil 1a, 1b)



Şekil 1: boyunda hızlı gelişen şişlik

Boyun MR: sağ tiroid bezini dolduran ve genişleten, orta ve üst polde lokalize konturu lobülasyon gösteren ve sınırları birbirinden net olarak ayırt edilemeyen multiple nodül formasyonu belirtilmiştir. *İstmus düzeyinde başlayarak anteroseptal alanda vokal kord düzeyine dek uzanımı izlenen* lobüle konturlu tiroid nodülleri ile aynı sinyal özelliklerine sahip, anteriorda hyoid kemiği aşarak cilt altına uzanan kitlesel lezyon tanımlanmıştır. Bu kitle görünüm itibarıyla tiroid parankim kaynaklı nodül formasyonu olarak değerlendirilmiştir. Çevre yağlı planlar korunmuştur ve invazyon yoktur. Lezyonun tiroglossal kanal yerleşimli remnant tiroid dokusundan kaynaklanan nodüllere ait olabileceği ifade edilmiştir. Lenfadenopati yoktur.



Şekil 2: Boyun MR görüntüsü

Yeni kitle biyopsisi: Lenfoid seri hücreleri ve histiyositik hücreler. NOT: tiroid folikül hücreleri ve Hurtle hücreleri izlenmemiştir.

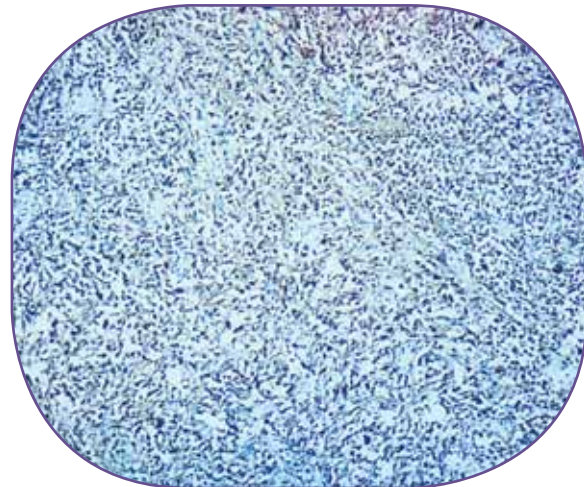
Kitle Eksizyon Notu: Boyun orta hatta üzeri hiperemik, hyoid kemik hizasından tiroid bezine uzanan 14x10cmlik kitle izlendi. Kitlenin çevre dokulara yapışık olduğu görüldü. Kitle inferiorda tiroid üzerinden diseke edilerek hyoid kemik hizasına kadar takip edilerek diseke edildi. Her iki tiroid lobunda aynı karakterde kitle izlendi.

Hızlı büyüyen tiroid kitlesi ayırıcı tanısı:

- Nodül içine kanama
- Riedel tiroiditi
- Tiroid kisti
- Abse
- Anaplastik tiroid karsinomu
- Tiroid lenfoması

Patoloji: Yağ ve kas dokusu içine yaygın olarak infiltrasyon gösteren orta, yer yer daha iri boyutta hücrelerden oluşan lenfoid hiperplazi; bazı hücrelerde belli-belirsiz foliküler patern Sonuç: **Yüksek grade'li B hücreli lenfoma**

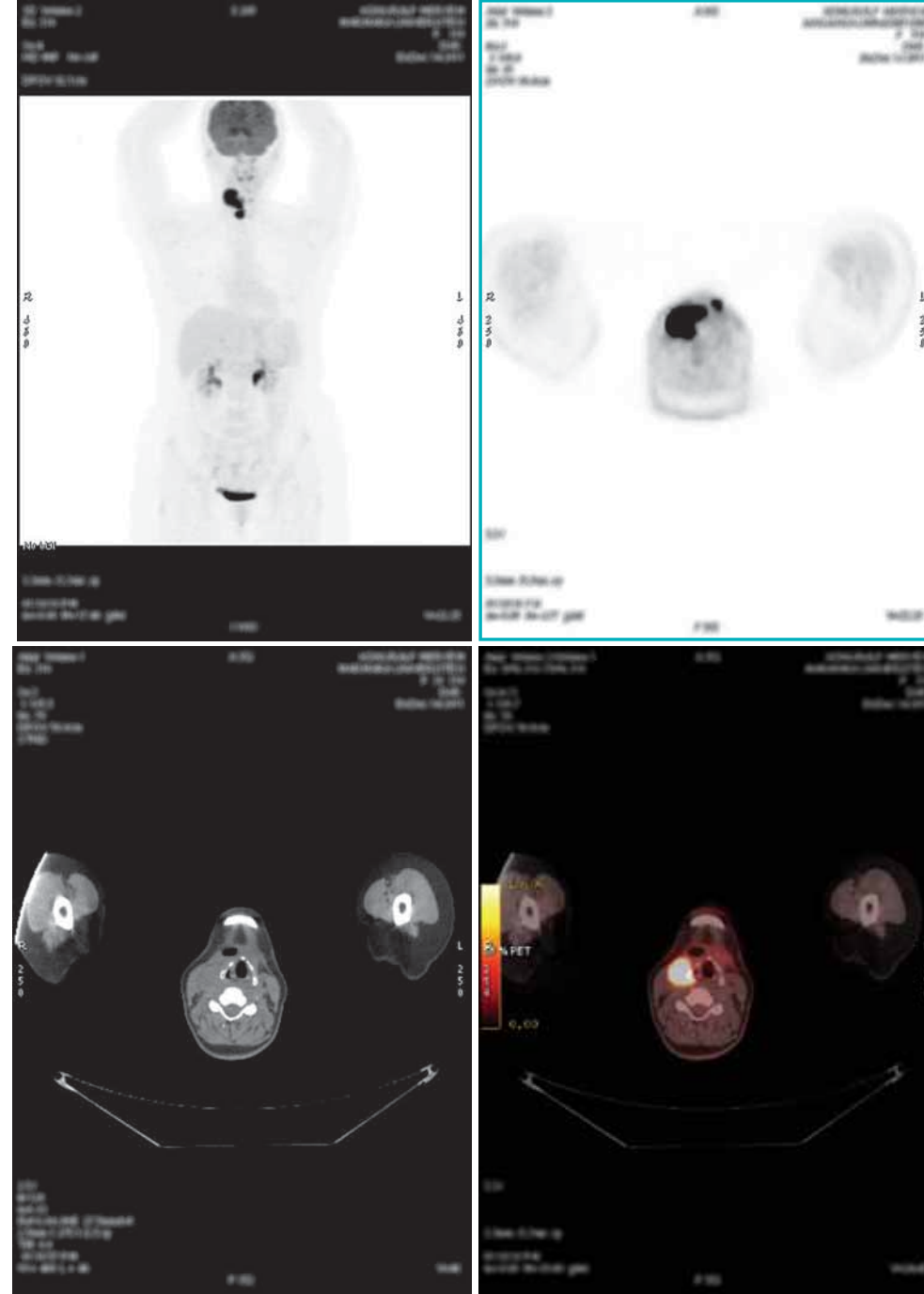
İmmunhistokimya incelemesinde CD20 +; Bcl6 +; Bcl2 +; Pax5 +; CD5 -; CD3 -; SiklinD1 - olarak tespit edildi.



Şekil 3: tiroid dokusu Bcl6 boyaması (pozitif hücreler kahverengi izlenmektedir)

PET-CT'de Tiroid glandı sağ lobu lojunu dolduran, orta hattın sağında üst servikal bölgeye ulaşan, hyoid kemik anteriorunda cilde doğru uzanım gösteren, malin karakterde çok yoğun hipemetabolik, lobüle

konturlu kitle lezyon ve/veya sınırları birbirinden net ayırt edilemeyen multiple lenf nodları. Sol servikal seviye VI'de malin karakterde orta-yoğun düzeyde hipermetabolik lenf nodları.



Klinik Seyir:

Hastaya lenfomaya yönelik olarak toplam 6 kür R-CHOP tedavisi verildi. Yapılan kontrol PET incelemesinde tutulum gözlenmedi.

Kaynaklar:

1. Sakorafas GH, Kokkoris P, Farley D. Primary thyroid lymphoma. Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surgical Oncology* 2010;19:e124-e129.
2. Morgen EK, Geddie W, Boerner S, Bailey D, Santos GC. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: a retrospective study of nine cases and review of published series. *J Clin Pathol*;63:129-133.

Tiroid lenfoması
Tüm non-Hodgkin lenfomaların %2.5'u ve tiroid malinitelerinin <%2'sini oluşturur.

B-hücre kökenlidir ve çoğunlukla Hashimoto tiroiditi zemininde MALT lenfoma olarak görülür. Diffüz büyük hücreli lenfomalar genelde MALT transformasyonu sonucunda gelişir. Tedavi histolojik tipine, yaygınlığına ve prognostik faktörlere bağlı olarak değişir.

Sağkalım: MALT lenfomalar için yavaş bir süreç ve daha iyi prognoz (%75-100 gibi sürvi) mevcutken diffüz büyük B hücreli lenfomalar daha agresif seyreder.

ACTH Bağımsız Cushing Sendromu

Uzm. Dr. Alev Selek
Prof. Dr. İlhan Tarkun, Prof. Dr. Zeynep Cantürk,
Prof. Dr. Berrin Çetinarslan
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD



45 yaşında, erkek

10 aydır yan ağrısı ve aşırı terleme şikayeti mevcut olan hasta son bir yılda 20 kg almış. Yüzde kızarıklık, sinirlilik ve özellikle vücut üst yarısında aşırı terleme tarifliyor.

Bir yıldır HT tanısı mevcut ve sekonder HT nedeniyle yapılan batın USG de sürrenal adenomu tespit edilip tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: 1,5 yıl önce HT (Ramipril 10 mg ile regüle)

3 ay önce Tip 2 DM (Metformin 2 gr/g düzensiz kullanmış, bir aydır kullanmıyor)

Nazal kemik op. (1996)

Soygeçmiş: Anne HT,DM,KAH (ex)

Dede KOAH (ex)

Sigara ve alkol kullanımı yok.

FİZİK MUAYENE

KB: 130/80 mmHg N:80/d, ritmik

VKİ: 40 kg/m²,

BÇ: 128 cm

Pletore, aydede yüzü ve supraklaviküler dolgunluğu mevcut.

Diğer sistem muayeneleri doğal

LABORATUVAR

Hemogram: Normal

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri: Normal

Serum elektrolitleri: Normal

Tablo 1: bazal serum hormon değerleri

	Sonuç
HbA1c (%)	6,9
TSH (mIU/L)	1,4
sT4 (ng/dL)	0,95
GH (ng/mL)	0,3
IGF-1 (ng/mL)	118
ACTH (pg/mL)	6.1
KORTİZOL (µg/dL)	16.2
FSH (mIU/L)	16
LH (mIU/L)	10.3
T.TEST (ng/dL)	325
17-OH PROGEST. (ng/mL)	0.48
DHEA-S (µg/dL)	27

Sürrenal adenoma tespit edilen hastanın dinamik fonksiyon tarama testleri planlandı.

Hipokalemisi ve kontrolsüz hipertansiyonu olmayan hastanın Ramipril tedavisi kesilip Doksazosin 16 mg/gün başladı. 15 gün sonra bakılan;

Plazma Aldosteron düzeyi: 3,5 ng/dL

Plazma Renin Aktivitesi: 2.8 ng/mL/saat

ARR: 1.25 olarak saptandı ve primer hiperaldosteronizm tanısından uzaklaşıldı.

Feokromasitoma için tipik atak tariflemeyen hastanın; 24 saatlik idrar analizinde;

Metanefrin: 24,5 µg/24 saat (39-394)

Normetanefrin: 45.7 µg/24 saat (92-778)

olarak saptandı ve feokromasitoma tanısından uzaklaşıldı.

Fizik muayenesinde cushing ile uyumlu olabilecek bulguları olan hastanın ACTH/kortizol aksı değerlendirildi;

Diurnal ritim: Sabah kortizolü: 16 µg/dL, Gece yansı kortizolü:16 µg/dL

1 mg DST: Kortizol: 10.3 µg/dL

2 mg DST: Kortizol: 11,7 µg/dL

24 saatlik idrar serbest kortizolü: 273 µg/gün (36-137)

olarak saptandı ve CUSHING SENDROMU tanısı konuldu. Lokalizasyon belirlemek için bakılan,

ACTH: 6-8 pg/ml

8 mg DST: Kortizol: 15,5 µg/dL (<% 50 baskılanma) bulundu ve hastada bilateral sürrenal hiperplazi olması ile ACTH düzeylerinin kısmen baskılı olması nedeni ile ayırıcı tanı için hipofiz MR görüntülemesi planlandı ve normal bulundu.

ACTH BAĞIMSIZ CUSHING SENDROMU düşünülen hastanın sürrenal MR görüntülemesi yapıldı.

Sürrenal MR: Solda 3 cm ve sağda 1 cm kalınlığa ulaşan bilateral nodüler hiperplazi

ACTH BAĞIMSIZ MAKRONODÜLER HİPERPLAZİ tanısı konuldu ve aberran adrenal hormon reseptörü tarama testleri planlandı ve bu amaçla A. Lacroix tarafından tanımlanan protokol uygulandı.

Postür yanıtı pozitif saptandı;

ACTH <5 pg/ml iken kortizol düzeyinde postür değişimi ile bazal değerine göre %98 artış saptandı.

Diğer reseptör testlerinin hepsinde kortizol artışı <%25 olarak saptandı ve negatif olarak yorumlandı. Postür yanıtı pozitif saptanan olgularda üç olası reseptör ekspresyonu olabilir;

- Beta reseptör
- Anjiotensin reseptörü
- Vasopresin reseptörü

Tarama testleri sırasında vasopresin testi cevabı negatif olduğundan diğer iki reseptör için tarama testleri planlandı.



Adrenal Cushing sendromunda aberran adrenal hormon tarama protokolü

Bu protokolde uygulanan testler ve hedeflediği reseptörler şunlardır:

Postür (vazopresin, beta ve AT reseptörü için)
Karşım öğün (GIP reseptörü için)
GnRH (LH reseptörü için)
TRH (TSH ve prolaktin reseptörü için)
Glukagon
Desmopresin (vazopresin reseptörü için)
Metoklopramid (serotonin reseptörü için)

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

> %50 artış: Yanıt pozitif

% 25- %49 artış: Parsiyel yanıt

< %25 artış: Yanıt negatif

Zaman (dakika)	1. gün	2. gün	3. gün
-60	Aç ve yatarak	Aç ve yatarak	Aç ve yatarak
-15	*	*	*
0	Dik pozisyonda*	GnRH 100 microgram IV*	Glukagon 1 mg IV*
+30	Dik pozisyonda*	*	*
+60	Dik pozisyonda*	*	*
+90	Dik pozisyonda*	*	*
+120	Dik pozisyonda*	*	*
+150	Yatarak*	öğün	
+180	Mixed meal*		Vasopressin
+210	*		*
+240	*		*
+270	*	*	*
+300	*	TRH 200 microgram IV*	*
+330		*	
+360	ACTH 1-24 250 microgram IV*	*	Metoklopramid 10 mg oral*
+390	*	*	*
+420	*	*	*
+450	*		*
+480	*		*

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

Beta reseptör ekspresyon tespiti için:

- Isoproterenol ülkemizde yok bu nedenle diğer bir beta mimetik bir ajan olan Salmeterol 5mg nebülizatör ile uygulandı. Kortizol düzeyinde bazal değerine göre %55 artış saptandı (ACTH<5 pg/ml).
>%50 ARTIŞ, TEST POZİTİF

- Hastaya beta reseptörlerini uyarmak için maksimal kalp hızının %100'üne ulaşana kadar efor testi uygulandı ve sonrasında ACTH ve kortizol yanıtı değerlendirildi. Kortizol düzeyinde bazal değerine göre %56 artış saptandı (ACTH<5 pg/ml).
>%50 ARTIŞ, TEST POZİTİF

- Hastanın plazma glukozu 39 mg/dL'ye düştüğünde ve sonrasında 15 dk aralıklar ile kortizol ve ACTH yanıtı değerlendirildi. (insülin hipoglisemi testi)
- Pik kortizol değerinde bazal değerine göre %100 artış saptandı, ACTH değeri maksimum 15 pg/ml olarak saptandı.
>%50 ARTIŞ, TEST POZİTİF

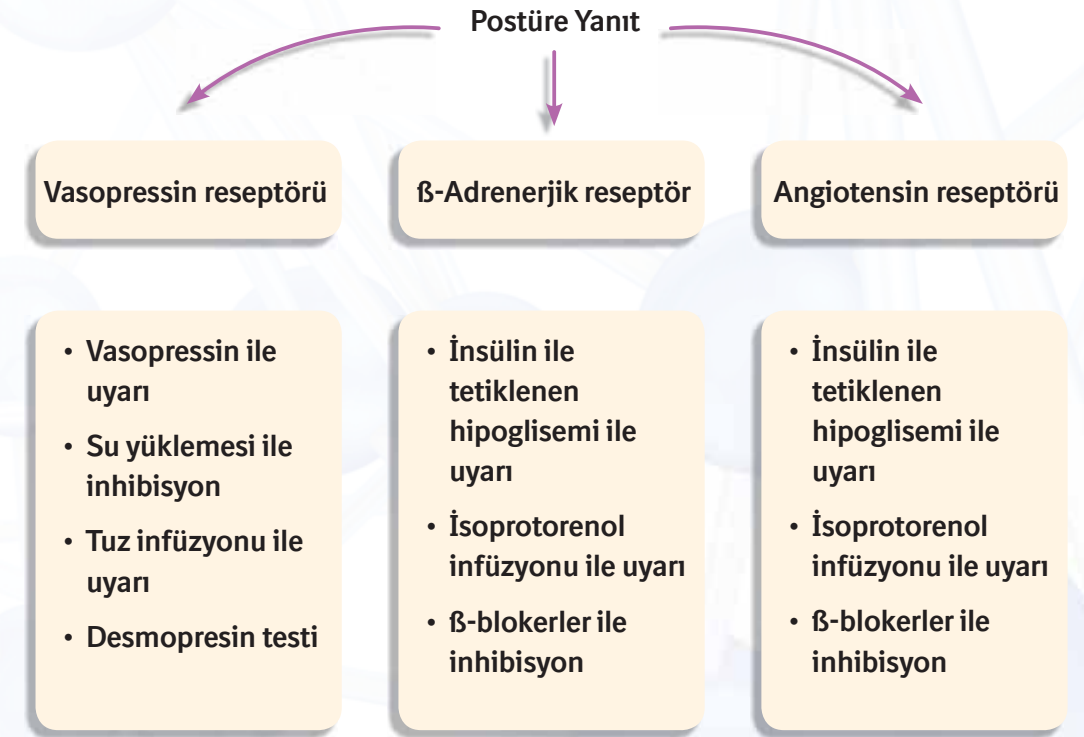
Hastaya 72 saat süre ile 120 mg/gün dozunda propranolol verildi. Postür yanıt testi tekrarlandı. Kortizol seviyelerinde artış saptanmadı.

Beta reseptör blokajı ile kortizol artışı engellendi!!!

Anjiyotensin reseptör ekspresyon tespiti için:

- Anjiyotensin ülkemizde yok. Hastaya 72 saat süre ile 32 mg/gün dozunda Kandesartan verildi. Postür yanıt testi tekrarlandı ve pik kortizol değerinde bazal değere göre % 28 artış saptandı ve parsiyel yanıt olarak yorumlandı.

Hastaya "Aberran beta reseptörüne bağlı ACTH bağımsız makronodüler hiperplazi nedenli cushing sendromu" tanısı konulmuş oldu.



Tedavi planı

Aberran reseptör ekspresyonu tanımlanan ve kliniği çok şiddetli olmayan hastaların bilateral adrenalectomi yerine medikal olarak tedavi edilebileceğini düşünerek hastamıza nonselektif bir beta bloker olan PROPRANOLOL tedavisi başlandı, doz titre edilerek 200 mg/gün dozuna çıkıldı.

Takip planı

3 ay sonra 24 saatlik idrar serbest kortizolü ile takip edilecek.
Yanıt alınamaz ise tedaviye Kandesartan eklenecek.
Eğer remisyon sağlanamaz ise nodülü daha büyük olan sol adrenalectomi planlanacak.

Aberran adrenal hormon reseptörü tespit edilen hastalarda medikal tedavi seçenekleri

Aberran reseptör	Medikal tedavi seçenekleri
GIP reseptörü	Okreotid, GIPR agonisti
Vazopresin reseptörü	Vazopresin reseptör agonisti
Beta-adrenerjik reseptör	Beta-blokerler
LH/hCG reseptörü	Uzun etkili GnRH agonisti
5-HT4 reseptörü	5-HT4 reseptör agonisti
AT-1 reseptörü	AT-1 reseptör agonisti

Adrenal aberran reseptörün spesifik blokajının yapılamadığı durumlarda; steroid hormon üretiminde orta düzeyde artış varsa tek taraflı adrenalectomi önerilirken çok yüksek miktarda steroid hormon üretimi olan hastalarda bilateral adrenalectomi önerilmektedir.

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

Androjen Salgılayan Sürrenal Adenomu

Uzm. Dr. Eren Gürkan
Prof. Dr. İlhan Tarkun, Prof. Dr. Zeynep Cantürk,
Prof. Dr. Berrin Çetinarslan
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.



30 yaşında, kadın

Şikayeti: Adet düzensizliği, kıllanma artışı, kilo alma

Öyküsü: İlk adetini 12 yaşında olmuş. 1 yıl öncesine kadar adetleri düzenli seyretmiş. Son bir yılda, 2-3 ayda bir kez adet olmaya başlamış. Yüz ve çene bölgesinde başlayan kıllanması giderek vücudunun diğer bölgelerine yayılmış. Şikayetleri başladıktan sonra toplamda 7-8 kg almış. Kadın doğum uzmanına muayene olmuş. PKOS tanısı konularak 6 aylık oral kontraseptif tedavisi önerilmiş. Fakat kilo alması ve kıllanmadaki artışı sürmüştü. Tedaviden yarar görmemesi üzerine, ileri tetkik ve tedavi amacıyla endokrinoloji polikliniğimize sevk edilmişti.

Özgeçmiş: Anal fissür operasyonu

Soygeçmiş: Ablada multinodüler guatr, babada hipertansiyon ve koroner arter hastalığı

İlaç ve alışkanlıklar: 6 ay süreyle oral kontraseptif kullanmış. 2 aydır hiçbir ilaç kullanmıyor.

Sigara: Kullanmıyor. **Alkol:** Sosyal içici

FİZİK MUAYENE:

Ateş: 37°C, nabız: 80 A/dk/R, solunum: 20/dk/ düzenli. **Boy:**160 cm, **Ağırlık:**69 kg, **BKİ:** 27 kg/m², **Kan basıncı:** Sağ kol: 120/80mm Hg

Baş-boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Yüzde akne mevcut. **Aydede görünümü:** (-), **pletore:** (-), **ağız, diş ve diş etleri:** Normal,

Tiroid non-palpabl. Boyunda LAP: (-)

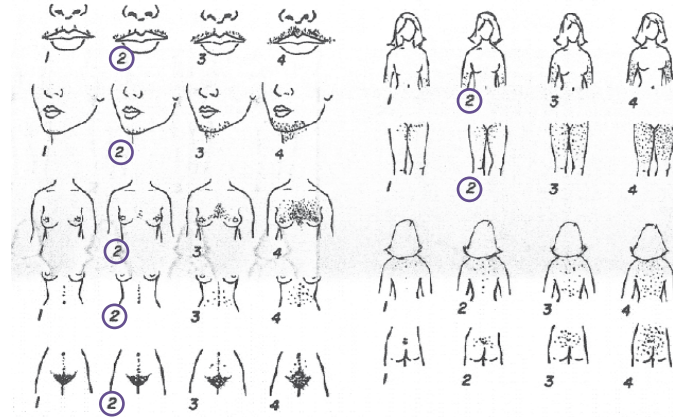
Karın: Normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Yüzeyel ve derin palpasyonda özellik yok.

Organomegali: (-), **kitle:** (-), **Traube:** Açık.

Ürogenital S.: Doğal (feminen kıllanma mevcut)

Meme: Doğal. **Provokasyonla galaktore:** (-)

Cilt : Ekimoz: (-), turgor ve tonus doğal. **Cilt kalınlığında azalma:** (-), **mor stria:** (-), **a.nigrikans:** (-) Belirgin hirsutizmi mevcuttu. Skorlaması resim 1'de görüldüğü gibi 14 puan.



Şekil 1. Ferriman Gall wey skorlu: 14

Tablo 1: kanda hormon ölçümleri

HORMONLAR		
ACTH (pg /ml)	10,6	0-45
Kortizol (µg/dl)	10,02	6.2-19,4
FSH (mU/ml)	5,8	3.5-12,5
LH (mU/ml)	14,3	2.4-12,6
Östradiol (pg / ml)	57,29	18-147
SHBG (nmol/L)	19,4	18-114
Prolaktin (ng/ml)	12,16	4,8-23
T. Testosteron (ng/dl)	165,4	63-120
DHEAS (µg/dl)	941	80-560
17-OH proges. (µg/L)	0,34	<2
1,4 Δ and. (ng/dl)	8,62	0.75-3,1
S.Testosteron (pg/ml)	24,49	0-4,1
FT3 (pg/ml)	3,55	1.57-4,7
FT4 (ng/dl)	1,15	0.93-1,7
TSH (µIU/dl)	0,65	0,27-4,2
İnsülin (µU/ml)	11,3	

Rutin biyokimyası:

Glukoz	BUN	Kreatinin	Ca	Na	K	Cl	P	ALT	AST
84	13,50	0,70	9,60	138	4,20	104	3,50	19	18

ALP	GGT	T.Protein	Albumin	Globulin	LDH	T. Bilirubin	Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL	Ürik Asit
84	13,50	0,70	9,60	138	4,20	104	3,50	19	18	88,2	4,4

Tam kan sayımı: Normal

Pelvik USG: Endometriyum kalınlığı normal, uterus normal boyutta, overler normal büyüklükte ve görünümde.

Klinik izlem: Belirgin hirsutizmi, yüzde akneleri olan hastamızın son bir yılda başlayan oligomenoreisi mevcuttu. Hirsutizm ayırıcı tanısı için laboratuvar tetkiklerinde; total testosteronu > 150 ng/dl, DHEAS >700 mcg/dl (tablo 1) olması nedeniyle over veya sürrenalde androjen salgılayan tümör

olasılığı mevcuttu. Bu tip tümörlerin virilizan etki gösterebilmesi nedeniyle bu bulgular gözden geçirildi. Ses değişikliği, kas hipertrofisi, meme atrofi, klitoris hipertrofisi vb. virilizan bulgusu yoktu. Hastamızda over ve sürrenal tümörü ayırıcı tanısı için 2 gün 2mg deksametazonla baskılama testi uygulandı. (Tablo 2.)

Tablo 2: deksametazon baskılama testi öncesi ve sonrası androjen hormonlar ve kortizol ölçümleri

Hormonlar	Test öncesi	Test sonrası
T. Testosteron (ng/dl)	157.1	154
DHEAS (mcg/dl)	>1000	>1000
s.Testosteron (pg/ml)	24.49	28.42
Kortizol (mcg/dl)	14,2	1,33

Daha önce pelvik ultrasonografi ile overlerinin normal olduğunu bildiğimiz hastaya önce sürrenalde yönelik kontrastlı BT çekildi. Sonuç: Sağ sürrenalde 41 mm çapında nodüler hipodens solid kitle. Bu solid kitlenin adenom veya adrenokortikal karsinom ayırıcı tanısı için kontrastlı sürrenal MR istendi.

Sürrenal MR: Sağ sürrenalde yağdan fakir adenom ile uyumlu kitle lezyon. Çapı; 4 cm, düzgün konturlu, homojen iç yapıda. (Şekil 1)

Adrenal baskılama testi:

Bu test hiperandrojenizmin kaynağının over veya adrenal olduğunu belirlemek için yapılmaktadır.

2, 4, 6 günlük uygulamaları vardır. En yaygın kullanımı iki günlüktür. Bu test sırasında;

1. gün: Sabah 08. ve 09. saatleri arasında 20 dk. ara ile 3 kan örneği alınarak, havuz oluşturulup, başlangıç testosteron, kortizol, DHEAS değerleri edinilir.

Öğle, akşam ve gece vakti, 0,5 mg. deksametazon tb. verilir.

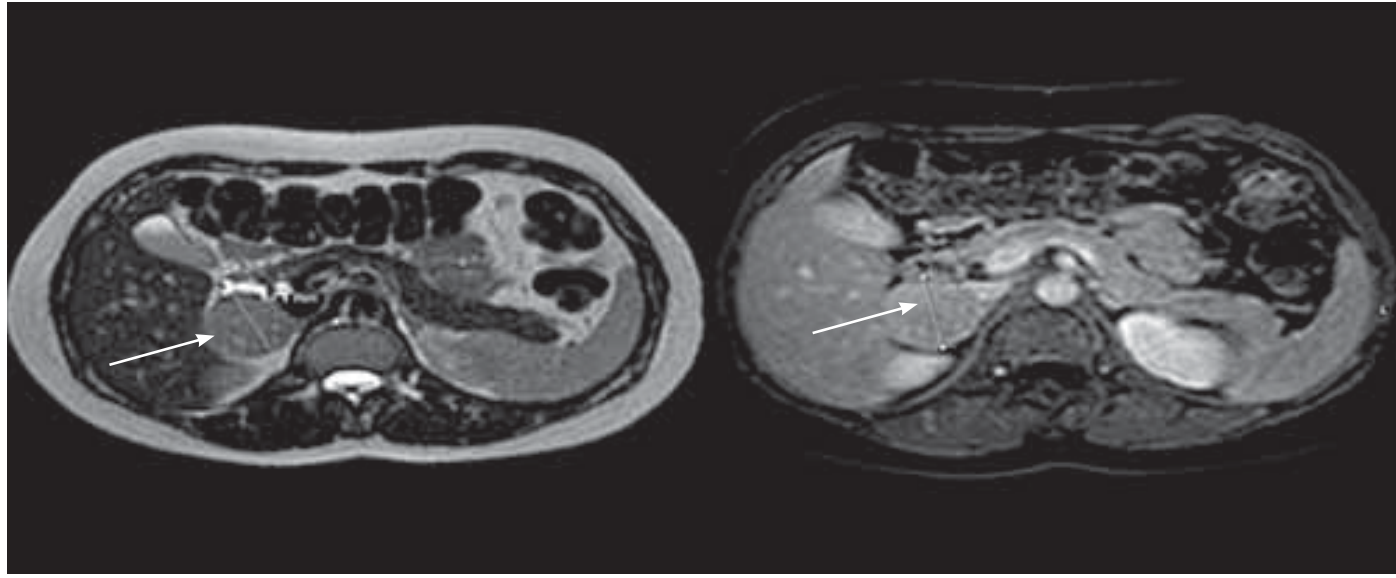
2. gün: Kahvaltı, öğle, akşam, yatarken 0,5 mg deksametazon tablet verilir.

3. gün: Kahvaltıda 1 tablet verilir.

Son tabletin alımını müteakiben 20. dk arayla kan örnekleri alınır. Bu örneklerden oluşturulan havuzda yine kortizol, DHEAS, testosteron bakılır.

Yorumlanması:

1. Testosteron düzeyi % 40'dan fazla baskılanırsa ve DHEAS % 60'dan fazla baskılanırsa, büyük ihtimalle kaynak adrenallerdir.
2. Testosteron baskılanmadıysa fakat kortizol ve DHEAS baskılandıysa kaynak overlerdir.
3. Testosteron baskıl anması %40'dan az ise overler ve adrenaller testosteron yüksekliğinden birlikte sorumludur.
4. Eğer androjenlerle birlikte kortizol baskılanmıyorsa; adrenal hipersekresyon (Cushing sendromu veya adrenokortikal kanser gibi) veya ilacın hasta tarafından alınmadığı düşünülmelidir (3).



Şekil 1: Batın MRI kesitleri. Sağ sürrenalde yağdan fakir adenom ile uyumlu kitle lezyon. Çapı; 4 cm, düzgün konturlu, homojen iç yapıda.

MR sonuçları sonrasında adenom için fonksiyon taramaları yapıldı. 24 saatlik idrarda metanefrin: 30,55 mcg/gün ile normal(N), 24 saatlik idrarda normetanefrin: 137,47 mcg/gün ile normal (N), Aldosteron: 14,8 ng/dl (N), PRA: 1,5 ng/ml/s (N) . Tüm sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; sağ sürrenalde androjen salgılayan adenom ön planda düşünülerek sağ sürrenalektomi kararı verildi.

Weiss skoru

- 1-Yüksek nükleer grade göstermesi,
- 2- 50 büyük büyütme alanında (BBA) = > 5 mitoz varlığı,
- 3- Atipik mitotik figürlerin varlığı,
- 4- Tümör hücrelerinin %25'inden azının berrak hücrelerden oluşması,
- 5- Diffüz yapının tümörün %33'ünden fazlasını oluşturmaması,
- 6- Nekroz varlığı,
- 7- Venöz invazyon,
- 8- Kapsüler invazyon,
- 9- Sinüsoidal invazyon

9 kriterden 3 veya daha fazlasının varlığı, malign biyolojik davranış için yeterli kabul edilmektedir(2).

Patoloji raporu:

Makroskopi: 5,5 x 4 cm çaplı düzgün sınırlı, homojen görünümlü sarı-kahverenkli solid nodüler lezyon. Nekroz ve hemoraji yoktur.

Mikroskopi: Tümör monoton kompakt hücrelerden oluşmaktadır. Bazı alanlarda hemoraji ve fibrozis izlenmiştir. Ki-67 proliferasyon indexi: %3'tür. Tümör bazı kesitlerde atipik mitoz göstermektedir. Bu bulgunun biyolojik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle Weiss skorlaması yapılmıştır. Atipik mitotik figürlerin varlığı, tümör hücrelerinin %25'inden azının berrak hücreler oluşu, diffüz yapının tümörün %33'ünden fazla olması özellikleri nedeniyle Weiss skoru 3 olarak değerlendirilmiştir.

Yorum: 3 veya daha fazla kriterin varlığı yüksek oranda malign davranışla ilişkili olduğundan malign biyolojik davranış beklenebilir. Klinik, radyolojik ve biyokimyasal takip önerilir. Hastamızın kendi isteği ile patoloji raporu dış bir merkezden konsültasyona gönderilmiş. Toronto Üniversitesi patoloji bölümü tarafından değerlendirilmiş ve mevcut tanı konfirme edilmiştir.

TANI: Kompakt hücreli adrenokortikal neoplazi

Postoperatif takip: 15. Gün sonuçları:

Serum biyokimyası:

Glukoz	BUN	Kreatinin	Ca	Na	K	Cl	P	ALT	AST
89	15,70	0,63	9,80	141	4,30		4,50	46	23

ALP	GGT	T.Protein	Albumin	Globulin	LDH	T. Bilirubin	Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL	Ürik Asit
70	54	7,50	4,75	2,75	161	1,54	225	57	65	148	3,7

Tam kan sayımı: Normal

Hastamızın olası adrenokortikal karsinom ön tanısı nedeniyle 3 ay sonraya tüm batın MR ve toraks MR kontrolleri istendi.

Toraks MR: Normal sınırlarda

Tüm batın MR: Sağ sürrenalektomize olguda nüks veya rezidü kitlesel lezyon izlenmedi.

Klinik bulgular: Operasyondan 15 gün sonra ilk adetini görmüş. 4 aydır düzenli adet görüyor.

Hirsutizm skoru: 8 Diyet ve egzersizle 5 kg vermiş. (hormon tablo 3)

Tablo 3: hormonal inceleme

HORMONLAR	
Growth hormon (ng /ml)	0,315
ACTH (pg /ml)	26,3
Kortizol (mcg/dl)	14,57
FSH (mU/ml)	6,88
LH (mU/ml)	5,58
Östradiol (pg / ml)	34,67
Prolaktin (ng/ml)	8,67
T. Testosteron (ng/dl)	50,34
DHEAS (mcg/dl)	176,82
17-OH proges. (ng/ml)	0,34
1,4 Δ andrestend. (ng/dl)	1,64
FT3 (pg/ml)	3,07
FT4 (ng/dl)	1,13
TSH (mIU/ml)	0,9

Operasyondan 9 ay sonra ek kilo veremedi. Ve sürpriz bir gebelik ile polikliniğe başvurdu. Tüm abdominal ultrasonografi: Normal sınırlarda. Gebelik nedeniyle sadece androjenlerine bakıldı. Sonuçları, hormon tablo 4'de özetlenmiştir. Gebeliğini süresince takiplerinde özellik olmadı. Canlı, sağlıklı, tekil doğum yaptı. Halen izlemde.

Tablo 4: gebelik sırasında androjen değerleri

T. Testosteron (ng/dl)	82,8
DHEAS (mcg/dl)	170
s. Testosteron (pg/ml)	0,87

Androjen salgılayan tümörlerin kliniği genellikle ani başlangıçlı ve hızlı progresyonludur. Androjen fazlalığı; hirsutizm, akne, frontal saç dökülmesi ve ovulatuvar bozukluklarla karakterizedir. Eğer virilizan bulgular (ses değişikliği, klitoris hipertrofisi, meme atrofi, kas hipertrofisi vb.) ekleniyorsa androjen salgılayan tümör (ASN) ihtimali artmıştır. Bu amaçla plazmada bazal DHEAS ve testosteron (total ve serbest) düzeylerine bakılır. Çoğu over kaynaklı ASN'lerde total testosteron düzeyi 200 ng/dl geçmekte, DHEAS düzeyi yaşa göre normal aralıkta kalmaktadır. Tanı için bu değeri kullandığımızda %20 over kaynaklı ASN dışında kalmaktadır (1). Bu tümörlerde testosteron düzeyi 150 ng/dl'in altındadır. Tersine 150 ng/dl değerini cut off alırsak bu grupta çoğu olgu polikistik over sendromu (PKOS)'dur (2). Bu sendrom fertil çağda en sık gördüğümüz hiperandrojenemi nedenidir. Bazı over tümörleri DHEAS salgılar. DHEAS serum düzeyi >700 ng/dl daha çok adrenal kaynaklı ASN düşündürür. Eğer her iki androjende yüksekse androjen baskılama testi yapılır.

Kaynaklar:

1. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as a predictor of androgen secreting tumors: a population study. *Gynecol endocrinol* 1999;13:394-400
2. Azziz R et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol* 2004;89:453-462
3. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for Diagnosis and Treatment of Hyperandrogenic Disorders © 2001

Tip 1 Diyabetli Bir Olguda Glukoz 6-Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) Eksikliği ile İndüklenen Hemoliz



13

Multiple Frajilite Kırıkları

Doç. Dr. Dilek Yazıcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

26 yaşında, kadın

Hasta tekrarlayan kemik kırıkları ve yaygın kemik ve kas ağrısı nedeniyle başvuruyor.

İlk kez 5 aylık iken tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle kistik fibrozis ve immün yetmezlik şüphesi ile yatırılarak takip edilmiş ancak patoloji saptanmamış. 20 aylıkken aynı şikayetle yapılan araştırmalarda Ig G subgrup eksikliği tespit edilmiş, 1 yıl anti-Tbc tedavi almış. 1990 yılında hipopotasemisi ve metabolik alkalozu tespit edilip tubulopati tanısı almış ve ön planda Bartter sendromu düşünülmüş. Hiperkalsiüri tespit edilmesi üzerine kalsiyumdan fakir diyet ve tiazid önerilmiş. Hipositraturisi saptanınca sitrat preparatı başlanmıştır.

Aynı zamanda motor ve psikososyal gelişme geriliği nedeniyle Çocuk Endokrinoloji Bölümü'nce takibe başlanmıştır. Fruktozürisi tespit edilen hastada hereditör fruktoz intoleransı düşünülerek diyet tedavisi başlanmıştır. Hastada ağır boy kısalığı (13 yaşında iken 20 kg, 115.5 cm, 3 persentilin altında) olması üzerine yapılan İnsülin Tolerans Testi'nde en yüksek büyüme hormonu 3.5ng/mL olarak saptanmış. Yıllık büyüme hızı < 3 cm altında olduğundan 1 yıl süre ile büyüme hormonu tedavisi almış. Ayrıca sensorionöral işitme kaybı da tespit edilmiştir.

1990-1995 yılları arasında 5 kırığı olmuş (uzun kemik ve vertebra). Kemik mineral yoğunluğu yaşına göre çok düşük saptanmış (bazal kemik mineral yoğunluğu değerleri?) ve hastaya nazal kalsitonin verilmiş. Bu dönemde bakılan 25-OH vitamin D düzeyi normal sınırlarda. Bu tedavi altında kemik mineral yoğunluğunda L-L4 Z skoru -5.4 SD olan hastaya i.v. Pamidronat 1 mg/kg/gün 3 gün üst üste ve 3-4 aylık aralarla başlanmıştır. En son Nisan 2005 de 13. İV pamidronat dozunu almak üzere yatırılmış. O dönemde boyu 138 cm (<3. persantil) ve kilosu 33.5 kg (<3. persantil) olarak saptanmış. KMD'de z skoru -2.5'muş.

Pamidronat aldığı dönemde 6 kırığı olmuş. Ağustos 2008 de Alendronat 70mg/hafta başlanmış. 2008-2011 arasında kol, bacak, ayak kemiklerinde olmak üzere yaklaşık 6 kırık meydana gelmiş.

En son kırık 2011 yılının başında meydana gelmiştir. 2011 Haziran'da Alendronat kesilmiştir. O dönemden bu yana kırıkları yoktur, ancak yaygın kas ağrısı şikayeti mevcuttur.

- Diğer sistem sorgusunda özellik yoktur. Adetleri düzenlidir.
- Fizik muayenesinde boyunun 1.41m kilosunun 37.2kg olması dışında bir özelliği yoktur.
- Anne babada birinci dereceden akraba evliliği mevcuttur. İki kız, biri erkek 3 sağlıklı kardeşi vardır.
- Kullandığı ilaçlar: Hidroklorotiazid 25 mg, Potasyum 1x1, Devit 3 damla 10 damla/gün, Fosfat tb, Sitrat tb

Tablo 1: Laboratuvar bulguları

AKŞ (mg /ml)	84,2
BUN (mg/dL)	7
Kreatinin (mg/dL)	0,72
T Protein (mg/dL)	6,76
Albumin (mg/dL)	4,6
AST (U/L)	19
ALT (U/L)	11
ALP (U/L)	58
Na (mEq/L)	138
K (mEq/L)	4.3
Kalsiyum (mg/dL)	9.5
Fosfor (mg/dL)	3.1
TSH (uIU/mL)	1.3
PTH (pg/mL)	32.8
25-OH vit D (ng/dL)	31

Tablo 2: Hemogram

WBC (10 ³ /uL)	5200
Hgb (g/dL)	13.3
HCT (%)	40.6
MCV (FL*L)	80.5
PLT (10 ³ /uL)	158000

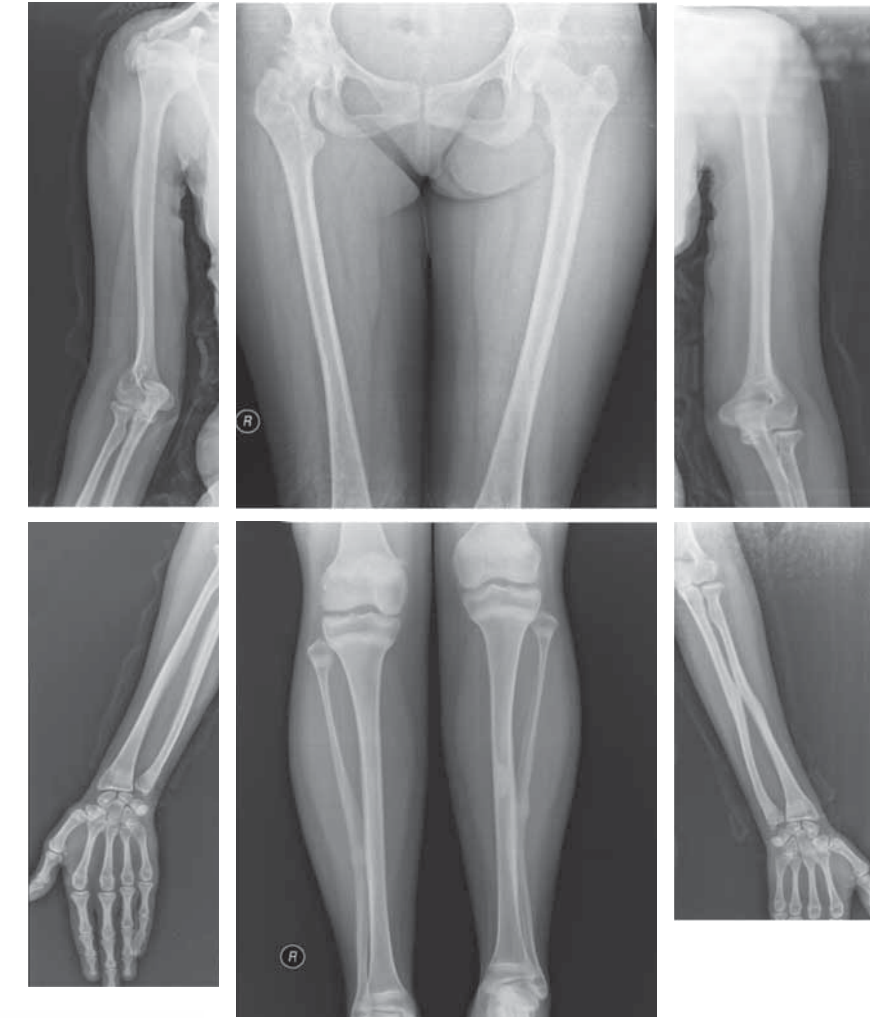
Tablo 3: Kemik yapım ve yıkım belirteçleri

Osteokalsin (ng/mL)	14.4 (7.5-13.7)
Osteokalsin (ng/mL)	4.95 (1.5-11)
CTx (ng/mL)	0.287
Deoksiipridinolin (idrar) (pmol/umolc)	26.7 (9-20)
NTx (idrar) (nMBCE/mMkr)	61 (5-65)

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

	2006	2010	2012
L1-4	Z=-2.3 BMD=0.859	z=-1.5	z=-0.8 BMD=1.049
Femur (total)	z=-1.8 BMD=0.706	z=-2.0	z=-1.9 BMD=0.778
Femur (boyun)	z=-2.3 BMD=0.629	z=-2.5	z=-1.5 BMD=0.782

Bu hastada multiple kırıkları, boy kısalığı ve işitme zorluğu olması nedeniyle ön planda Osteogenezis Imperfekta düşünülmüştür. Buna yönelik olarak COL1A1 ve COL1A2 gen analizi istenmiştir. Ancak henüz sonuçlanmamıştır.



Şekil 1: uzun kemik direk grafileri

Frajilite Kırığı Ayırıcı Tanısı

- Sekonder osteoporoz
 - Endokrin nedenler
 - Hematopoietik nedenler
 - Bağ dokusu hastalıkları (Osteogenezis imperfekta)
 - İlaça bağlı
 - Renal nedenler
 - Gastrointestinal nedenler
 - İmmobilizasyon
- Osteomalazi

Klor kanalı bozukluğu durumlarında osteoporoz

- Kistik fibrozis de kemik kaybı olduğu gösterilmiş
- Bartter sendromunda 1 tane vaka bildirimi

Epileptik Atak İle Prezente Olan Bir Hipoglisemi Vakası

Uzm. Dr. Şule Temizkan
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD



48 yaşında, erkek

Şikayeti: Sık epileptik nöbet geçirme, her iki memede şişlik ve ağrı, bacaklarda şişlik

Hikayesi: Daha önce herhangi bir bilinen hastalığı olmayan hasta son 3 aydır aşağı yukarı hergün, gınaşırı epileptik nöbet geçirmeye başlamış. Nöbetler genellikle sabaha karşı oluyor ve bilinç kaybı, idrar kaçırma eşlik ediyormuş. Nöbet öncesi açlık hissi, soğuk terleme gibi semptomlar olmuyormuş. Aniden başlayıp kendiliğinden geçiyormuş. Yaklaşık 20-30 dk kadar sürebiliyormuş. Dış merkezde bu nedenle Kranial MR ve EEG incelemeleri yapılmış ve hastaya Epixx 2x1000 mg (Levetiracetam) başlanmış. Ancak hastanın nöbetleri kontrol altına alınamamış.

Hasta bir önceki gecedan itibaren en az 5 kez epileptik nöbet geçirmesi nedeniyle acil servise getirilmiş. Acil serviste nöroloji tarafından değerlendirilen hastanın yapılan nörolojik muaynesi normal olarak değerlendirilmiş. Yapılan kan tetkiklerinin sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

Aynı gün nöroloji servisine yatışı yapılan hastanın epileptik nöbetleri tekrar başlamış. Diazepam, epdantoin ve fenobarbutale rağmen status epilepticus geçirmesi üzerine midazolam infüzyonu planlanan hasta entübasyon da gerekeceği için dahiliye yoğun bakım ünitesine devredilmiş. Yoğun bakım kabulünde epileptik nöbet sırasında bakılan kapiller kan şekeri: 22 mg/dl olarak tespit edilmesi üzerine hastaya dextroz inf. başlanmış. Bu arada hasta entübe edilmiş. Hasta entübe olduğu için parenteral nutrusyon sıvıları altında KŞ 100-140 mg/dl arasında seyretmiş. Yaklaşık 12 gün kadar yoğun bakımda takip edilen hasta durumunun düzelmesi üzerine midazolam infüzyonu azaltılarak kesilmiş ve tekrar nöroloji kliniğine devredilmiş.

Nöroloji servisinde oral alımı açılan hastanın KŞ takiplerinde tekrar hipoglisemi (50 mg/dl) saptanması üzerine hasta tarafımıza konsülte edilmiştir.

Özgeçmiş:

8 yaşında düşme nedeniyle kafa travması geçirmiş

Epilepsi öyküsü ve bilinen kronik hastalığı yok

Sigara, Alkol yok

Allerji yok

Kullandığı ilaçlar:

Levetiracetam 750 +500 mg

Fenobarbital 100+75 mg

Topiramate 4x100 mg

Quetiapine lüzum halinde

Soygeçmiş: Özellik yok

Fizik Muayene:

Kilo:89 Boy:1,66 VKI: 35

TA:120/90 Nb:78/dk SS:18/dk Ateş:36,5

Bilinç açık, oryante, koopere

Tiroid sağda ve solda yaklaşık 1,5 cm lik nodül palpabl

Toraks: Normal

Bilateral jinekomasti

KVS: Normal

Batın: Distantü, hepatosplenomegali yok

GÜS: Normal

Extremite: Bilat. pretibial ödem sol bacak çapı sağa göre artmış

Tablo1: Acil servis başvurusunda laboratuvar değerleri

Glukoz (mg/dl)	181
AST (IU/L)	25
ALT (IU/L)	23
Crea (mg/dl)	0,89
Alb (g/dl)	3,8
Ca (mg/dl)	9,6
Na (mEq/L)	141
K (mEq/L)	4,1
WBC (mm ³)	8,4
Hb (g/dl)	13,3
Plt (mm ³)	190 bin

KRANİAL MR

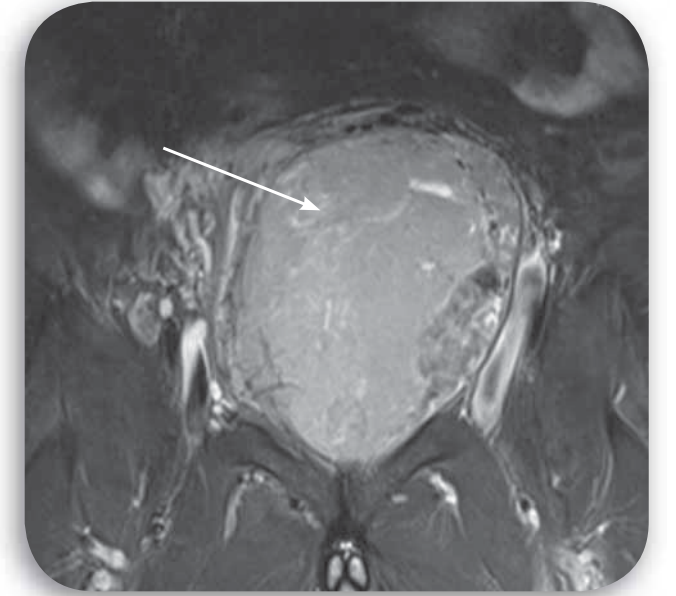
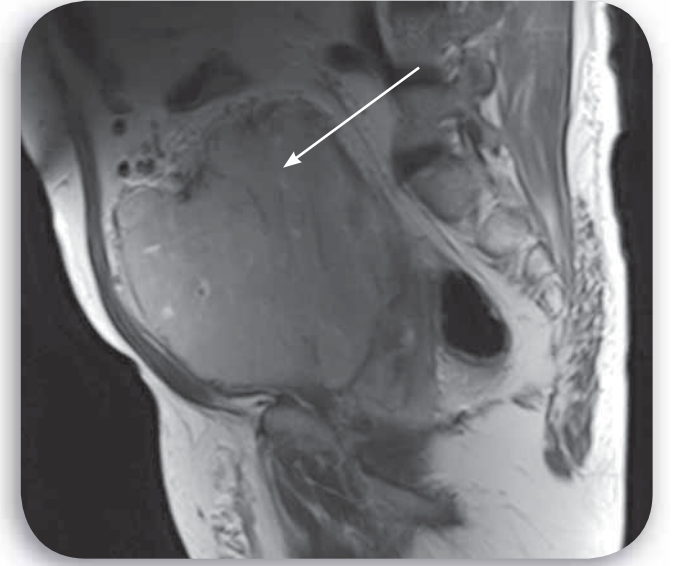
Serebral serebellar atrofi. Retroserebellar bölgede araknoid kist. Sağ temporoparietal Yerleşimli korteksi tutan sekel ensefalomalazik gliotik değişiklikler mevcuttur. Komşu kemikte sekel değişiklik izlenmiştir (Travmaya sekonder? Operasyona sekonder? klinik eşliğinde değerlendirilmesi önerilir). Sol sentrum Semiovale ve korona radiata düzeyinde milimetrik boyutlu birkaç adet iskemik gliotik odak. Bilateral mastoidit.

KLİNİK SEYİR: Hipoglisemileri nedeniyle tarafımıza danışılan hastanın KŞ takiplerinin yakın yapılması ve eğer KŞ 50 mg/dl altına düşecek olursa Glukoz, İnsülin, C-peptid için kan alınması önerilmiştir. Hastanın hipoglisemi sırasındaki insülin ve c-peptid düzeylerinin düşük gelmesi üzerine hastanın hipoglisemisinin endojen hiperinsülinizm dışı, insülinoma dışı nedenlerden olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 2: Hipoglisemi anındaki insülin, c-peptid değerleri

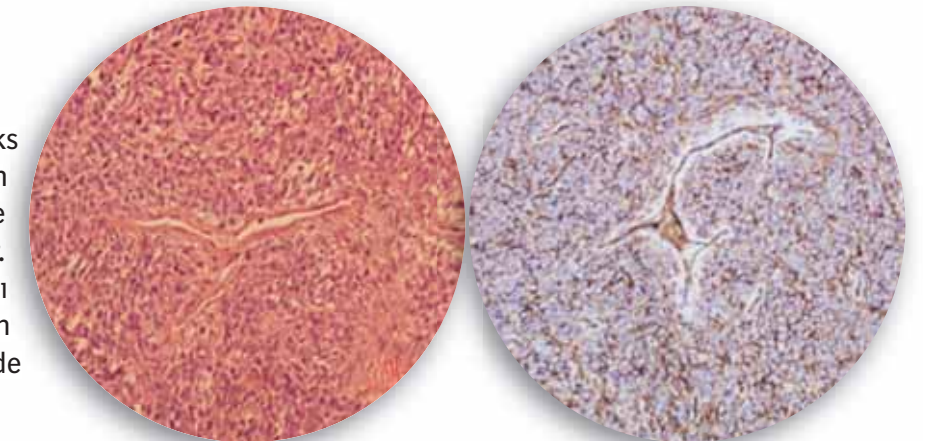
	1. gün	2. gün
Glukoz (mg/dl)	48	51
İnsülin (µU/ml)	0,2	0,2
C-peptid (ng/ml)	0,15	0,08

Bunun üzerine abdomen ve toraks görüntülemeleri yapılmıştır. Yapılan abdominopelvik MR’da pelviste yaklaşık 15 cm lik kitle tespit edilmiştir. Görüntülemelerde karaciğer metastazı tespit edilmemiştir. Kitleden yapılan tru-cut biyopsinin sonucu high grade fibrosarkom ile uyumlu gelmiştir.



Şekil 1: Pelvik MR’da tespit edilen 15 cm’lik kitle

Bunun üzerine hipogliseminin tümörden IGF-2 salgınımına bağlı olabileceği (paraneoplastik) düşünülmüştür (1). Kanda IGF-2 artışının dolaylı bir göstergesi olabileceği düşüncesiyle IGF-1 değeri istenmiştir (1). Beklenildiği üzere IGF-1: 40,9 ng/ml



Şekil 2: İgşi hücreli malign mazenkimal tümör. Fibrosarkom.

düşük bulunmuştur. Bu da IGF-2 aracılı hipoglisemiye desteklemiştir.

Hastanın jinekomastisinin hastaneye yatışından itibaren belirginleştiği ve ağrı başladığı öğrenilmiştir. Jinekomastisi için meme ultrasonu, LH/FSH, T. testosteron, Prolaktin, B HCG, TSH, st4 ve testis ultrasonu istenmiştir. Jinekomasti için istenen tekiklerinde prolaktini hafif yüksek saptanan hastanın pegsonrası prolaktini normal olarak değerlendirilmiştir. Skrotal ultrasonu normal olarak değerlendirilmiştir. Jinekomastisini açıklayacak hormonal patoloji saptanamayan hastanın jinekomastisinin nöroloji servisinde uygulanan yoğun antiepileptik tedaviye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 3: Hipoglisemi ve Jinekomasti için istenen diğer hormonal değerler

Kortizol (mcg/dl)	20,3
LH (mIU/ml)	13,7
FSH (mIU/ml)	7,7
T.testosteron (ng/ml)	3,8
E2	-
IGF-1(ng/ml)	40,9
Prolaktin (ng/ml)	24,9
PEG sonrası Prl	13,8
TSH (mIU/ml)	0,8
sT4 (ng/dl)	1,05
BHCG (mIU/ml)	1,0

Hasta batındaki kitleden opere edilmiştir. Post op KŞ normal seyrettiği görülmüştür. Hastanın G. Cerrahi Servisinden taburcu olduktan sonra da KŞ'lerinin normal seyrettiği ve herhangi bir antiepileptik ilaç almamasına rağmen nöbet geçirmediği öğrenilmiştir. Patoloji preperatlarının IGF-2 ile boyatılması

HİPOGLİSEMİDE AYIRICITANI

Semptom Bulgu	Glukoz (mg/dl)	İnsülin (µU/ml)	c-peptid (ng/ml)	Pro-insülin (pmol/L)	B Hidrok-bütirat (mmol/L)	Glukagon Sonrası glukoz artışı	Kanda Hipoglisemik Ajan	İnsülin antikorlu	Tanı
Hayır	<55	<3	<0,6	<5	>2,7	<25	Hayır	Yok	Normal
Evet	<55	>>3	<0,6	<5	≤2,7	>25	Hayır	Yok (Var)	Ekzojen insülin
Evet	<55	≥3	≥0,6	≥5	≤2,7	>25	Hayır	Yok	İnsülinoma, Nesidioblastozis, Post gastrik bypass hipoglisemi
Evet	<55	≥3	≥0,6	≥5	≤2,7	>25	Evet	Yok	Oral hipoglisemik ajan
Evet	<55	>>3	>>0,6	>>5	≤2,7	>25	Hayır	Var	İnsülin otoimmün
Evet	<55	<3	<0,6	<5	≤2,7	>25	Hayır	Yok	IGF*
Evet	<55	<3	<0,6	<5	>2,7	<25	Hayır	Yok	İnsülin ve IGF dışı nedenler

Tablo 5: Hipogliseminin değerlendirilmesi (2).

*IGF III/IGF I oranı artmış

Kaynaklar

1. Williams Textbook of Endocrinology 2009. Section XI. Humoral manifestations of malignancy. Page 1814.

2. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 94: 709-728, 2009.

Yetişkinlerde hipoglisemi nedenleri²:

Hastalığı olan veya ilaç kullanan kişilerde

1. İlaçlar
İnsülin veya insülin sekretagog
Alkol
2. Ağır hastalıklar
Karaciğer, böbrek, kalp yetmezliği
Sepsis
Yetersiz beslenme
3. Hormon eksiklikleri
Kortizol
Glukagon ve epinefrin (İnsülin eksikliği olan diyabette)
4. Adacık dışı tümör

Görünüşte sağlıklı gözükken kişilerde

5. Endojen hiperinsülinizm
İnsülinoma
Fonksiyonel B hücre anormallikleri (Nesidioblastozis)
Noninsülinoma panreatojen hipoglisemi
Postgastrik bypass hipoglisemi
İnsülin otoimmün hipoglisemi
İnsüline karşı antikorlar
İnsülin reseptörüne karşı antikorlar
İnsülin salınımını uyaran ilaçların kullanımı
6. Kaza sonucu veya kötüye kullanım amaçlı kullanılan insülinin yarattığı hipoglisemi

planlanmış ancak teknik yetersizlikten dolayı yapılamamıştır. Hastaya Onkoloji Kliniği tarafından adjuvan kemoterapi verilmesi planlanmıştır. Post op meme ile ilgili şikayetlerinin de gerilediği görülmüştür. FM de saptanan tiroid nodüllerine USG eşliğinde biyopsi yapılmıştır. Sonuç benign sitoloji olarak değerlendirilmiştir.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus ile Komplike Lityumla İlişkili Primer Hiperparatiroidizm



Uzm. Dr. Sema Çiftçi Doğanşen

I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

52 yaşında, kadın

Şikayeti: Yorgunluk, halsizlik

Hikayesi: 25 yıldır bilinen bipolar bozukluğu olan hastanın düzenli psikiyatri poliklinik takipleri yokmuş. Yaklaşık 9 yıldır lityum karbonat alıyorken yukarıdaki şikayetleri ile birinci basamak hekimine başvurmuş. Yapılan tetkiklerde hiperkalsemisi saptanarak tarafımıza yönlendirilmiş.

Özgeçmiş: Bipolar bozukluk, hipertansiyon, hiperlipidemi ve osteoporoz

Soygeçmiş: Özellik yok.

Kullandığı İlaçlar: Lityum karbonat (900 mg/gün 9 yıldır), karbamazepin (600 mg/gün 3 yıldır), atorvastatin (20 mg/gün 2 yıldır), amlodipin (5 mg/gün 2 yıldır), kandesartan (16 mg/gün 2 yıldır), alendronat (70 mg/gün 2 yıldır)

FM: Genel durum iyi, şuuraçık, koopere, oryante. Kilo: 77 kg, Boy: 1.63 m, VKİ: 28.3 kg/m². Tiroid palpasyonu multinodüler guatr ile uyumlu ve dominant nodül sol altta, orta sertlikte ve yaklaşık 2 cm boyutunda. Diğer fizik muayene bulgularında tansiyonunun 160/90 mmHg olması dışında bir patoloji yoktu.

Klinik Seyir: Lityumla ilişkili primer hiperparatiroidizm düşünülen hasta servise yatırıldı. Oral hidrasyon ve günlük 2000 cc izotonik NaCl ile parenteral hidrasyon başlandı. Günlük idrar çıkışı biriktirme sorunu (mevcut psikiyatrik hastalık) nedeniyle yaklaşık olarak değerlendirilebildi. Hidrasyon ile Ca: 11 mg/dL ve Cr: 1.0 mg/dL nin altında seyretti. İstenen 25-OH vitamin D düzeyi: 5.6 ng/mL olarak düşük geldi. Biyokimyasal olarak primer hiperparatiroidizm tanısı konan hastada, lityum kullanımı olduğu için double adenom veya

paratiroid hiperplazisi açısından dikkatli lokalizasyon araştırması yapıldı.

Boyun USG de, tiroid sağ lob posteroinferiorda 3x1.1x1.2 cm çaplı hipoekoik kitle ve en büyüğü sol inferior tiroid lobunda lokalize olmak üzere multinodüler guatr saptandı.

Tiroid fonksiyon testleri FT3: 4.8 pmol/L FT4: 12.1 pmol/L TSH: 0.33 µU/mL ve kalsitonin: 2.6 pg/mL (N: <5) olarak normal sınırlardaydı.

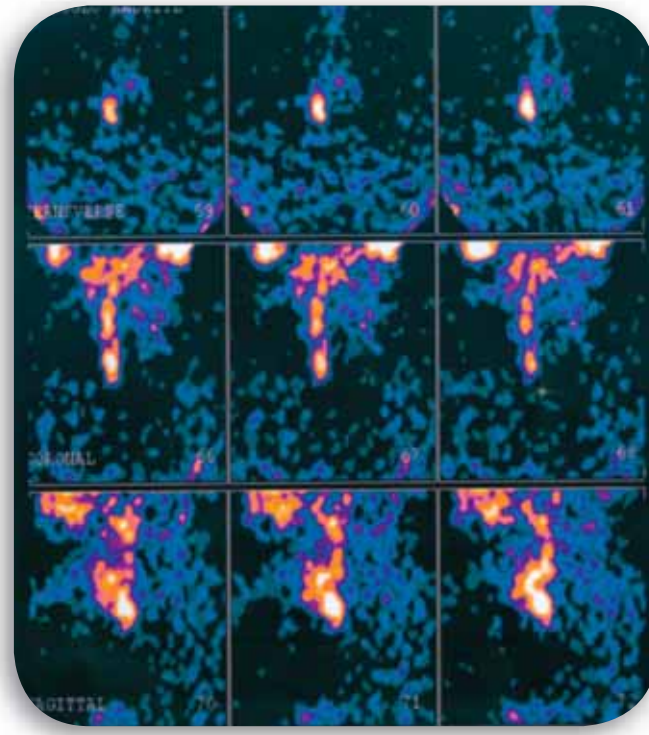
Laboratuvar:

		Normal aralık
Glk	89 mg/dl	70-100
BUN	20 mg/dl	8-22
Kreat.	1.36 mg/dl	0.7-1.4
Na	142 mmol/l	135-146
K	4.2 mmol/l	3.5-5.1
Cl	104 mmol/l	95-107
Ca	12.2 mg/dl	8.5-10.5
P	3.1 mg/dl	2.7-4.5
AST	21 U/l	5-42
ALT	20 U/l	5-45
Alb.	4.4 g/dl	3.2-5.5
ALP	75 U/l	35-105
iPTH	577 pg/ml	10-65
24 h idrar Ca	101 mg/gün	

Teknesyum-99-m Sestamibi paratiroid sintigrafisinde tiroid sağ lob posteriorunda sağ alt paratiroid adenomu ile uyumlu tutulum vardı. (Şekil-1)



Anterior



Sagittal

Şekil 1: Teknesyum-99-m Sestamibi paratiroid sintigrafisi

Kemik mineral yoğunluğu; L1-L4 total T skor: -2.7, femur boyun T skor: -1.8, 1/3 distal radius T skor: -3.3 olarak osteoporotik idi.

Sol lobdaki dominant tiroid nodülüne USG eşliğinde yapılan **ince iğne aspirasyon biyopsisi** benign foliküler hücreler olarak geldi.

Paratiroidektomi ve tiroidektomi kararı verilen hasta operasyon öncesi psikiyatri ile konsülte edildi. Lityum tedavisinin devamı ve 1200 mg/gün dozuna, karbamazepin ise 800 mg/gün dozuna çıkılması ile tedaviye olanzapin 15 mg/gün eklenmesi önerildi. Operasyon öncesi serum lityum düzeyi 0.9 mmol/L (N: 0.5-1.0) olarak normal geldi.

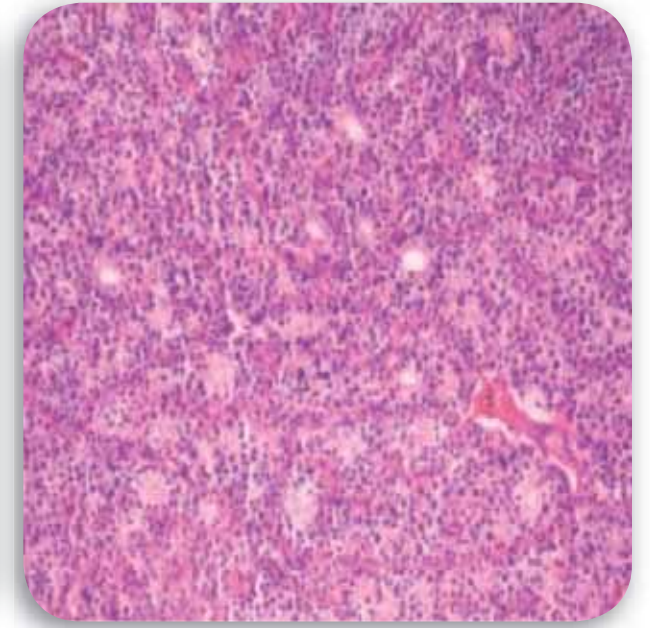
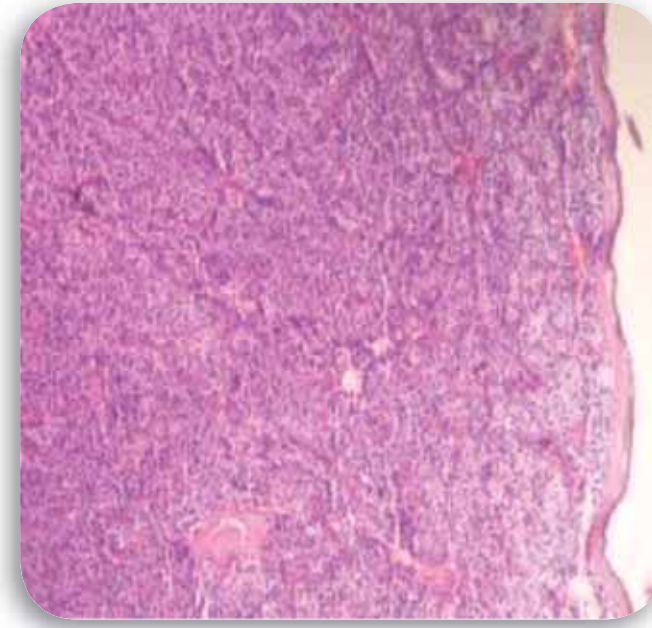
Hastaya sağ inferior paratiroidektomi ve near total tiroidektomi yapıldı. Çıkarılan paratiroid glandı 2.5x2.3x1.0 cm boyutlarında, 6 gr ağırlığında geldi. Operasyondan sonra serum Ca ve PTH düzeyleri normal düzeylere geldi. Bununla birlikte hastada ekstübasyon süresince ciddi ajitasyon gelişti. Ardından hasta yeniden entübe edildi ve tekrar uyutuldu, delirium semptom ve bulgularını değerlendirmek için yoğun bakım ünitesinde yakın takip edildi. Sedatizasyon remifentanil ve sevofluran ile sağlandı. Yoğun bakım

ünitesinde yatışı boyunca 5 defa ekstübasyon denenen hastada gelişen ajitasyon ve delirium nedeniyle başarısız olundu. Psikiyatri konsültasyonu sonucu tedaviye haloperidol ve biperiden eklendi, lityum nazogastrik yolla devam edildi. Bilinçsiz olduğu dönemde poliüri (9000 cc/gün) gelişen hastanın serum Na ve Cr düzeyleri yükseldi.

Postoperatif serum elektrolit ve Cr konsantrasyonları;

	Serum Na (135-146 mmol/l)	Serum K (3.5-5.1 mmol/l)	Serum kreat. (0.7-1.4 mg/dl)	Günlük idrar çıkışı (ml)
1. gün	144	4.2	1.45	4050
2. gün	158	3.9	1.5	8020
3. gün	166	3.8	1.48	9670
4. gün	179	3.6	1.65	9030
5. gün	166	3.9	1.6	8910
6. gün	158	3.8	1.5	5680
7. gün	148	4.1	1.45	4000
8. gün	142	4.4	1.4	3880

Poliüri verilen parenteral desmopressine yanıtızsıdı.



Şekil 2: Esas ve berrak hücreler içeren paratiroid adenomu (hematoksilen eosin)

Tanı; lityumun indüklediği nefrojenik diabetes insipidus olarak değerlendirildi ve lityum kesildi. Sıvı kaybı %5 dekstroze ile yerine kondu ve Na 0.5 mmol/L/h hızında düşürüldü. Sıvı ihtiyacı ek olarak nazogastrik yolla da verildi. Uzamış entübasyon nedeniyle hastaya trakeostomi açıldı. Serum Na konsantrasyonu normal değerlere geldi, sedatif ihtiyacı azaldı. Tiroidektomi sonrası hemen levotroksin replasmanı başlandı. Azalan serum Ca düzeyleri nedeniyle kalsitriol 1 µg/gün ve kalsiyum 3 gr/gün tedavisi verildi. Ajitasyonun olmadığı 8 günlük izlem sonucu hasta uyandı. Oral sıvı alımı başladı. 8 gün sonra serum elektrolitleri normale geldi, bu peryotta idrar çıkışı 3880-5680 ml/

gün arasındaydı. 15. günde trakeostomisi dekanüle edildi. 20. gününde normal elektrolit ve Ca değerleri olan hasta taburcu edildi. Çıkış tedavisi; haloperidol 20 mg/gün, biperiden 4 mg/gün, L-thyroxine 100 µg/gün ve oral kalsiyum 1 gr/gün olarak düzenlendi.

Patoloji; esas ve berrak hücreler içeren paratiroid adenomu ve sağ lobda 11 mm, 3 mm, 4 mm, 7 mm, 1 mm, sol lobda 5 mm, 3 mm, 1 mm odaklar halinde multifokal papiller tiroid karsinomu (vasküler ve tiroid kapsül invazyonu olmayan folliküler varyant) olarak geldi. (Şekil-2) Hastaya Thyrogen (rh-TSH) ile radyoaktif iyot tedavisi planlandı.



LİTYUMLA İLİŞKİLİ HİPERPARATİROİDİ

Lityum (Li) tedavisi ile hiperparatiroidi arasındaki ilişki ilk kez 1973 de bildirilmiştir. Primer hiperparatiroidiye benzer bir tablodur ancak farklı olarak hipokalsiüri-normokalsiüri, normal veya üst sınıra yakın P düzeyleri vardır. Li kullanan kullananlarda hiperkalsemi sıklığı % 6.3-50 arasında değişmektedir. Kadınlarda ve yaşla artan sıklığı vardır. Ca ve PTH artışı genelde yıllar içinde görülse de tedavinin ilk 6 ayında da görülebilir. Kalsiyum duyarlı reseptörlerde antagonistik etki ile paratiroid hücre içi kalsiyum girişi azalır ve bunu PTH artışı izler. PTH'un baskılanması için gereken Ca eşik değeri yükselir. Ayrıca in vitro çalışmalarda, paratiroid hücrelerine direkt etki ile PTH üretimini arttırdığı da görülmüştür. Lityumun indüklediği hiperparatiroidide dört gland hiperplazisi, tek adenom veya double adenom görülebilir. Öneriler;

- Bazal Ca, P, PTH bakılmalı.
- Nadir de olsa akut yükseklikler olabileceği için 2-6 hafta sonra ilk kontrol, ardından 6 ayda bir takip uygundur.

Kaynaklar:

1. Rifai MA, Moles JK, Harrington DP. Lithium-induced hypercalcemia and parathyroid dysfunction. *Psychosomatics* 42:359-361, 2001.
2. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2006;20(3):347-55.
3. Kairallah W, Fawaz A, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient treated with lithium. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:397-404, 2007.
4. Sze L, Ulrich B, Brandle M. Severe hyponatremia due to nephrogenic diabetes insipidus- a life threatening side effect of chronic lithium therapy. *Exp Clin Endocrinol Diab* 114:596-598, 2006.

LİTYUM ve RENAL FONKSİYONLAR

En sık (%40-50) yan etkisi üriner konsantrasyon kapasitesinde azalmadır. Hastaların %20 sinde nefrojenik diabetes insipidus görülebilir. AVP nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eder ve protein kinaz aracılı aquaporin-2 fosforilasyonu engellendiği için hücre yüzeyine taşınamazlar. Filtrattaki su hücre içine çekilemez. Çalışmalarda tubuler hasarın ilerleyici nitelikte olduğu, ilaç kesildikten sonra kısmen düzelme olsa da tamamen düzelmediği görülmüştür. Tedavinin erken dönemlerinde de görülebilir. Glomerüler fonksiyonlar üzerine etki belirsizdir, GFR daki azalmanın asıl nedeni tubulointerstisyel nefrittir. Öneriler;

- Poliüri açısından her visitte sorgulanmalı, elektrolitler değerlendirilmelidir.
- Serum Cr > 1.6 mmol/l olduğunda tedavinin kesilmesi uygundur.
- Hasta oral alabildiği sürece mevcut tabloyu kompanse edeceği için oral serbest sıvı alımının etkileneceği durumlarda dikkatli olunmalıdır!!!

Tip 2 Diyabet ve Düşük LDL



Uzm. Dr. Ayşe Kubat Üzüm
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

36 yaşında, erkek

Şikayeti: Çok su içme, çok idrara çıkma, ağız kuruluğu ve zayıflama.

Hikayesi: Beş yıldır “major depresyon” ve “obsesif-kompulsif bozukluk” tanıları ile takipte olan ve son 5 yıldır Hidroksizin, Ziprasidon, Fluvoksamin almakta olan hasta; son 3-4 aydır çok su içme, çok idrara çıkma, ağız kuruluğu ve kilo kaybı yakınmalarının gelişmesi üzerine Acil Dahiliye polikliniğimize başvurmuştu. Yapılan tetkiklerinde kan glukoz düzeyi 742 mg/dL saptanan hastanın arteriyel kan gazı incelemesinde asidozu saptanmadı. idrarda keton negatifti, serum ozmolalitesi yüksek olarak hesaplandı $[2 \times (\text{Na} + \text{K}) + \text{Glukoz}/18 + \text{BUN}/2.8 = 325,3 \text{ mOsm/L}]$. Bu bulgularla diyabetin nonketotik hiperglisemik hiperozmolar başlangıçlı olduğu kabul edildi. Hasta sıvı-elektrolit replasmanı ve intravenöz insülin infüzyon tedavisi sonrasında ileri tetkik ve tedavisinin düzenlenmesi amacı ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Servisimize yatırıldı. HbA1c düzeyi %15 olan hastaya 0.75 ünite/kg/gün dozu ile intensif insülin tedavisi planlandı, insülin glargin (sabah 24 ünite, akşam 12 ünite) ve regüler insülin 3x 10 ünite ile diyabet regülasyonu sağlandı.

Soygeçmiş: Babada tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı (babada diyabet 45 yaşında başlamış), halada ve amcada tip 2 diabetes mellitus.

Ahışkanlıklar: Sigara (5 paket/yıl)

Fizik muayene: Genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, oryante. Konuşması yavaş.

Boy: 178 cm, kilo: 85.5 kg, VKİ: 27 kg/m², abdominal obezite (+)

Ödem, ikter ve siyanoz yok. Tiroid bezi palpe edilemedi.

Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Tablo 1: Acilde elde edilen laboratuvar sonuçları

Glukoz (mg/dL)	742	AST (U/L)	15
BUN (mg/dL)	16	ALT (U/L)	29
Kreatinin (mg/dL)	0.9	ALP (U/L)	95
Sodyum (mmol/L)	135	GGT (U/L)	29
Potasyum (mmol/L)	4.2	LDH (U/L)	316
Kalsiyum (mg/dL)	9.3	HbA1c (%)	15
Fosfor (mg/dL)	3.3	C-peptid (ng/mL)	2.1
Albumin (g/dL)	4.6		

İnsülin rezervini tahmin etmek için bakılan C-peptid düzeyinin 2.1 ng/mL olması, ailesinde diyabet yükünün belirgin olması, hastanın kilolu olması ve acile başvurusunda ketoasidoz tablosunda olmaması nedeni ile vaka, öncelikle “tip 2 diyabet” olarak değerlendirildi. Pankreas (ICA, Anti-GAD, IA-2) ve tiroid (Anti-TPO ve Anti-Tg) otoantikörlerinin negatif olması hastada otoimmunitiyi düşündürmemekte idi.

Plazma Osmolalitesi (Posm) =
[2 x plazma Na] + [plazma glukoz/18] +
[BUN/2.8]

Normal Posm: 275-290 mOsm/kg

HbA1c'nin başlangıçta %15 olması da bu hastada diyabetin en azından birkaç ay önce başladığını düşündürmekte ve dolayısı ile tip 2 DM olasılığını güçlendirmekte idi. Son 5 yıldır oldukça yüksek dozlarda antipsikotik tedavi almakta olmasının, hastamızda tip 2 diyabetin beklenenden daha erken yaşta prezente olmasına katkıda bulunmuş olabileceği düşünüldü. Ayrıca major depresyonun kendisi de sedanter bir yaşam sürülmesine, hareketin azalmasına neden olmakta; böylelikle kilo artışı ve diyabet gelişim sürecini hızlandırabilmektedir.

Özellikle bizim vakamızda olduğu gibi diyabet için genetik yatkınlık söz konusu ise bu değerlendirmeler daha düzenli yapılmalı ve kilo artışı fazla olan vakalar diyabet gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilmelidir.

Bizim vakamıza eşlik eden bir başka durum; total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düşüklüğüne karşılık normal-HDL-kolesterol düzeylerinin saptanmasıydı. LDL-kolesterol konsantrasyonunun düşük fakat ölçülebilir düzeylerde olması ve HDL-kolesterolün normal değerinden biraz yüksek olması abetalipoproteinemi ve homozigot hipobetalipoproteinemi dışlamaktaydı. Lipid elektroforezinde Apolipoprotein-B düzeyinin düşük olması (20 mg/dL; N: 66-133 mg/dL) ve hastanın klinik semptomlarının olmaması nedeni ile vakamız heterozigot hipobetalipoproteinemi (HBL) olarak değerlendirildi. Hipobetalipoproteinemiye ataksi, periferik nöropati, tendon reflekslerinin alınamaması gibi nörolojik komplikasyonlar eşlik etmemekteydi.

Tablo 2: Lipid profilinin değerlendirilmesi

	Sonuç	Referans Değerleri
Total kolesterol (mg/dL)	89	130-200
LDL-kolesterol (mg/dL)	30	<100
HDL-kolesterol (mg/dL)	49	>40
Trigliserid (mg/dL)	47	(<150)

Not: Takdim edilen olgu Diabet Bilimi Dergisinde yayınlanmak üzere kabul edilmiştir.

Atipik antipsikotik başlanması planlanan bir hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde obezite, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık varlığı sorgulanmalı, boy ve kilo ölçümü yapılarak BKİ değeri hesaplanmalı, bel çevresi, kan basıncı, APG ve lipid profili ölçülmelidir. Böylelikle tedavi sırasında gelişebilecek metabolik bozuklukları öngörebilmek ve önlem alabilmek mümkün olabilir. Antipsikotik ilaç tedavisi devam ettiği süre içinde metabolik parametreler de belirli aralıklarla tekrar gözden geçirilmelidir (19). Kilo takibinin 4., 8., 12. haftalarda ve daha sonra 3 ayda bir yapılması önerilmektedir. İlk 3 ayda bazal vücut ağırlığına göre %5'ten fazla artış olması durumunda tedavi değişikliği düşünülmelidir. Açlık plazma glukozu, lipid profili ve kan basıncının da 3 aylık aralar ile, eğer testler normal ise glukoz ve kan basıncının bir yıl ara ile, lipid düzeyleri için ise 5 yıl ara ile kontrol edilmesi önerilmektedir (6).

Bilateral Adrenal Adenokarsinomlu Olguda Adrenalektomi Sonrası “Mitotan Tedavisi”

Doç. Dr. Serpil Salman
Yrd. Doç. Dr. Özlem Sezgin Meriçliler
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği



62 yaşında, kadın

Şikayeti

Ateş, kilo kaybı, halsizlik

Hikayesi

Halsizlik ve son 4 ayda 8 kg kilo kaybı nedeni ile yaklaşık 3-4 aydır sırası ile hematoloji, romatoloji, gastroenteroloji uzmanları tarafından tetkik edilmiş, süratli eritrosit sedimentasyon hızı (82/saat), normalin 2 katına ulaşan AST/ALT değerleri ve lökosit 18000 /mm³ bulunmuş, ancak sebep saptanamamış. Yakınmalarına 2 hafta önce ateş eklenince enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yatırılarak tetkikler planlanmış, toraks/batın bilgisayarlı tomografide sağ adrenal bezde 9x5 cm, sol adrenal bezde 6x4 cm septasyonlar ve hipoperfüzyon alanları içeren, heterojen kitleler, kitlelerin çevresinde ödem saptanmış, diğer alanlarda patoloji bulunmamış (Şekil 1).

Hasta endokrinoloji konsültasyon talebi ile görüldü.

Özgeçmiş: KOAH, Diyabet, aorto-bifemoral bypass, kalça protezi, tiroglossal kist ve MNG

Soygeçmiş:

Abla meme ca.

Alışkanlıkları: Sigara; 1 paket/gün, alkol; sosyal içici

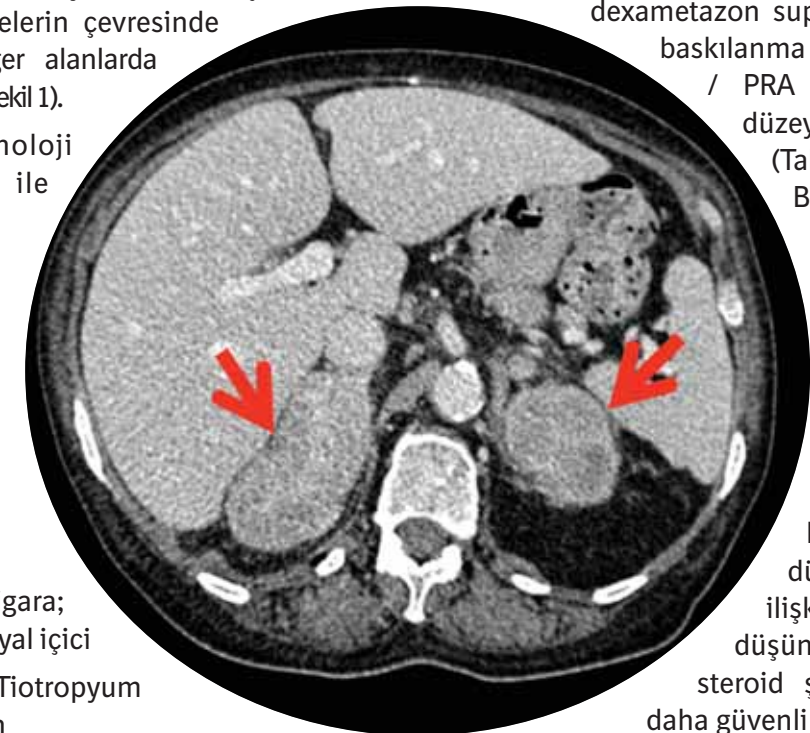
İlaçlar: Aspirin, Tiotropyum bromür inh, Metformin

Fizik muayene:

Ateş 38°C, tiroid solda 1 cm nodül palpabl, kalp ve solunum sesleri derinden geliyor.

Klinik seyir:

Hastada bilateral adrenal metastaz, primer kanser, feokromositoma, granülomatöz hastalık ve primer lenfoma ön tanıları düşünüldü ve tetkikler planlandı. Sistemik granülomatöz hastalık yönünden gerekli ön incelemeler ilgili branşlar tarafından yapılmış ve dışlanmıştı. Radyolojik değerlendirmede kitlelerdeki büyümenin difüz olmaması nedeni ile lenfoma ön tanısı geri plana alındı. Sodyum ve potasyum değerleri normal sınırlarda idi. Hormon aktivitesine yönelik olarak yapılan tetkiklerde bazal kortizol normal düzeyde idi, 1 mg ve 2 gün 2 mg dexametazon supresyon testlerinde tam baskılanma olmadı, Aldosteron / PRA ve idrar katekolamin düzeyleri normal bulundu (Tablo 1). F-18 FDG PET-BT'de surrenal glandlarda hipermetabolizma gösteren kitle lezyonları dışında tutulum saptanmadı (Şekil 2). Bu bulgularla bilateral surrenal kanser ön tanısı ile operasyon kararı alındı. Hastadaki baskılanmayan kortizol düzeylerinin stresle ilişkili olabileceği de düşünülmele birlikte hafif steroid şemsiyesi ile ameliyatı daha güvenli bulundu.



Şekil 1: Adrenal kitlelerin BT görünümü

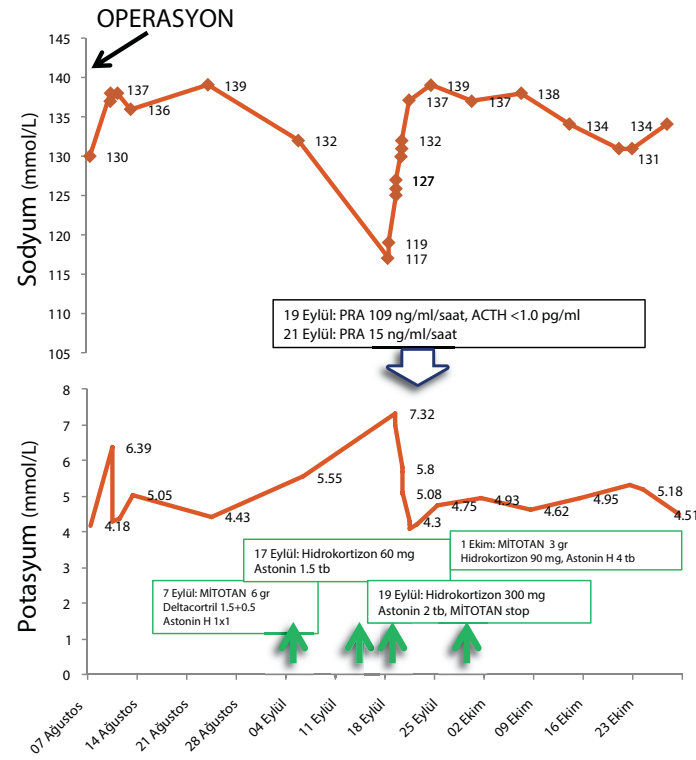
Tablo 1: Preoperatif laboratuvar tetkikleri

	Sonuç	Normal değerler
Kortizol (mcg/dl)	24.54	6.2-19.4
1 mg DXM supr. testi (mcg/dl)	4.99	
2 gün 2 mg DXM supr. testi (mcg/dl)	3.64	
ACTH (pg/ml)	33.09	7.2-63.3
DHEA-S (mcg/dl)	48.09	18.9-205
Androstenedion (ng/ml)	2.56	0.13-0.82
TTestosteron (ng/ml)	0.186	0.06-0.82
17-OH-Pg (ng/ml)	0.393	<0.70
Estradiol (pg/ml)	10.36	5-54.7
Aldosteron (pg/mL)	26	29-161.5
PRA (ng/mL/saat)	2.1	1.9-6.0
İdrar katekolamin düzeyleri	normal	
LDH (U/L)	186	<214
Kromogranin A (ng/ml)	27	<100

Postoperatif takipte steroid dozu azaltılarak replasman düzeyine indirildi (prednizolon 7.5 mg), fludrokortizon 0.1 mg PO başlandı. Patoloji raporunda sağda 8.2 cm, solda 6 cm, kapsül invazyonu gösteren adrenal kanser (Ki-67 %23) bildirildi, çevre dokuya invazyon yoktu. Ameliyat sonrası ateş düzeldi, tekrar yükselmedi. Onkoloji bilim dalı konsültasyonunda lenf bezleri hakkında çok iyi bilgiye sahip olunmamakla birlikte Evre 2 olarak sınıflandı, yüksek Ki67 indeksi (>10), Weiss skorunun 4-5 civarında olması nedeni ile adjuvan mitotan tedavisi altında izlenmesine karar verildi. İhtiyacın artacağı dikkate alınarak prednizolon dozu 10 mg a çıkarıldı. Günde 6 gr mitotanla tedavinin 10. gününde halsizlik, kan basıncının 100/70 mmHg olması üzerine Hidrokortizon 60 mg/gün, Fludrokortizon 0.1 mcg 1.5 tb/gün'e çıkarıldı, ertesi gün genel durumu daha da bozuldu, yatırılarak izlendi, bu arada Na 117 mmol/L, K 7.3 mmol/L bulundu. Takipte 90 mg/gün hidrokortizon ve 2 tb/gün Fludrokortizonla kan basıncı ve elektrolit düzeyleri stabil oldu. Hastadaki tablo replasman dozunun yetersizliği ve mitotan dozunun hızlı artırılması ile açıklandı. Tedaviye tekrar başlandığında elektrolit imbalansı tekrar oluştu,



Şekil 2: F-18 FDG PET-BT görüntülemeye adrenal bezlerde tutulum



Şekil 3: postpraatif sodyum ve potasyum izlemi

dozlar artırıldı, hastanın Hidrokortizon 90 mg/gün ve Fludrokortizon 0.1 mcg 3.5 tb /gün altında izlemine devam edildi (Şekil 3). Hastada mineralokortikoid ihtiyacının daha belirgin olarak artması dikkat çekici idi. Mitotan metabolizması ile aynı yolları kullanması nedeni ile tiotropiyum bromür inhalasyon tedavisi kesildi. Takipte kan mitotan düzeyi hedeflenenin alt sınırında bulundu. Bu arada zaman zaman ekimozlar, diyare atakları oldu. Ön planda mitotan yan etkisi ve bağlantılı surrenal yetersizlik tablosu olarak yorumlanan bu ataklar esnasında yatırılarak izlendi. Tedavinin 3. ayında hastanın da isteği ile mitotan tedavisi kesildi, ilacın kesilmesinden 1.5 ay sonra hasta Hidrokortizon 90 mg/gün ve Fludrokortizon 0.1 mcg 1.5 tb /gün tedavisi ile stabil durumda idi, diyare tekrarlamadı. Adrenal kanser agresif seyirli ve kötü prognozlu bir hastalıktır, nadirdir, bilateral olmasına daha da seyrek olarak rastlanır. Tedavinin en önemli parçası iyi cerrahi rezeksiyondur,

ancak başarılı görünen ameliyata rağmen lokal nüks veya metastaz gelişebilmektedir.

Lenf nodu tutulumu veya metastaz bulunmayan olguda tümör 5 cm'den küçükse Evre 1, büyükse Evre 2 olarak sınıflanır. Lenf nodu tutulumu, etraf dokuya invazyon ve/veya uzak metastaz varlığı Evre 3-4'ü gösterir. Hastaya kemoterapi uygulanması Evre 3-4 olgularda tedavinin bir parçasıdır, ancak ilk 2 evrede tartışmalıdır. Evre 1-2 hasta grubunda kemoterapi uygulaması konusunda "FIRM-ACT study" sürmektedir, ayrıca adjuvan tedavi olarak mitotan kullanımı üzerinde de sıklıkla durulmaktadır.

Kaynaklar:

1. Huang H, Fojo T. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer-a recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3730-2.
2. Stigliano A, Cerquetti L, Sampaoli C, Bucci B, Toscano V. Current and emerging therapeutic options in adrenocortical cancer treatment. *J Oncol.* 2012;2012:408131. doi: 10.1155/2012/408131. Epub 2012 Aug 14
3. Tacon LJ, Prichard RS, Soon PS, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ, Sidhu SB. Current and emerging therapies for advanced adrenocortical carcinoma. *Oncologist.* 2011;16(1):36-48.

Mitotan

Mitotan adrenolitik bir ilaç olup gerek tedavi başarısının çok iyi olmaması gerekse sistemik toksisitesi nedeni ile kullanımında çekinceler olan bir ilaçtır. İlaç etkisi bireysel değişkenlik gösterir, kararlı düzeye ulaşma yavaştır, yağ dokusunda birikir, plazma eliminasyon yarı ömrü 18-159 gündür. İlacın kullanımındaki zorluklar, hasta sayısının azlığı gibi nedenlerle deneyim azdır.

Mitotanın yan etkileri;

- Gastrointestinal sistem
 - Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare
 - KC enzimlerinde yükselme (hepatotoksisite nadir)
- Nörolojik sistem
 - Letarji, somnolans, ataksi, konfüzyon, depresyon
- Hematolojik sistem
 - Sitopeniler, kanama zamanında uzama
- Diğer
 - Ciltte raş, hematüri, sistit
 - Dislipidemi (Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi)
 - Hormon-binding globulinlerin hepatik salınımında artış (Kortizol, sex hormonları, tiroid ve Vit D bağlayıcı globulinler)
 - Jinekomasti, seksüel disfonksiyon
 - Hipofizer etki; FT4 te azalma

Kortikosteroid replasmanını yetersizliği mitotanın yan etkilerini artırır, ayrıca mitotan kortikosteroid eliminasyonunu hızlandırarak ilaca ihtiyacı artırır. Bilateral adrenalectomi olgularında endojen salınım olmaması nedeni ile steroid replasman dozunu ayarlamak ayrıca zordur.

Mitotan kullanımı esnasında hastanın aylık elektrolit, ACTH, PRA, kan sayımı, AST/ALT, kan mitotan düzeyi (hedef: 14-20 mg/l), 3-4 ayda bir TSH, lipid profili ile izlemi önerilmektedir.

Hipofizde Adenom ve Nöroendokrin Tümör

Uzm. Dr. Esra Hatipoğlu

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD*



65 yaşında, erkek

Şikayet: Baş ağrısı, el ve ayaklarda büyüme

Hikaye: Son 10 yıldır baş ağrısı olan ve nöroloji polikliniklerinde takip edilen hastanın son 5 yıldır baş ağrıları giderek artmış, el ve ayaklarda büyüme, karın ağrısı, kilo kaybı şikayetleri de eklenmiş. Hastanın dış merkezde bakılan Somatomedin C düzeyi: 644 ng/ml Growth hormon düzeyi :16 ng/ml saptanması üzerine tarafımıza tetkik amaçlı yatırıldı.

Öz Geçmiş:

Hipertansiyon, benign prostat hiperplazisi

Kullanmakta Olduğu İlaçlar:

Olmesartan-hidroklorotiyazid 20/12.5 mg 1x1, amlodipin 5 mg 1x1

Soy Geçmiş:

Aile anamnezinde bir özellik yok

Fizik Muayene:

Genel durum orta,kaba yüz görünümü, prognatism, dişlerde ayrıklaşma , el ve ayaklar iri, hepatomegali

Boy: 180 cm Kilo: 76,5 kg BMI: 23.6 kg/m²

Kan basıncı :140/80 mmHg Nabız: 75/dk ritmik

Laboratuvar Bulguları

Growth Hormon (ng/ml)	10.6
IGF-1 (ng/ml) (N: 75-225 ng/ml)	549.9
Kortizol (µg/dL)	16
ACTH (pg/mL)	20
PRL (ng/mL)	12.36
Serbest T3 (pg/ml)	3.1
Serbest T4 (ng/dL)	1.29
TSH (mIU/L)	0.8

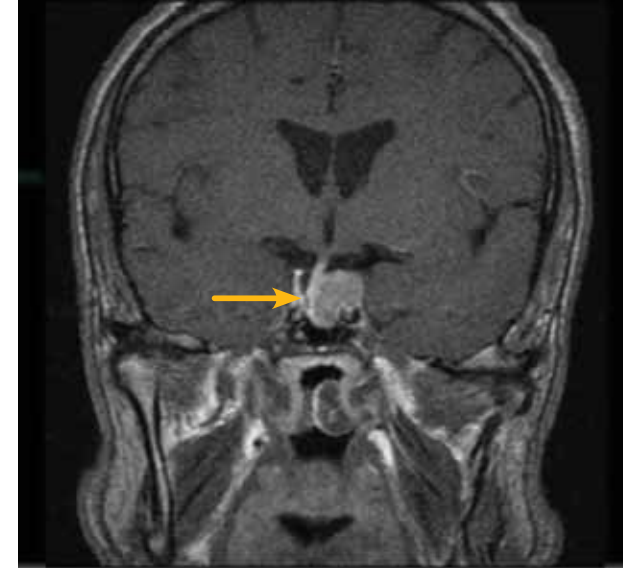
tablo 1: rutin biyokimya değerlendirmesi

Glu (mg/dL)	84
HbA1C (%)	5.3
Üre (mg/dL)	37
Crea (mg/dL)	0.80
Na (mEq/L)	145
K (mEq/L)	3.42
Ca (mg/d)	8.58
P (mg/d)	4.1
Albumin (g/dL)	3.7
PTH (pg/ml)	62
Dvit (ug/l)	9.6
AST (U/L)	13
ALT (U/L)	11
ALP (U/L)	48
GGT (U/L)	7
LDH (U/L)	275
Hgb (g/dL)	11.3
MCV (fL)	82.4
WBC	7460/uL
Neu	3200/uL
Lymp	1220/uL
Plt	114000/uL
ESR (mm)	22
CRP (mg/L)	6
fPSA/PSA	0.25
CA 19-9 (U/ml)	4.65
CEA (ng/ml)	1.55

Oral Glukoz Tolerans Testi ile GH Supresyon Testi

0. dk	60. dk	120. dk
13.9 ng/ml	15.7 ng/ml	9.7 ng/ml

Akromegali tanısı doğrulanan hastanın **Hipofiz MR**'ı çekildi.



Şekil 1: Sellar bölge sol yarımda solda kavernöz sinüse infiltrate 15x11x17 mm adenom

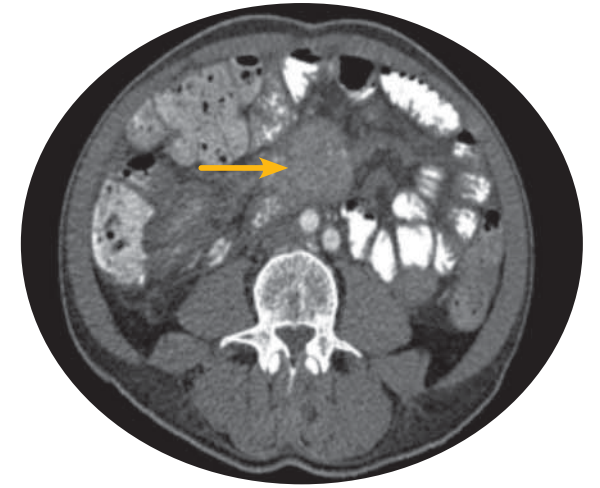
Kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetleri bulunan hastanın akromegali zemininde artmış malignite riski nedeniyle taramaları planlandı.

Tiroid USG: En büyüğü tiroid sağ lobda 20x16 mm heterojen ekoda RDUS ile vaskülarizasyonu seçilen hipoekoik nodül, ve sol lobda 10x5 mm hiperekoik nodül saptandı. Patolojil lenf nodu izlenmedi.

Batın USG: Karaciğer parankiminde en büyüğü sağ lob safra kesesi komşuluğunda segment 5'te 41x40 mm lobüle konturlu, renkli doppler ile internal vaskülarizasyonu olan, target lezyon görünümünde multipl hiperekojen solid lezyonlar (met?). Batın orta hatta umbilikusun hemen altında jejuno-ileal urvelere uyan barsak segmentinde 70x45 mm boyutunda heterojen ekoda, renkli doppler ile belirgin internal vaskülarizasyonu olan solid lezyon. Paraaortakaval en büyüğü 23x18 mm multipl lenf nodları.

Tablo 3: 24 Saatlik İdrarda

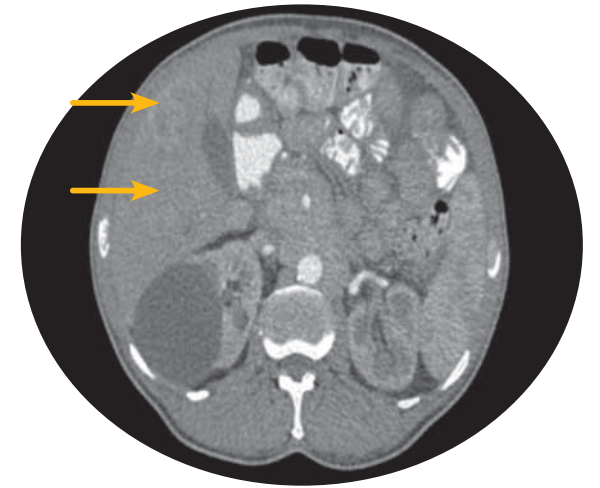
5-HİİA	340.61 mcg/24 st (N: 2-9 mcg/24 st)
Valin Mandelik asit	1.78 mg/24st (N: 1.4-6.6 mg/24 st)
Homovalinik asit	3.07 µg/24st (N: 2-6.9 µg/24 st)
NorMetanefrin	90.98 µg/24st (N: 105-354 µg/24 st)
Metanefrin	112.56 µg/24st (74-297 µg/24 st)



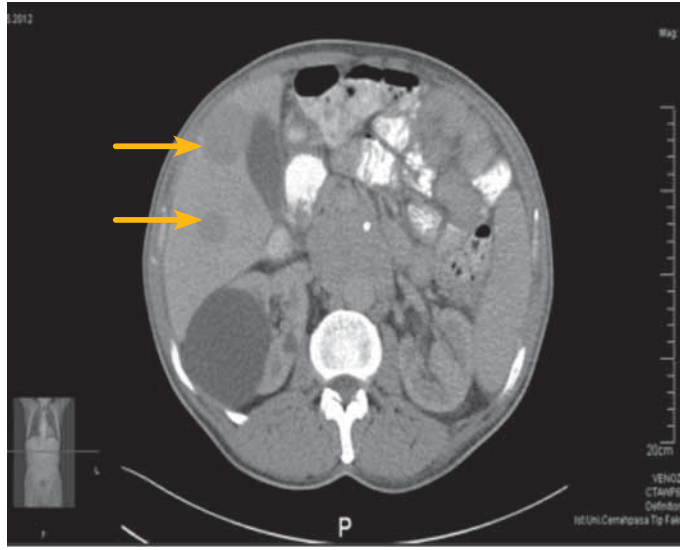
Şekil 2: L2 ve L5 alt end plate vertebra seviyeleri arasında mezenterik yerleşimli 10x7x4 cm lezyon- arteryal faz



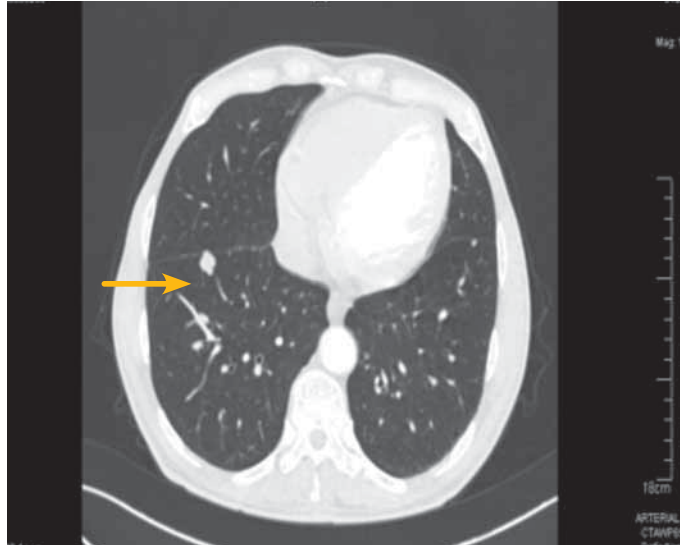
Şekil 2: Lezyonun venöz faz görüntüsü



Şekil 3: Karaciğerde büyüğü segment 5'te 4.5x3 cm olan dağınık yerleşimli çok sayıda arteryal fazda kontrastlanan lezyonlar



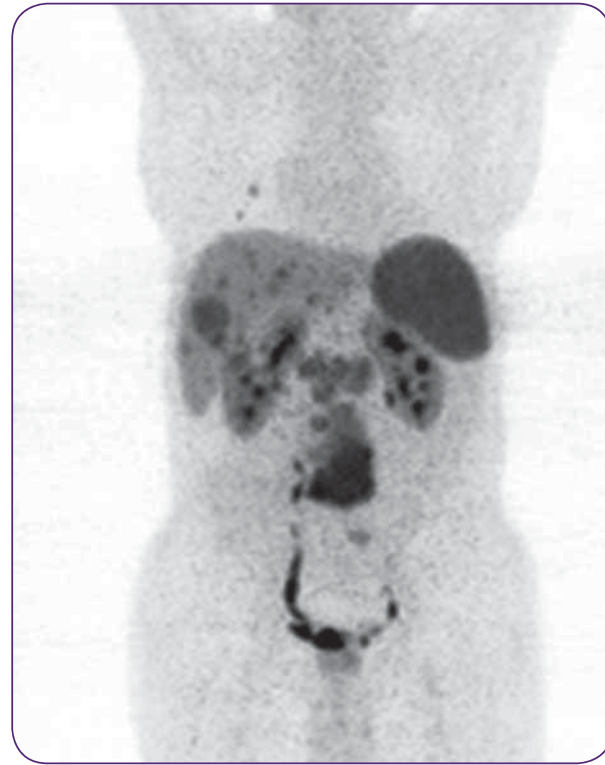
Şekil 4: Karaciğerde geç fazlarda hipodens izlenen lezyonlar



Şekil 5: Sağ akciğer alt lob anterobazal segmenette lobule konturlu 15 mm nodül (met?)



Şekil 6: Sağ akciğer orta lob lateralde 13 mm nodül (met?)



Şekil 7: 68Ga-DOTATATE PET/CT Somatostatin Reseptör PET Sintigrafisi

USG altında sağ lobdaki tiroid nodülünden ve jejuno-ileal ans arasındaki lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı.

Tiroid İİAB: Mikroskopik bulgular- Grup ve mikrofolikül yapıları oluşturan Hürthle hücre grupları

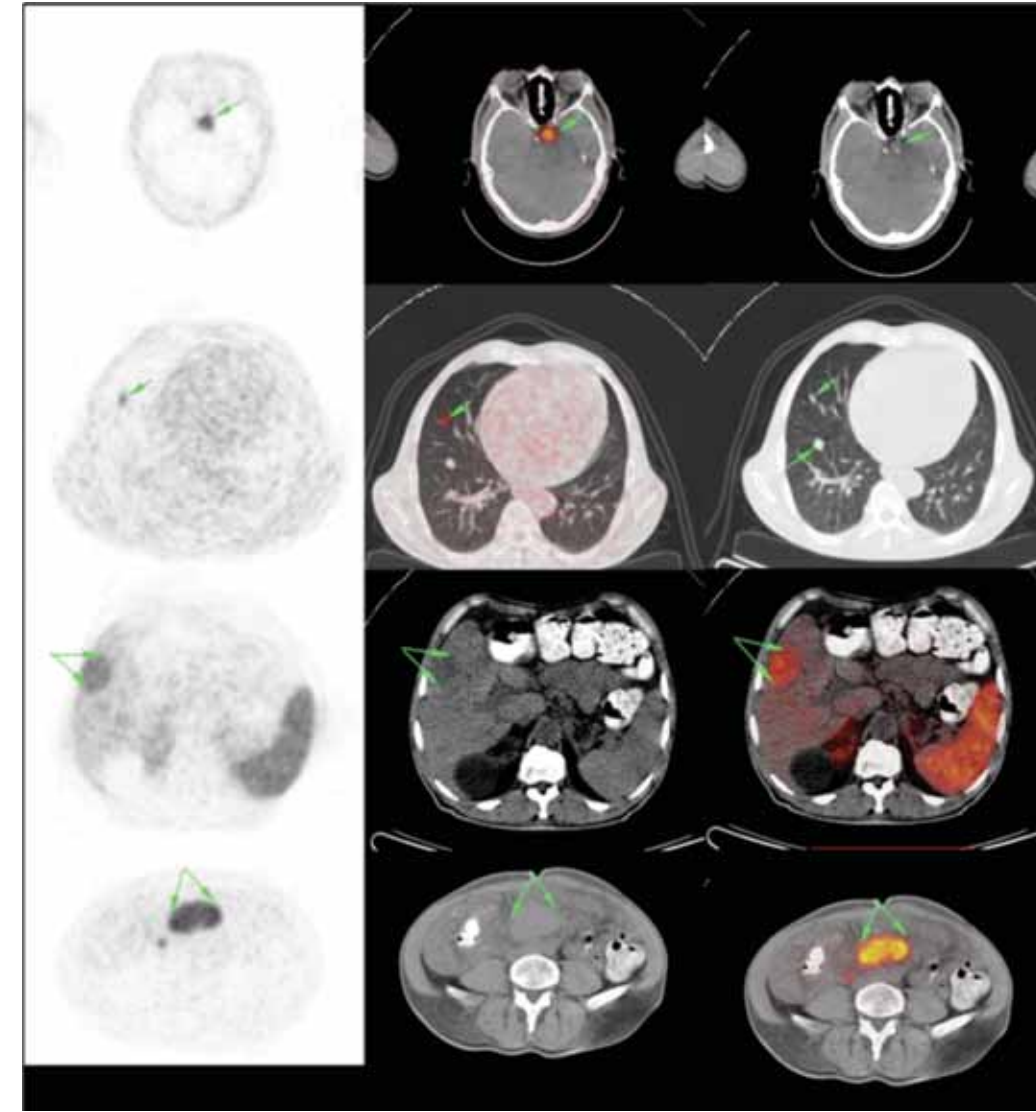
Patolojik Tanı: Hurtle hücreli neop lazı şüphesi

Batın içi kitle-İİAB: İmmünohistokimyasal boyama ile Sinaptofizin ve kromogranin A kuvvetli (+), CD56: fokal zayıf (+), Ki 67 %1-2, Düşük grade'li nöroendokrin tümör saptandı.

Hipofizer adenom (Akromegali) ve Nöroendokrin tümör birlikteliği nedeniyle MEN 1 tanısı konuldu.

Tedavi:

- Nöroendokrin tümörünün yaygın metastatik olması ve hastanın genel durumunun orta düzeyde olması nedeniyle hipofiz adenomu ve nöroendokrin tümöre yönelik operasyon düşünülmüdü.
- Total tiroidektomi uygulandı
- Oktreotid LAR 20 mg 28 günde bir başlandı.
- Peptid reseptör radionüklid tedavi-[177Lutetium-DOTA0,Tyr3]octreotate ilk kür uygulandı.
 - 6-8 haftada bir toplam 4 kür planlandı
- D- vitamini replasmanı yapıldı



Hipofiz tm

Sağ akciğerde metastatik lezyon

Multiple karaciğer metastazları

Batında konglomere LAP'lar

Şekil 8: 18 fdg pet görüntülemesi

Total Tiroidektomi Patolojisi:

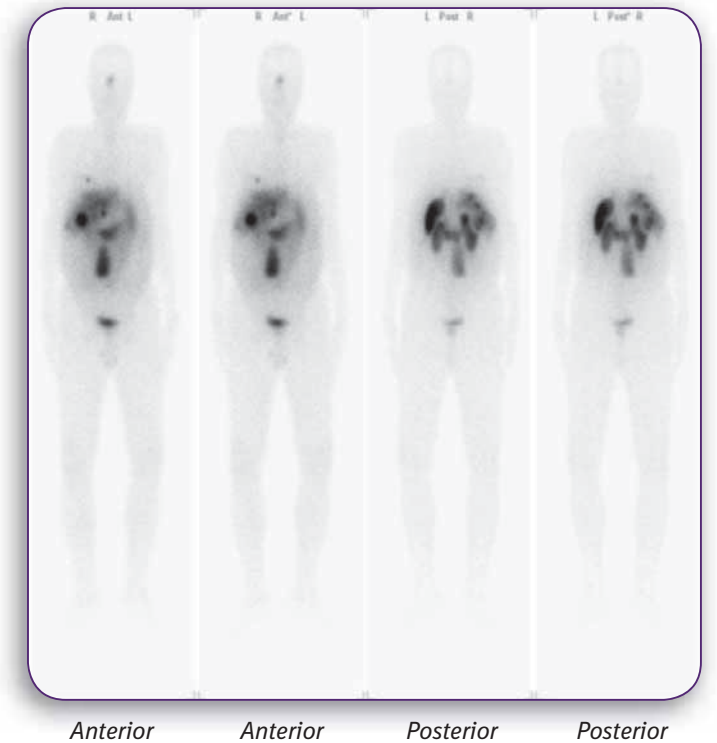
Sağ lob: minimal invazif foliküler karsinom, adenomatöz hiperplazi, nodüllerden birinde Hürthle hücre metaplazisi Çap: 2.7 cm

Sol lob: adenomatöz hiperplazi

- Hastanın survisini ön planda yaygın metastatik olan nöroendokrin tümörü etkilediğinden radyoaktif iyot tedavisi planlanmadı.

Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavisi (PRRT) Lutesyum-177 DOTA-TATE - 3,6 GBq 4 kür olarak planlanan tedavinin ilk uygulaması

Şekil 9: Üçüncü gün alınan tüm vücut görüntülemesi: Hipofiz, akciğer, karaciğer ve batıncı konglomere LAP'larda terapötik ajanın akümüasyonu izlenmiştir (Yoğun radyofarmasötik uptake)



Anterior

Anterior

Posterior

Posterior

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1

- MEN 1 yirminin üzerinde endokrin ve endokrin dışı tümörün birlikteliğine neden olmaktadır (tablo 1)
- Major 3 MEN 1 ilişkili endokrin tümörden 2'sinin birlikteliği MEN 1 tanısı koydurmaktadır (paratiroid adenom, entero-pankreatik endokrin tumors ve hipofiz adenomu).

Tablo 1. MEN 1 de endokrin tümörler ve 40 yaş sonrası penetransları

Paratiroid adenomu (90%)

Entero-pankreatik tumor

Gastrinoma (40%)

Insulinoma (10%)

Nonfonksiyone (NF) -pankreatik polipeptid (20%)

Diğer: Glukagonoma, VIPoma, somatostatinoma, vd. (2%)

Foregut karsinoid

Timik karsinoid NF (2%)

Feokromositoma (<1%)

Bronşiyal karsinoid NF (2%)

Gastrik enterochromaffin-like tumor NF (10%)

Ön Hipofiz

Prolaktinoma (20%)

Diğer: GH + PRL, GH, NF (herbiri 5%)

ACTH (2%),

TSH (nadir)

Adrenal korteks NF (25%)

- Olguların % 85'inden fazlasında paratiroid tümörleri ilk bulgu olmakla birlikte geri kalan %15'inden az bir kesiminde ilk bulgu insulinoma veya prolaktinoma olabilir.
- MEN 1'li olgularda entero-pankreatik tümör farklı klinik serilerde %30-75 oranında mevcutken otopsi serilerinde oran %80'lere ulaşmaktadır.
- Ön hipofiz adenomları sporadik MEN 1 olgularının %25'inde ilk klinik bulgu olabilir.
- Hipofiz adenomları olguların üçte ikisinde mikroadenomdur (çap < 1cm). MEN 1'de hipofiz tümörü tedavisi adenom tipine göre değişir ve tedavi sporadik hipofiz tümörleri ile aynıdır.

OGTT ile GH baskılama testi

- Akromegali tanısında en spesifik dinamik testtir
- Normal bireylerde oral 75 gr glukoz alımından sonraki 2 saati içinde GH düzeyi 1ng/ml veya daha düşüktür
- Glukoz alımı sonrası GH değerlerinin normal bireylerdeki düzeylere baskılanmaması akromegali için tanı koydurucudur
- Glukoz alımı sonrası akromegali hastalarının %85 inden fazlasında GH düzeyleri 2 ng/mL nin üzerindedir¹

1. Jaffe CA, Pan W, Brown MB, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Regulation of GH secretion in acromegaly: reproducibility of daily GH profiles and attenuated negative feedback by IGF-I. J ClinEndocrinolMetab. 2001;86(9):4364.

Akromegalide Sık Rastlanan Sorunlar

Tümöre bağlı etkiler

- Başağrısı ve görme bozukluklukları
- Hiperprolaktinemi – mikst tümör sekresyonu veya tümör sap basısı
- Hipopituitarizm,kavernöz sinus sendromu
 - Hipotiroidi,
 - Hipogonadizm,
 - Hipokortizolizm

GH/IGF-1 fazlalığının sistemik etkileri

- Yumuşak doku ve deri
 - Akral büyüme,
 - Deri kalınlığında artış,
 - Yumuşak doku hiperplazisi
 - Artmış terleme
 - Akantozis nigrikans
- Kardiyovasküler
 - Ventriküler hipertrofi (akromegalik kardiyomyopati)
 - Interventriküler septum kalınlığında artış
 - Diastolik ve/veya sistolik disfonksiyon
 - Diastolik kalp yetmezliği
 - Aritmiler
 - Hipertansiyon
 - Ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon
- Metabolik bozukluklar
 - Bozulmuş açlık glukozu
 - Diyabetes mellitus
 - İnsulin direnci
 - Trigliserit artışı
- Solunum bozuklukları
 - Üst solunum yolu obstrüksiyonu
 - Makroglosi
 - Uyku apnesi
 - Ventilatuvar disfonksiyon
- Kemik ve eklem
 - Eklem kıkırdak kalınlığında artış
 - Artropati/osteoartrit
 - Osteopenia
 - Karpal tünel sendromu
 - Periferik nöropati ve kas güçsüzlüğü
- Diğer endokrin bozukluklar
 - Multinodüler guatr
 - Hiperkalsiüri
 - Hiperparatiroidi
- Neoplastik komplikasyonlar
 - Gastrointestinal sistem polipleri ve kolon kanseri
 - Diğer gastrointestinal maligniteler
 - Tiroid maligniteleri
 - Meme kanseri
 - Prostat kanseri
 - Melanom

Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavisi (PRRT)

Lutesyum-177 Dota-Tate

Somatostatin analogları ile işsaretlenmiş Peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) inoperabil, somatostatin reseptörü pozitif nöroendokrin tümörlerin tedavisinde yeni gelişmekte olan bir tedavi protokolüdür. Bu yaklaşım ile hastaların **çoğu** başarılı şekilde tedavi edilmiş, kabaca hastaların %25 inde >%50 oranında tümör küçülmesi sağlanmıştır 1

PRRT tedavisinde radyoaktif olarak işsaretlenmiş hormon analogu tümör hücrelerindeki somatostatin reseptörlerine spesifik olarak bağlanır. Spesifik bağlanma, rezidüel radyoaktivitenin hızlı klirensi, tümör hücrelerinde radyoaktivitenin uzun süre retansiyonu ve daha az sistemik yan etki profili ile PRRT eksternal radyoterapi ve sistemik kemoterapiye tercih edilir bir tedavi yöntemidir.

Endikasyonları

- Octreotid sintigrafisinde tümör 'uptake'i en az normal karaciğer 'uptake'i kadar yüksek olmalı
- Sintigrafi ile somatostatin reseptör pozitifliği gösterilmiş olmalı
- İnoperabl nöroendokrin tümör
- Yaşam beklentisi en az 3-6 ay olmalı
- Karnofski performans skoru >%50 veya ECOG <4

Kontraendikasyonlar

- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <40-50 ml/dk)
- Hematolojik bozukluklar
 - Hgb <8 gr/dl
 - Plt <75x109/l
 - WBC <2x109/l
- Ciddi karaciğer yetmezliği
 - Total bilirubin >3xnormalin üst sınırı
 - Albumin <3 mg/dl
 - PT uzaması
- Ciddi kardiyak bozukluk

Her tedavi siklusu öncesi gereken laboratuvar değerlendirmeleri

- Karaciğer fonksiyon testleri (AST,ALT,bilirubin)
- Böbrek fonksiyonu (kreatinin,üre,kreatinin klirensi)
- Hematoloji (tam kan sayımı)
- Başlangıçta yüksekse ise kromogranin-A ve/veya serum tümör belirteçleri

Yan etkileri

- Hafif akut etkiler: bulantı-kusma, tümör yerinde artan ağrı
 - o Tedaviden sonra bir kaç gün içinde görülürler
 - o Genellikle hafif düzeyde ve semptomatik tedavi ile giderilebilirler
 - o 177Lu-DOTATATE ile hafif saç dökülmesi de bildirilmiştir ancak tedaviden 3-6 ay sonra düzelmektedir
- Ciddi toksisiteler
 - o Kemik iliği toksisitesi
 - o Böbrek yetmeliği
 - o Hepatotoksiste

Kaynaklar:

1. Trump D, Farren B, Wooding C et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Quarterly Journal of Medicine 1996; 89: 653-669.
2. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 5658-5671
3. Marx SJ 2001 Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Scriver CR Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 943-966
4. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, et al. 1991 Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10 years prospective screening study in four kindreds. J ClinEndocrinol Metab 73:281-287
5. Carty SE, Helm AK, Amico JA, et al. 1998 The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery 124:1106-1114
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5658-71.
7. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;21(1):111-29.

Paratiroid Karsinomu

33 yaşında, kadın

Kliniğimize son iki senedir yaygın kemik ağrıları, yürümede güçlük çekme şikayetleriyle başvurdu. Vital bulguları stabil ve kaşektik görünümü olan olan hastanın fizik muayenesinde boyun sol tarafında 3 cm boyutlarında kitle mevcuttu. Diğer sistem bakıları olağandı. Özgeçmişinde panik atak dışında hastalığı mevcut değildi. Alkol ve sigara kullanımı olmayan hasta, panik atak tedavisi için essitalopram 10 mg ve mirtazapin 30 mg dışında ilaç kullanmıyordu. Dış merkezde yapılan tüm vücut KMD sinde L1- L4 T skoru -5,7 , femur boynu T skoru -5,5 idi.

Hastanın laboratuvarında

Hgb: 10,1 g/dl (n: 11,5-15,5) Hct %34 (n:35,5-48) WBC: 5,82 x10³/nL (n: 3.8-10 x10³/nL) Plt: 208 x10³/nL (n: 150-400 x10³/nL)

Glukoz: 88,1 mg/dl (n: 70-100 mg/dl)

Mg : 2,18 mg /dl (n: 1,58 - 2,55 mg/dl) Alb:4,27 g/dl (n.3,5-5 g/dl) Cr: 0,57 mg/dl (n: 0,5-0,9 mg /dl) BUN: 9,01 mg/dl (n:9-23 mg/dl) TSH 1,13 Uiu/ml (n: 0,55 - 4,78 u IU/ml) saptandı.

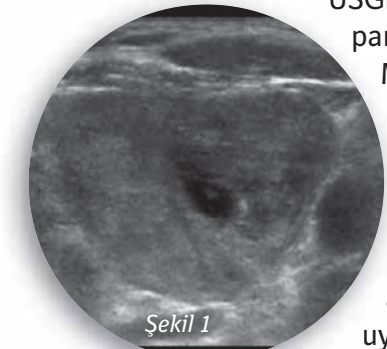
Ca: 11,1 mg /dl (n: 8,6 - 10 mg /dl)
P:1,75 mg /dl (n: 2,7 - 4,5 mg /dl)
Alkalen Fosfataz 1677 U/L (n:35-104 U/L)
Alkalen Fosfataz kemik izoenzimi 1792 U/l (n:0-65 U /l)
PTH >1900 pg/ml (n :11,1 - 79,5 pg /ml),)
24 saatlik idrarda Ca 262,2 mg (n: 42 - 353 mg)
25 -OH- D vit < 4.0 ng /ml (n. 25-80 ng /ml)

Hastadaki mevcut klinik ve laboratuvar bulguları açıklamak amacıyla yapılan boyun USG'de sol inferior parotid gland lokalizasyonunda; 35x28 mm boyutunda, santralinde kistik dejenere alanlar izlenen heterojen hiperekoik RDUS incelemede belirgin

Prof. Dr. Ertuğrul Taşan
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

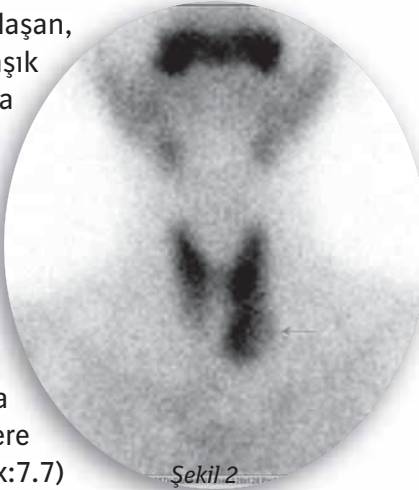


hipervasküler lezyon izlendi (Şekil 1).

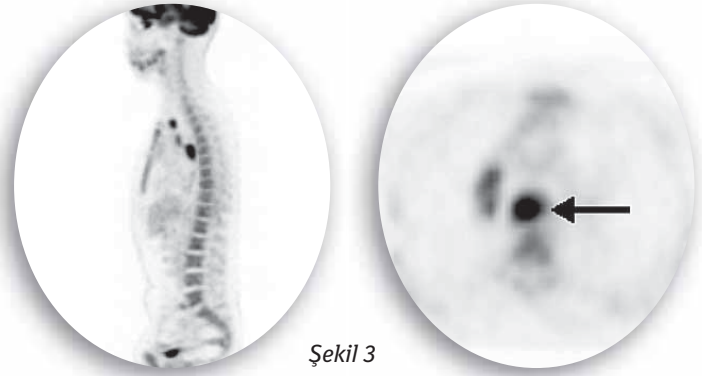


USGnin ardından çekilen paratiroid SPECT Tc-99m MIBI sintigrafisinde tiroid glandı sol lob alt pol komşuluğunda izlenen yaklaşık 3 cm çapındaki aktivite artışı gösteren, primer paratiroid adenomu-neoplazisi ile uyumlu lezyon görüldü (Şekil 2).

Yüksek parathormonu ve ciddi osteoporozu olan hastada preoperatif olarak paratiroid karsinomu düşünülerek hastaya PET CT çekildi. PET CT'de baş boyun görüntülerinde; tiroid bezi alt pol komşuluğunda aksial kesitlerde yaklaşık 2.5x2 cm ve kraniokaudal yaklaşık 3 cm boyutlarında ölçülen düşük düzeyde FDG tutulumu seçilen yumuşak doku dansiteli kitlesel lezyon (SUVmax:1.8) görülürken toraks görüntülerinde;karina-subkarinal alanda posteriorda, sağ paraözefageal komşulukta özefagusu sola doğru iten, aksial kesitlerde yaklaşık 1.5 cm çapa ulaşan, kraniokaudal yaklaşık 2-2.5 cm boyutlarında ölçülen, yoğun FDG tutulumu gösteren hipermetabolik kitlesel lezyon/lenfadenopati (SUVmax:14.5), sağ hiler bölgede üst lob inferior-anterior komşuluğunda daha belirgin olmak üzere birkaç adet (SUVmax:7.7)



hipermetabolik lenf nodları ve iskelet sisteminde; multipl hipermetabolik litik karakterde kemik lezyonları izlendi (Şekil 3-4-5-6-7-8).



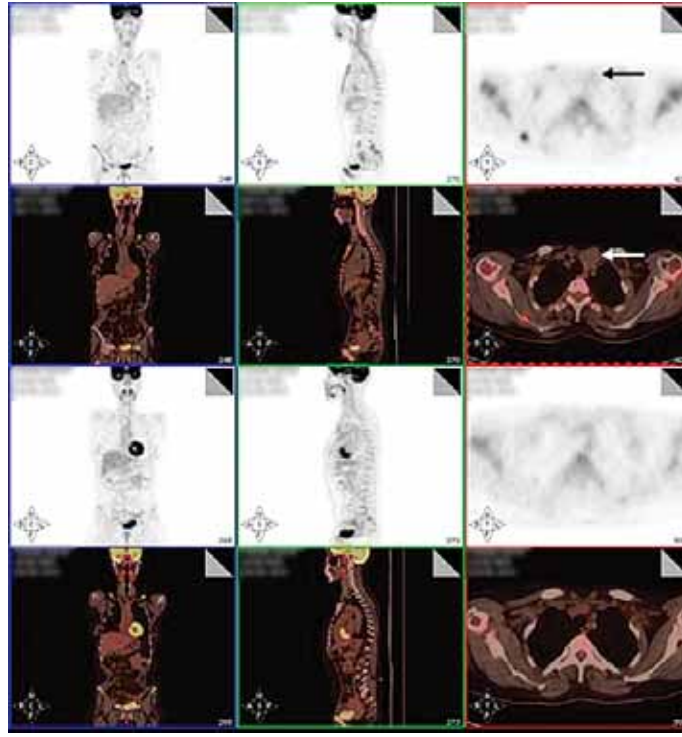
Şekil 3

Hasta bu bulgularla paratiroid karsinomu ön tanısıyla opere edildi. Patoloji raporu kapsüler ve çevre yağlı doku invazyonu mevcut, Ki-67:%8,bcl-2 (+), p53 fokal zayıf, büyüğü 4 cm, küçüğü 2 cm çapında paratiroid karsinom olarak rapor edildi.

Postop PTH 18 pg/ml ye kadar gerileyen, Ca değeri 6 mg/dl' e düşen hastaya gerekli intravenöz kalsiyum replasmanının ardından hipokalseminin tedavisi için kalsitriol 0,5 mcg 3*1 ve kalsiyum 1000 mg 2*1 başlandı.

Patoloji sonucu paratiroid karsinomu gelen vakaya mediastendeki LAP'ına yönelik mediastenotomiyle biyopsi uygulandı. Biyopsi sonucu nekrozaşan granülomatöz iltihapla uyumlu olarak gelen hastaya tüberküloz tanısı konarak tüberküloz tedavisi başlandı.

Literatürde histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış paratiroid lezyonlarının (adenom/karsinom/hiperplazi) USG ile % 52, BT ile % 57, C-Methionin PET-CT ile % 81 oranında öngörülebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur(2). Bununla beraber paratiroid karsinomlarında PET-CT kullanımına yönelik yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Buna karşın klinik olarak paratiroid karsinomunun tanısında ve takipte nüks, metastaz saptanmasında özellikle MIBI sintigrafisinde tutulum yoksa PET-CT ile lezyon lokalizasyonu yapılan vaka sunumları mevcuttur ve bazı yazarlar tarafından PET-CT'nin bu gibi durumlarda faydalı olabileceği belirtilmektedir(3).



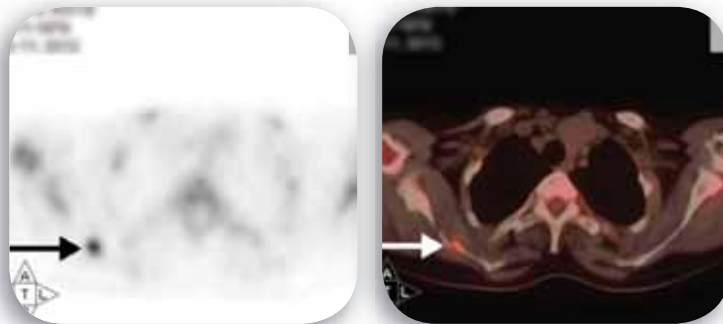
Şekil 4

2 ay 4'lü tedavi sonrası 2'li anti -TBC tedavisiyle devam edildi.

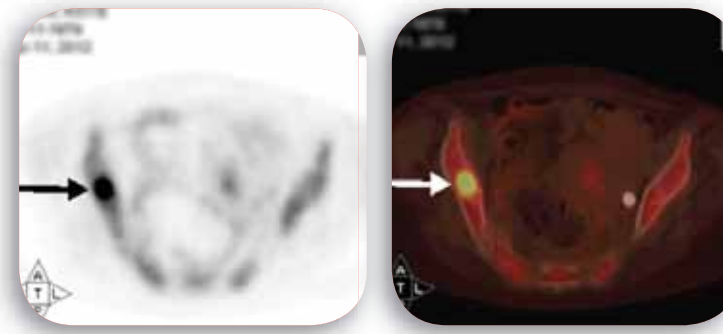
Hastanın takiplerinde izlenen Ca, P, ALP ve PTH değerleri tablo 4'de verilmiştir.

Postop 6.ayda hastaya nüks ve metastaz açısından değerlendirmek amacıyla ikinci kez PET CT çekildi.

Paratiroidde tutulum görülmeyen hastada preop çekilen PET' te tespit edilen kemikteki yaygın litik lezyonların ve mediastendeki LAP'ların gerilediği görüldü (Şekil 9-10-11). Poliklinik takibine alınan hastanın kalsiyum değerlerinin tekrar yükselmesi durumunda MIBI sintigrafisi ile takip edilmesi planlandı.

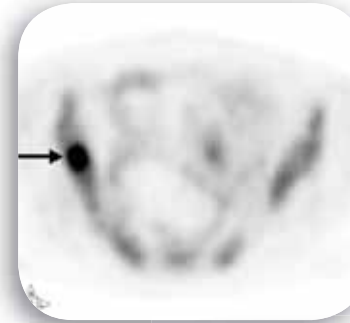


Şekil 6

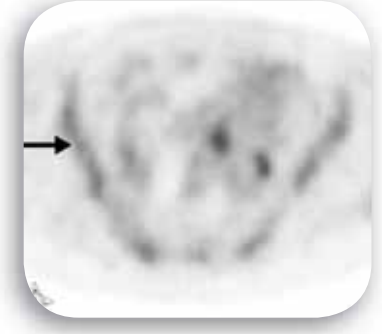


Şekil 7

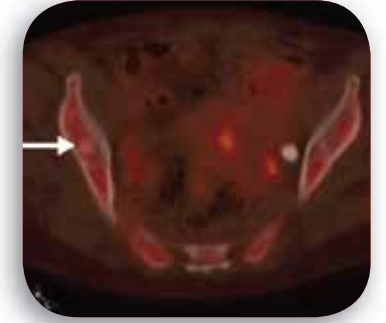
Sunulmuş olan vakada ise paratiroid karsinomunda paratiroid lojunda anlamlı bir tutulum izlenmemiş, kemikte ve mediastende ise metastaz düşündürülecek bulgulara rastlanılmıştır. Bununla beraber hastanın tedavisiyle kemikteki lezyonların hiperparatiroidiye bağlı litik lezyonlar, mediastendeki lezyonların ise tüberküloza bağlı LAP'lar olduğu anlaşılmıştır. Bu vaka paratiroid patolojileri ile ilgili tanı ve takipte PET-CT çekilen hastalarda hem tutulan hem tutulmayan bölgelerin malignite ile ilişkisi açısından dikkatli bir inceleme yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bununla beraber paratiroid kanserlerinde PET-CT kullanımı,duyarlılığı ve spesifitesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



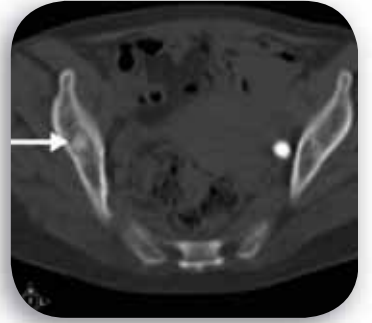
Şekil 8



Şekil 9



Şekil 10



Şekil 11



Şekil 12



Şekil 13

Primer hiperparatiroidide paratiroid karsinomu düşündüren bulgular

- Ca>14
- PTH 2 kattan fazla yüksek
 - Adenomda genelde 2-3 kat artış
 - Karsinomda 3-10 kat
- Hiperkalsemik hastada servikal kitle
- Hiperkalsemi ve vokal kord tutulumu
- Hiperparatiroidik hastada böbrek ve kemik tutulum bulgularının birlikte olması

Primer Hiperparatiroidili hastalarda en az birinin varlığında operasyon düşünölmelidir (TEMD önerileri):

- Nefrolitiazis
- Başka nedenlerle açıklanamayan kreatinin klirensi (GFR) düşüklüğü
- Hiperparatiroidik kemik hastalığının radyolojik bulguları
- Hiperparatiroid noromuskuler hastalık bulguları
- Hiperkalsemiye bağlanan semptomlar

Hayatı tehdit eden hiperkalsemi atakları

Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda en az birinin varlığında operasyon düşünölmelidir(TEMD önerileri):

- Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması,
- Hesaplanan kreatinin klirensinin 60 ml/dk altında olması,
- Kemik mineral yoğunluğunun Lumbar vertebra, total kalca, femoral boyun ve 1/3 radius alanında T skorunun -2.5 SD daha düşük olması veya oncesinde frajilite kırığı varlığı,
- 50 yaş altı hasta

Tablo 4- Vakanın takipte laboratuvar bulguları

	PREOP	POSTOP 1. gün	POSTOP 2. AY	POSTOP 4. AY	POSTOP 6. AY
PTH (pg/ml)	>1900	18,0	255	59	328,4
Ca (mg/dl)	11,1	10,08	8,92	9,3	8,7
P (mg/dl)	1,75	1,67	2,41	2,0	3,2
ALP (U/L)	1677	1189	628	334	227
25- OH-D vit (ng/ml)	< 4.0	<4.0	-	-	33,6
TSH (Uiu/ml)	1,13	0,07	1,48	1,15	1,7

Kaynaklar

1. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 197-205
2. Khan S; Lloyd C; Szyszkowski T; Win Z; Rubello D; Al-Nahhas A. (1 Jun 2008). PET imaging in endocrine tumours. *MINERVA ENDOCRINOLOGICA*. 33:41-52
3. Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, Boschin IM, Pennelli G, Saladini G, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol* 2011;2:348-354.

Von Hippel Lindau Hastalığı



Uzm. Dr. Esra Hatipoğlu

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

39 yaşında, kadın

Şikayeti:

Adet düzensizliği, kilo artışı

Hikayesi:

Onbir yıl önce hemanjioblastom nedeniyle opere olan ve ardından radyoterapi uygulanmış olan hastanın son 5 yıldır devam eden yaklaşık 40 kg kilo artışı ve son 10 aydır adet düzensizliği mevcutmuş. Altı ay önce dış merkezde kranyal hemanjioblastom, feokromositoma, renal ve pankreatik kistleri nedeniyle Von Hippel Lindau Hastalığı tanısı konarak feokromositomasına yönelik sağ adrenalectomi uygulanmış. Merkezimize operasyon sonrası devam eden şikayetleri ve cushingoid özellikleri nedeniyle refere edilmiş.

Öz Geçmiş:

Ek Hastalıklar: Primer hipotiroidi ve diyabet

Kullanmakta Olduğu İlaçlar:

Metformin, Levothyroxine, kalsiyum and D vitamini tablet.

Soy Geçmiş:

Baba ve kız kardeşle kranyal hemanjioblastom mevcutmuş.

Fizik Muayene:

Aydede yüzü, buffalo hörgücü, santral obezite, gövdede pitriasis versicolor ile uyumlu döküntüler, bilateral aksillada akantozis nigrikans mevcuttu.

Kan basıncı :110/80 mmHg Nabız: 78/dk ritmik Boy: 150 cm Kilo: 87 kg BMI: 38.7 kg/m2

Laboratuvar İncelemesinde:

Glukoz: 80 mg/dL Kreatinin: 0.65 mg/dL Sodyum: 146 mEq/L Potasyum:4.2 mEq/L

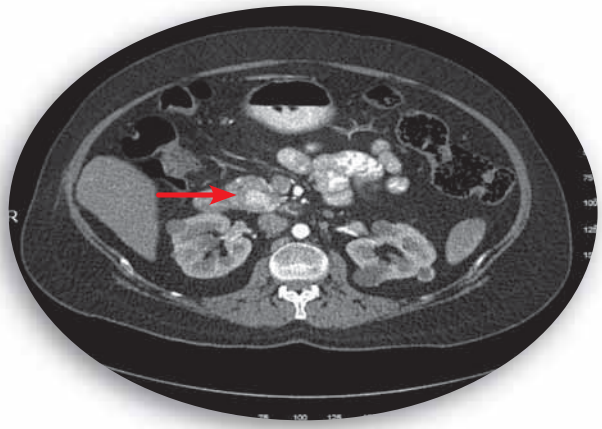
Total Kolesterol: 225 mg/dL LDL kolesterol: 153 mg/dL Trigliserit: 187 mg/dL HDL: 61 mg/dL

Bazal kortizol (µg/dL)	18.9
ACTH (pg/mL)	68.4
DHEA-SO4 (µg/dl)	264.2
FSH (mIU/mL)	0.43
LH (mIU/mL)	0.01
Östradiol (pg/mL)	19
PRL (ng/mL)	14.07
Serbest T4 (ng/dL)	1.18
TSH (mIU/L)	2.2

24 saatlik idrarda	
Serbest kortizol	: > 1000 nmol/24st
Valinmandelik asit	: 0.54 mg/24 st (N: 1.4-6.6 mg/24 st)
Homovalinik asit	: 4.07 µg/24 st (N: 2-6.9 µg/24 st)
NorMetanefrin	: 131.67 µg/24 st (N: 105-354 µg/24 st)
Metanefrin	: 94.61 µg/24 st (74-297 µg/24 st)

- 1 mg dekzametazon supresyon sonrası serum kortizol: 21 µg/dl
- 2 gün 2 mg mg dekzametazon supresyon sonrası serum kortizol: 19.4 µg/dl
- 8 mg dekzametazon supresyon sonrası serum kortizol: 36.3 µg/dl

Ektopik Cushing sendromu düşünölen hastanın odak belirlemek amacıyla Toraks ve Batın BT'leri planlandı: Sol akciğer inferior lobda 13 mm nonkalsifiye nodül, pankreas unsinat prosete 14 mm lezyon , ilk lezyonun posteromedialinde 8 mm lezyon, pankreas kollum ve korpus bileşkesinde 12 mm lezyon, çok sayıda pankreatik ve renal kistler izlendi (şekil 1-3).



Şekil 1. Pankreasta en büyüğü 14 mm çapında ve bu lezyonun posteromedialinde 8 mm lezyon

Galium-68 Somatostatin Receptor PET : Pankreas başında yoğun somatostatin tip 2 reseptörü içeren primer tümör, sağ böbrek hilusu düzeyinde aortakaval lenfatik sistemde ve sol akciğer inferior lob posterior segmentte metastazla uyumlu tutulum izlendi (şekil 4).

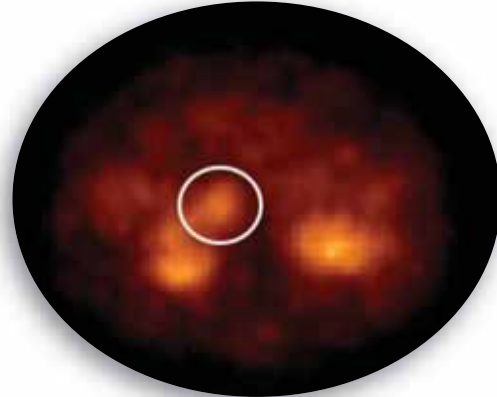


Şekil 2. Pankreas baş ve korpus bileşkesinde ~12 mm lezyon

membranöz (+) ve Ki 67 < %1 olan düşük grade'li nöroendokrin tümör saptandı.

Tanı: Von Hippel Lindau Hastalığı (VHLD) ve Ektopik ACTH salgılayan metastatik pankrea-tik nöroendokrin tümör (PNET)

Tümör yaygın metastatik olduğu ve hasta operasyonu kabul etmediği için cerrahi ve nükleer tıp ile konsültasyonlar sonucunda Peptid reseptör radionüklit tedavi - [177 Lutetium - DOTA0, Tyr3] octreotate 6-8 haftada bir toplam 4 kür olacak şekilde planlandı (şekil 4-7). Hiperkortizolizm için ketakonazol 600 mg/gün eklendi.



Şekil 3. Pankreas başındaki lezyonun arteryal ve venöz fazdaki görüntüleri

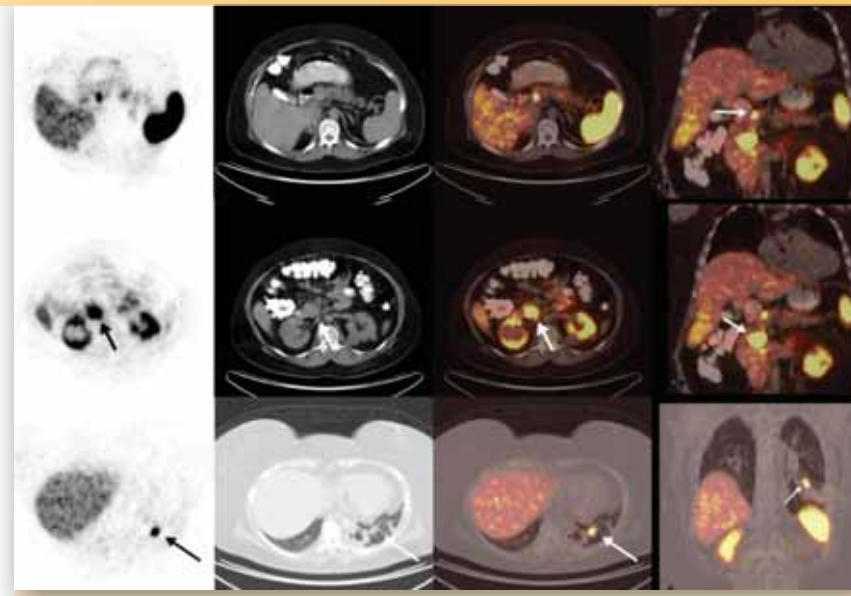
İlk uygulamadan sonra hastada herhangi bir yan etki izlenmedi ve hasta 10 gün sonra taburcu edildi. Uygulamadan 2 ay sonra hastanın durumu stabil idi, idrarda serbest kortizol düzeyi yüksek seyretmekteydi (2519 nmol/24 st).

Şekil 3. Pankreas başındaki lezyonun arteryal ve venöz fazdaki görüntüleri

Endoskopik USG altında pankreas başındaki lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyamada Sinaptofizin ve kromogranin A kuvvetli (+), CD56 fokal

Şekil 3. Pankreas başındaki lezyonun arteryal ve venöz fazdaki görüntüleri



Şekil 4. 68Ga-DOTATATE PET/CT-Somatostatin Receptör PET Sintigrafisi

Nöroendokrin Tümörlerde Cerrahi Dışı Güncel Tedavi Seçenekleri

• Sistemik kemoterapi

- o Sadece bazı tümör tiplerinde etkili
- o Metastatik mid-gut karsinoidleri ve iyi diferansiye gastrointestinal karsinoidler görece kemoterapiye duyarız olsalar da, pankreatik nöroendokrin tümörler streptozosin bazlı kemoteraplere, özellikle de flurourasil ve

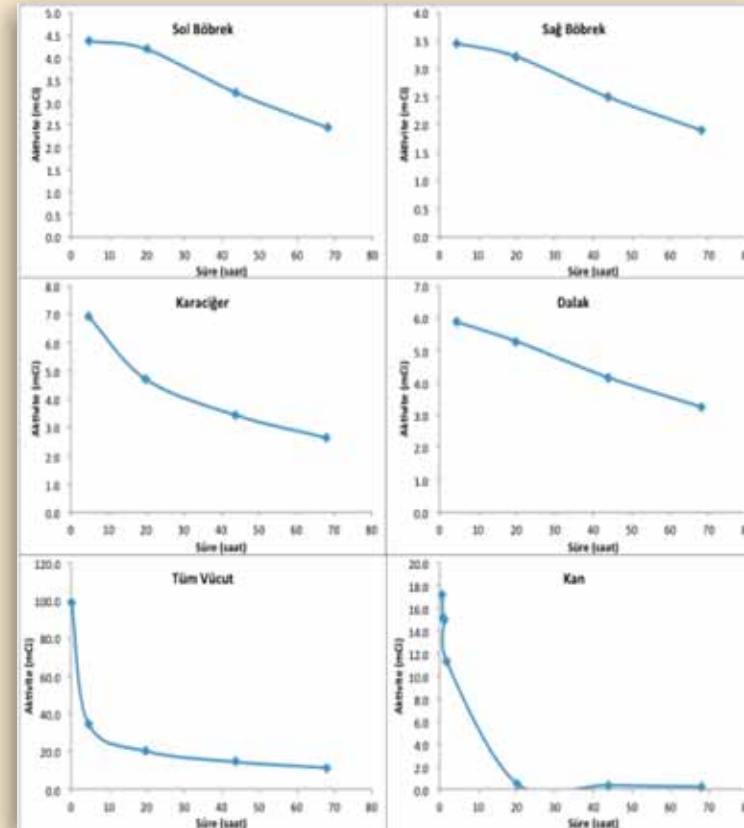
Pankreas başı yerleşimli primer tümör doksorubisin içerenlere, %40 oranında yanıt verirler

• Embolizasyon/Kemo embolizasyon ile sitotoksik tedavi

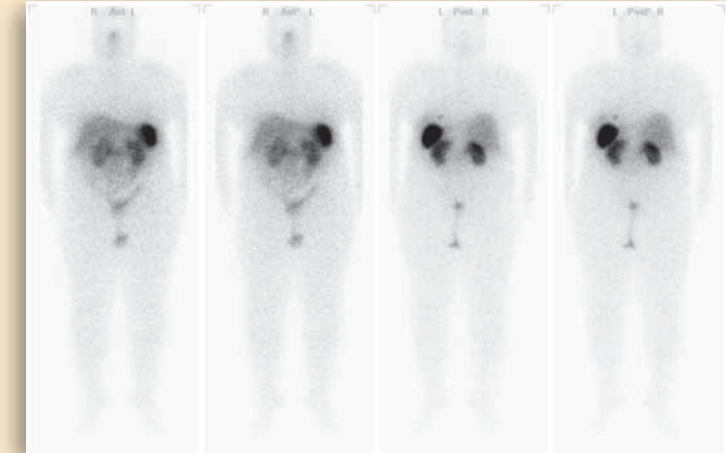
- o Belirgin karaciğer tutulumu olan hastalarda tümörde embolizasyon/kemoembolizasyon ile vasküler oklüzyona bağlı iskemi oluşturulabilir
- o Çalışmalar her iki prosedür ile %40-80 oranında semptomatik yanıt ve embolizasyon ile %7-75, kemoembolizasyon ile %12-75 oranında biyokimyasal yanıt olduğunu göstermektedir

• Biyoterapi

- o Somatostatin analogları
- o Tümör küçülmesi hastaların %10 unundan azında görülmüş
- o Ancak tümör büyümesinde stabilizasyon hastaların %50' sinde, stabil hastalık %37-45 inde saptanmıştır
- İnterferon α
- o Tümör küçülmesi hastaların %10 unda görülmüş
- o Stabil hastalık %70 inde ve
- o Progresif hastalık %23 ünde saptanmış



Şekil 7. PRRT tedavisinin dozimetrisinde organ dozlarının güvenilir sınırlarda kaldığı izleniyor. Tedavi planladığı şekilde güvenle tekrar edilebilir.



Şekil 6. Üçüncü gün alınan tüm vücut görüntülemesi

Organlar	Doz (mGy)
Sol Böbrek	4146.61
Sağ Böbrek	3221.09
Karaciğer	954.29
Dalak	9631.91
Kırmızı Kemik İliği	110.74
Tüm Vücut	168.62

Von Hippel Lindau Hastalığı (VHLD)

- Otozomal dominant geçişli
- VHL geni 3. Kromozomun kısa kolunda (3p25-26) lokalize
- VHL tumor supressor protein inaktivasyonu-fonksiyon kaybı sonucunda hastalık gelişmekte

VHLD-TANI KRİTERLERİ

(i) Ailede VHLD hikayesi mevcut ise

Merkezi sinir sisteminde hemanjioblastom veya retinal hemanjioblastom, renal hücreli karsinom, feokromositoma, pankreatik tümör, epididimal kistadenomdan birinin bulunması

(ii) Ailede VHLD hikayesi yoksa

Merkezi sinir sisteminde hemanjioblastom ile birlikte renal hücreli karsinom, feokromositoma, pankreatik tümör, epididimal kistadenomdan birinin bulunması

VHLD-KLİNİK SINIFLAMA

	Retinal HB	MSS HB	RCC	Feo	Pank. Tm
VHLD tip 1	+	+	+	-	-
VHLD tip2A	+	+	-	+	+
VHLD tip2B	+	+	+	+	+
VHLD tip2C	-	-	-	+	?

VHLD-PNET

- Pankreasta genellikle selim kistadenom bulunur
- PNET daha nadir: %6-17
- VHLD zemininde PNET bulunduğu genellikle nonfonksiyoneldir, yavaş büyürler
- ve düşük oranda metastaz (< %10) yaparlar en sıkta karaciğer metastazı yaparlar
- VHLD'de PNET tanısı için optimal bir tarama yöntemi yok- klinik şüphe önemlidir.
- PNET- yüksek oranda vasküler tümörlerdir, BT ve MR da arteriyel fazda kontrast tutulumu tanıda yardımcıdır, %52 si pankreas başında lokalizedir
- Esas tedavi cerrahidir ancak tedavi hasta ve tümör özelliklerine göre bireyselleştirilmeli

Peptid reseptör radionüklit tedavi - [177 Lutetium - DOTA0, Tyr3] octreotate

- 177Lutetium-işaretli somatostatin analogunun tümör hücrelerindeki somatostatin reseptörüne bağlanma kapasitesi yüksek ve spesifiktir
- Rezidüel radyoaktivitenin hızlı klirensine rağmen radyoaktivite tümör hücrelerinde yeterli sürede kalır
- Kemoterapi ve radyoterapiye göre t tümör hücrelerinde daha fazla etki ve daha az sistemik yan etkiye neden olur
- **Peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT)**
 - o PRRT tedavisinde radyoaktif olarak işaretlenmiş hormon analogu tümör hücrelerindeki somatostatin reseptörlerine spesifik olarak bağlanır.
 - o Bu yaklaşım ile hastaların çoğu başarılı şekilde tedavi edilmiş, kabaca hastaların %25 inde >%50 oranında tümör küçülmesi sağlanmıştır
- **Karsinoid ve adacık hücre tümörlerinde moleküler terapi**

Faz 2 düzeyinde çalışmalar mevcuttur.

- o PDGFR, KIT, ABL, ve RET onkogenini hedefleyen moleküler tedavi (ör:imatinib)
- o Anjiyogenezi hedefleyen moleküler tedavi (SU11248-VEGFR ye etkili tirozin kinaz inhibitörü)
- o EGFR yi hedefleyen moleküler tedavi (Gefitinib)
- o MTOR hedefleyen moleküler tedavi (Everolimus ve Temsirolimus)

Leyding Hücreli Tümör



Uzm. Dr. Bülent Canbaz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları BD

73 yaşında, kadın

Şikayeti: Saç dökülmesi, tüylenme artışı ve seste kalınlaşma

Yaklaşık bir yıldır bu şikayetleri var.

Testosteron düzeyi 8 ng/ml (N:0,02-0,41)

Menopoz öncesindeki dönemde:

hirsutizm ya da menstürel siklus düzensizliği, polikistik over sendromu, infertilite, konjenital adrenal hiperplazi veya Cushing sendromu gibi bir endokrinopati yok.

Kullandığı ilaçlar:

Amlodipin/Valsartan 10/160 mg tab 1x1,
Metoprolol 50 mg tab 1x1,
İsosorbid-5-mononitrat 20 mg tab 1x1/2,
ASA 100 mg tab 1x1,
Atorvastatin 20 mg tab 1x1

Fizik Muayene:

Boy: 1.64 m, Kilo: 82 kg

Erkek tipi saç dökülmesi, tüm vücutta belirgin tüylenme (şekil 1), kas kütlesinde yaşa ve cinsiyetine göre belirgin artış, ses kalın

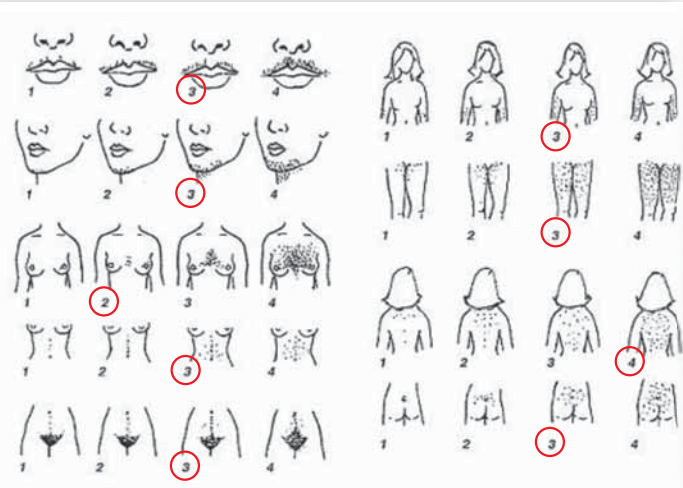
Laboratuvar

Hemogram:

WBC: 9.800/μL, Hgb: 15.0 g/dL, Htc: %46.3, MCV: 91 fL, MCH: 29.4 pg, MCHC: 34 g/dL ve PLT: 333.000/μL

Biyokimya

Glukoz (mg/dL)	93
AST (U/L)	16
BUN (mg/dL)	14
ALT (U/L)	17
Kreat (mg/dL)	0.9
Alb (g/dL)	4.5
Na (mmol/L)	144
TG (mg/dL)	64
K (mmol/L)	4.3
T. kol (mg/dL)	132
Cl (mmol/L)	105
HDL (mg/dL)	39
Ca (mg/dL)	9.8
LDL (mg/dL)	80
P (mg/dL)	2.7
VLDL (mg/dL)	13
ALP (U/L)	160



Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru: 27/36 (N<8)



Şekil 1. kadında yaygın kıllanma

Hormon profili	
Total testosteron:	8,19 ve 10,54 ng/ml (N:0,02-0,408)
Serbest testosteron	11,01 pg/ml (N:0,02-3,09)
DHEAS	11,95 µg/dl (N:35-430)
17OHP	0,40 ng/ml (N:0,08-1,3)
LH	9,2 mIU/ml
FSH:	28,3 mIU/ml
β-hCG	0,6 mIU/ml
SHBG	27,47 nmol/L (14-68)
TSH	0,852 mIU/ml
ft4	12,8 pmol/L
PRL	10,1 ng/ml (N:4,8-23)
Kortizol:	13,4 µg/dl (5-25)
Androstenedion	2,2 ng/ml (N:0,6-3,1)

- 45 yaşındaki bekar oğluyla aynı evde yaşadığını söyleyen hasta kendisinin ya da oğlunun virilizasyona yol açabilecek herhangi bir ilaç kullanmadığını ifade ediyordu.

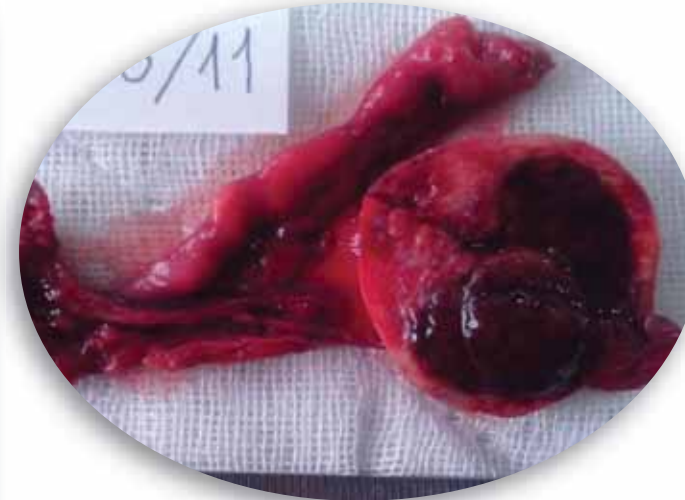
İlaç maruziyeti? İlaç/madde suistimali? Bu aşamadan sonra bilateral over ven örnekleme yapıldı.

Bu değerler ile hasta total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO) için jinekoloji kliniğine sevk edildi, her iki over çıkarıldı.

Operasyon sonrası hastanın hirsutizmi belirgin oranda düzeldi, saç dökülmesi azaldı.

Ancak ses kalınlığı sebat etti.

	2 gün 2 mg Dxm öncesi	2 gün 2 mg Dxm sonrası
Kortizol (µg/dl)	13,4	0,5
Total Testosteron (ng/ml)	7,07	7,41
DHEA-S (µg/dl)	11,95	13,28



Şekil 1: Sağ over ve tubanın makroskopik görünümü



Şekil 2: Sağ over ve tubanın makroskopik görünümü

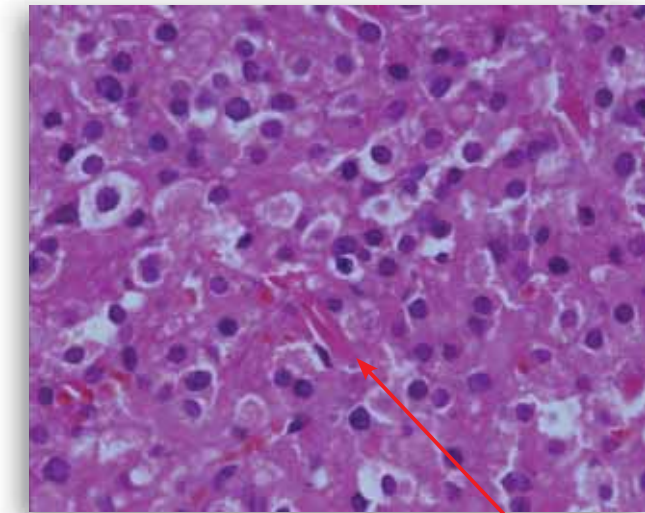
Tablo 3: Over ven örnekleme

	Sağ over veni	Sol over veni	Periferal ven (sağ jugular ven)
Androstenedion (ng/mL)	>10	1,50	2,2
Testosteron (ng/mL)	15,0	7,0	10
B-hCG (mIU/mL)	0,1	0,1	0,1

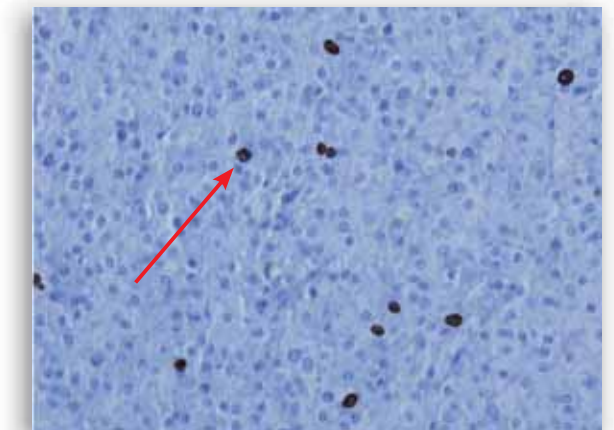
Tablo 4: Operasyon öncesi ve sonrası hormon değerleri

	Operasyon Öncesi	Operasyon sonrası
Total testosteron (ng/mL)	7,07	0,05
Serbest testosteron (pg/mL)	11,01	0,68
DHEA-S (µg/dL)	11,95	7,56
17-OHP (ng/mL)	0,40	0,63
LH (mIU/mL)	9,2	23,4
FSH (mIU/mL)	28,3	51,6
Estradiol (pg/mL)	40,1	16,8
Progesteron (ng/mL)	0,1	0,0
Androstenedion (ng/mL)	2,2	<0,30
SHBG (nmol/L)	27,47	35,67

Patoloji sonucu: Sağ overin kapsülüne yapışık 2,1x1,7x1,3 cm boyutlarında tümöral lezyon, histolojik incelemede Leydig hücreli tümör, Ki-67 indeksi: %3 olarak raporlandı.



Şekil 3: Reinke kristali



Şekil 4: Ki-67 boyama: %3

Eğer androjenik semptomların başlangıcı hızlı ise, androjen salgılayan bir tümör akla gelmelidir. Özellikle amenore, düzensiz menses ve virilizasyonun da bu duruma eşlik ediyor olması uyarıcı olmalıdır.

Yükselmiş testosteron (>2 ng/ml)

DHEAS (>70 µg/dl; 700 ng/ml)

androjen sekrete eden bir tümör

(ancak adrenal kaynaklı tümörlerin %50'sinde, over kaynaklı tümörlerin %20'sinde testosteron seviyeleri daha düşük bulunabilir)

Hiperandrojenik hastalardaki over tm insidensi: 1:500-1:1000 kadardır

Ancak anamnez ve FM, lab'dan daha iyi bir prediktördür.

Sonuç

Virilizasyon tespit edilen kadın hastada:

1) Testosteron (>2 ng/ml) v

DHEAS (>70 µg/dl; 700 ng/ml) ise:

Adrenal veya over kaynaklı tm?

2) 2 gün 2 mg DST yap

Baskılanma yoksa görüntüleme yöntemleri

3) Odak yoksa: Sampling?

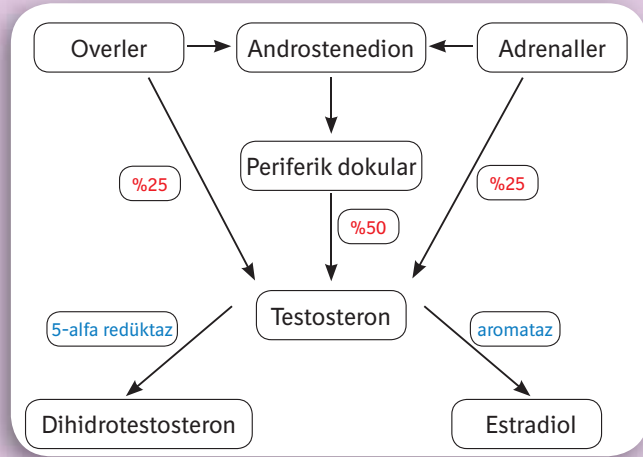
Androjen aşırı sekresyonunun kaynağı:

DHEAS } Normal → Adrenaller değil
17OHP }

DST ile süprese olmayan testosteron seviyesi: overler

Tablo 2. Androjenlerin rölatif aktiviteleri

Steroid	Aktivite
Dihidrotestosteron	300
Testosteron	100
Androstenedion	10
DHEA, DHEA-S	5



• Dihidrotestosteron “vellüs”ün “terminal kıl”a dönüşmesinden sorumludur.

- Kıl folikülleri testosteronun, dihidrotestosera dönüşmesini sağlayan 5-alfa redüktaz enzimine sahiptir. Ayrıca DHEA ve androstenedion'u testosterona dönüştüren enzimleri de içerirler.
- Hirsutizm, androjen etkisindeki alanlardaki terminal kılların fazlalığıdır. (üst dudak, çene, favori, kulak sayvanı, burun üstü, sırt, göğüs, areola, aksilla, alt abdomen, pubik üçgen, ön uyluk)
- Hirsutizm genellikle menstrüasyon düzensizliği ve akne ile birlikte görülmektedir.

- Hirsutizm hipertrikozdan ayırt edilmelidir, **hipertrikoz**, androjen etkisinde olmayan **vellüs artışıdır**.
- Virilizasyon; hirsutizm, akne ve düzensiz mensesin, seste kalınlaşma, kas kitlesinde artış, temporal kellik, klitoromegali, libido artışı, meme atrofi gibi maskülinizasyon bulguları ile birlikteliğinden oluşur.
- Virilizasyon, erkek değerlerine yakın kan androjen seviyeleri sonucunda oluşur ve sıklıkla androjen üreten **tümöre** bağlıdır.

Otoimmün Tiroid Hastalığı ve Tiroid Hormon Direnci Sendromu Birlikteliği



Uzm. Dr. Betül Ekiz Bilir
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

33 yaşında, kadın

Şikayet: Ateş, boğaz bölgesinde ağrı, heyecanlandığında çarpıntı şikayetleriyle başvurdu. Ateş nedeniyle sık sık antibiyoterapi reçetelenme öyküsü olan hastanın öyküsünden çocukluğundan beri guatrı olduğu, 5,5 aylık ve 6,5 aylık iki gebeliğinin düşükle sonuçlandığı öğrenildi. Canlı doğumu olmayan vakanın son 2 yıldır PTU max 3x3 tablet alırken başka merkezce kontrolü sağlanamadığından tarafımıza 2009'da sevki yapılmış. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olmayan vaka ½ paket/ gün sigara içmekteydi.

Fizik muayene: Tiroidi diffüz palpable ve Evre III guatrı olan vakanın derisinin sıcak, tiroid lojununsa hassas ve kızamık olduğu fark edildi. Tremoru olmayan vakanın kan basıncı 100/60 mmHg, kalp tepe atımı 96/dk olarak ölçüldü. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar: Geçmişte yapılan tetkiklerinden 20.7.2007 tarihli tiroid fonksiyon testlerinden fT3: 8,47 pg/ml (3,1-6,9), fT4: 39,52 ng/dl (12-22), TSH: 0,63 µIU/ml (0,27-4,2) olarak ölçüldüğü görülen vakanın tarafımızca bakılan otoantikörlerinden TRAb: 338 U/lt (9-14), Anti-Tg: 10 U/lt (0-115), Anti-TPO: 11 U/lt (0-34) olarak saptandı. Fakültemize başvurudan önce 28.8.2007'de yapılan tiroid USG'sinde sağ lob büyük, gland kontürü muntazam, ekosu tabii; sol 1/3 alt bölümde 13x10x16,5 mm'lik glanda göre daha düşük ekolu keskin sınırlı nodül saptanmış olan vakanın Eylül 2008 tarihli Tc sintigrafisi ise tiroid normalden büyük, aktivite dağılımı homojen, bilateral aktivite tutulumu artmış, sol alttaki nodül hipoaktif olarak yorumlanmış. Hastanın geçmiş laboratuvar tetkikleri tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Geçmiş laboratuvar tetkikleri.

Tarih	fT3 (pg/ml)	fT4 (ng/dl)	TSH (µIU/ml)	Aldığı tedavi
20.7.07	8,47 (3,1-6,9)	39,52 (12-22)	0,63 (0,27-4,2)	
14.1.09	7,07 (1,8-5,1)	2,49 (0,9-1,7)	2,72 (0,27-4,2)	PTU 3x1 ile
20.4.09	6,34 (1,8-5,1)	1,34 (0,9-1,7)	10,09 (0,27-4,2)	PTU 3x2 ile
10.9.09	3,1 (2-3,9)	0,21 (0,61-1,12)	61,05 (0,34-5,6)	PTU 3x2 ile → LT4 25 mcg eklenmiş.
13.10.09	6,31 (2-3,9)	0,38 (0,61-1,12)	30,08 (0,34-5,6)	PTU 3x2 + LT4 50 mcg ile

Klinik izlem: Serbest tiroid hormonları yüksek olmasına rağmen tekrarlanan TSH' leri baskılanmayan vakada ön tanı olarak tiroid hormonlarına direnç (THD) sendromu ile TSH salgılayan hipofiz adenomu düşünüldü. Ayırıcı tanısı için yapılması planlanan TRH testi, TRH elde edilemediğinden yapılamadı. Alfa subunit/TSH molar oranı ve TR-beta gen analizi de hastanemizde çalışılmadığından doğrudan hipofiz görüntülemesine geçilmesine karar verildi. 24.4.2009'da çekilen hipofiz MR'ında adenoma rastlanmayan vaka TRAb pozitifliği de göz önüne alınarak tiroid hormon direnci sendromu zemininde Graves hastalığı tanısını aldı. Israrlı gebelik isteği nedeniyle hiperfonksiyone tiroid dokusunun ortadan kaldırılması ve operasyon sonrası oral levotiroksin replasmanlarının kontrollü yapılabilmesi amacıyla Kasım 2009'da total tiroidektomi uygulandı. Tiroid patolojisinde tiroid sağ, sol ve piramidal loblarda diffüz hiperplazi saptanırken sol lobdaki nodülün adenomatöz nodül olduğu ve yapılan İHK boyamada galaktin, mezotel hücre, CK 19-9 ile boyanma görülmeyip Ki-67 ile % 5-10 oranında boyanma saptandı. Postoperatif dönemde kalıcı hipotiroidi ve hipoparatiroidi gelişen vaka halen LT4, Kalsiyum ve Kalsitriol replasmanı almaktadır. Düzenli olarak takiplerine gelmeyen vakanın hastanemizde

yapılabilen tetkikleri tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Vakanın tetkik sonuçları.

Tarih	fT3 (pg/ml)	fT4 (ng/dl)	TSH (μIU/ml)	Aldığı tedavi
Nisan 2010	3,41 (2-3,9)	1,05 (0,61-1,12)	33,32 (0,34-5,6)	LT4 100 μg
Ağustos 2010		1,1 (0,61-1,12)	60,39 (0,34-5,6)	LT4 100 μg
Mayıs 2011	4 (2-3,9)	1,55 (0,61-1,12)	11,2 (0,34-5,6)	LT4 150 μg
Ekim 2011	4,54 (2,3-5)	1,27 (0,8-1,58)	37,5 (0,4-4)	LT4 100 μg

Operasyonunun üzerinden 2 yıla yakın süre geçmesine rağmen hala gebelik gerçekleşmediğinden gen analizi yapabilme şansını elde ettiğimiz Haziran 2011’de THD’ni kesinleştirmek amacıyla hastanın ve 1. derece akrabalarının kan örnekleri, tiroid hormon reseptörü-β (T3R- β) mutasyonu araştırılmak üzere Chicago Üniversitesi’nden Dr. S. Refetoff’un tiroid laboratuvarına gönderildi. Yapılan inceleme neticesinde TR-beta R320C mutasyonu saptandı. 320. sıradaki Arg’in Cys ile yer değiştirmesi sonucu Sitidin yerine Timidin gelmesi ile oluşan R320C missense mutasyonunun de novo olduğu, ailenin diğer üyelerinde mutasyona rastlanmadığı bildirildi. 2012 yılının başlarında fakültemizde de T3R- β gen analizi yapılmaya başlanması üzerine mutasyonu bir kez daha çalışılarak doğrulandı. Yapılan literatür taramasında aynı mutasyona sahip değişik ülkelerden başka 10 ailenin daha mevcut olduğu, bunlardan sadece ikisinde mutasyonun de novo olduğu görüldü. Nadiren teşhislenebilmesi nedeniyle çok sık saptayamadığımız bu sendromda, vakamızda da olduğu gibi düşük riskinin diğer annelere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Kaynaklar:

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu; 2012:9.
2. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. Resistance to thyroid hormone. In: Jameson JL, De Groot LJ (Eds.). Endocrinology, Adult and Pediatric. 6th ed. Saunders Elsevier; 2010. p.1745-59.
3. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. JCEM 2010;95:3189-93.

Tiroid Hormon Direnci

Sıklığının 40.000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilen otozomal dominant geçişli bu sendromda, fT₃ ve fT₄ yüksekken, TSH normal veya yüksek bulunur. THD sendromunun, 2012 başında yayınlanan alfa gen mutasyonlu tek vaka haricinde, T3R-’nın ligand bağlayan alanını kodlayan c-erbAB geninde saptanan yüzlerce farklı mutasyon sonucunda geliştiği bildirilmiştir. Ayırıcı tanısında öncelikle TSH salgılayan hipofiz adenomu bulunmaktadır. Birinci derece akrabalar arasında benzer tiroid hormon değişikliklerinin olması, hipofiz görüntülemesinin normal olması, TSH serum alfa-glikoprotein subünite değerlerinin artmamış olması THD lehinedir. THD’de T3 supresyon testine ve TRH testine yanıt alınırken, TSH salgılayan hipofiz adenomunda bu testlere yanıt alınmaz¹.

Bu sendromda tiroid hormonlarına karşı mutant reseptörle farklı dokularda farklı cevap alınması söz konusudur². THD’nin zaman içerisinde otoimmün tiroid hastalığına zemin hazırladığı düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde otoimmün tiroid hastalığı ile THD birlikteliğinin olabileceği görülmektedir³. Tedavisinde hipofizer TSH salgısı üzerine supresif etki gösterdiği bilinen ancak ülkemizde bulunmayan D-T4 ile hipertiroidi kliniği gerileyip klinik ötiroidizm sağlanabilir. TSH düzeyleri kontrol altına alınana kadar yüksek doz L-T4 verilmesi daha kolay ulaşılabilir alternatif bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi sırasında taşikardi oluşması durumunda, iodo tironin metabolizmasını değiştirebilecek Propranolol yerine, Atenolol kullanılması önerilmektedir.

Konjenital Adrenal Hiperplazi



Uzm. Dr. Havva Sezer
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

29 yaşında, erkek

Şikayeti: Halsizlik, bulantı, her iki yan ağrısı

Öz Geçmiş: Bronşektazi

Soy Geçmiş: Anne, dede DM

Alışkanlıkları: Sigara ve alkol kullanmıyor

İlaç: Deltacortril 5 mg 1x1 tb (bir aydır), Foradil combi inhaler 2x1, Transamine 500 3x1 kp, Sinecod 50 3x1 tb

FM: GD iyi, bilinç açık, koopere, oryante

*KB: 110/70 mmHg *Nb: 81/dk

*Boy: 155 cm *Ağırlık: 59 kg *BÇ: 90 cm

*VKİ: 24 kg/m²

Ortostatik hipotansiyon yok

Ciltte , ağız mukozasında, avuç içlerindeki çizgilerde, meme başlarında hiperpigmentasyon

Tiroid grade 1a palpabl

Dinlemekle SS bilateral kaba, exprium uzun

Genital değerlendirme normal

Aksiller, pubik, göğüs kıllanması, sakal ve bıyık gelişimi erişkin erkek tipinde (öyküde tıraş olma sıklığında azalma yok)

Diğer sistem muayeneleri doğal

LABORATUVAR BULGULARI

Deltacortril almadan önce (dış merkezde)

Kortizol: 1 ug/dL

Kısa ACTH Stimülasyon Testi (250 mcg):

0. dk Kortizol: 2,2 ug/dL

30. dk Kortizol: 2,7 ug/dL

60. dk Kortizol : 2,9 ug/dL

Deltacortril 5 mg 1x1 başlanıyor.

Laboratuar Bulguları

DELTACORTRİL 5 mg 1x1 alırken

ACTH (0-45 pg/mL) 549.9

KORTİZOL ug/dL **3,79**

DHEAS (34,5-568 mcg/dl) 77,05

FSH (1,9-18,9 mIU/mL) 16,26

LH (1,7-9,6 mIU/mL) 5,84

TOTAL TESTESTERON (270-1730 ng/dl) 412

SERBEST TESTESTERON (4,5-42 pg/ml) 2,7

PRL (2,7-18,3 ng/ml) 14,78

TSH (0,55-4,78) 1,38

FT3 (1,57-4,71 pg/mL) 2,92

FT4 (0,74-1,52 ng/dL) 1,18

PRA(0,2-2,8 ng/ml/saat) 1,7

Aldosteron(20-180 pg/ml) 1314

• SÜRRENAL MR : Sağ sürrenalde 5x3 cm, sol sürrenalde 3x1,5 cm çapında hafif heterojen iç yapıda kalsifikasyon içermeyen non-adenomatöz kitle lezyonlar izlenmiştir (Şekil 1).

• Skrotal USG:

Sağ testis, epididim boyutları ve parankim ekoları normaldir.

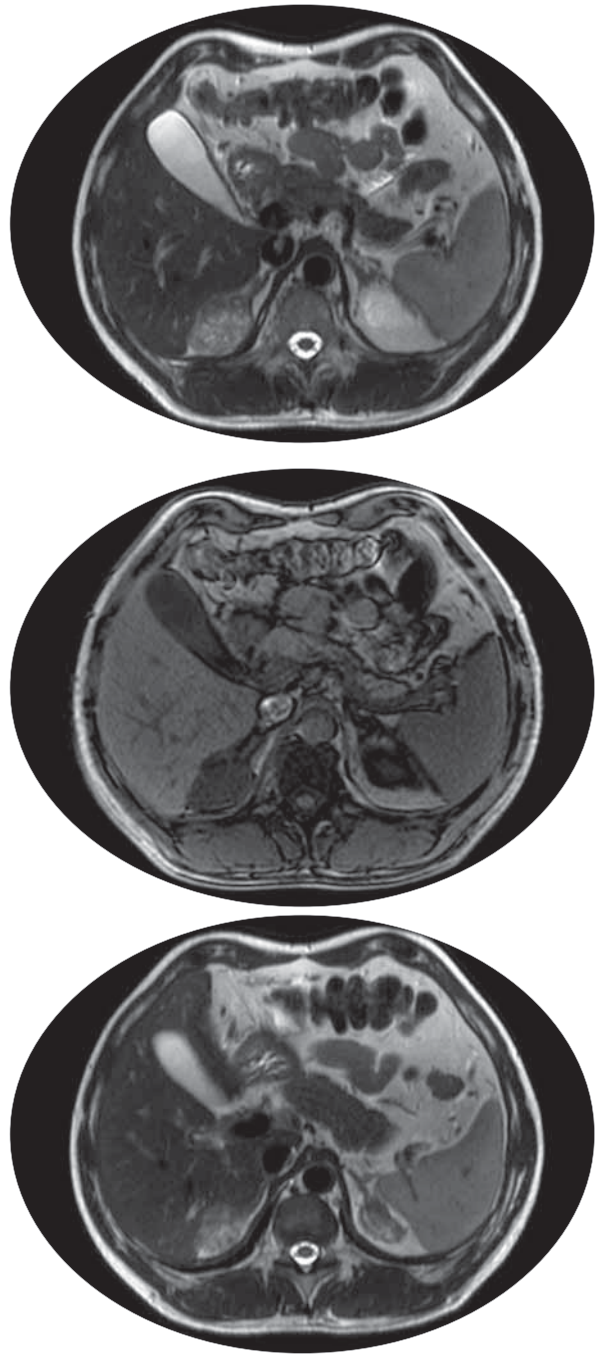
Sol testis sağa oranla atrofiktir.

Sağ testiste 2 cm çaplı, sol testiste 1,5 cm çaplı lobüle konturlu, içerisinde kalsifikasyon alanları olan solid lezyonlar izlenmiş olup testis tümörü açısından şüpheli bulunmuştur. Mevcut kitleler doppler ile belirgin kanlanmıyor.

• Sperm Analizi: Azospermi

SORUNLAR

• Adrenal yetersizlik



Şekil 1: Batın MR incelemesinde sağ sürrenalde 5x3 cm, sol sürrenalde 3x1,5 cm çapında hafif heterojen iç yapıda kalsifikasyon içermeyen non-adenomatöz kitle lezyonla

- Bilateral adrenal kitleler
- İnfertilite ve skrotal kitleler
- Bronşektazi ve hemoptizi

ÖN TANİ

- Sistemik Tbc-adrenallerde tuberkulom ve skrotal tutulum
- Testis tm- adrenal metastaz
- Pr. Adrenal karsinom + testis tümörü
- Konjenital adrenal hiperplazi-testisteki kitleler ACTH uyarısına sekonder gelişen adrenal rest tümör

Hastanın ateşi yoktu. Lökosit, sedimentasyon ve CRP normaldi. Balgamda ARB üç kez negatifti. Balgam kültüründe üreme yoktu. PA AC ve Toraks BT görüntüsü AC tüberkulozu ile uyumlu değildi. AC tüberkulozu dışlandı.

- Skrotal USG de epididimin normal boyut ve görünümde olması Tbc tutulumunu ilk planda düşündürmedi.
- Batın BT de testis tm leri için anlamlı olabilecek retroperitoneal LAP yoktu.

Beta-HCG , AFP ve LDH düzeyleri normaldi. Üroloji konseyine çıkarılan hastaya sağ orşiektomi yapılması önerildi. Fakat bu karar kliniğimiz tarafından ertelendi. Adrenal kitlelerin fonksiyonu değerlendirildi. BT eşliğinde sağ adrenal kitle iğne biopsisi: Yetersiz

- Adrenallerde kitle
- Skrotal kitleler (adrenal rest tümör)
- Kısa boy- öyküde puberte prekoks

Metanefrin ve normetanefrin: Normal

- DHEAS(34,5-568): 77,05 mcg/dl
- 17-OHP (0,2-2,3): 74,57 ng/mL
- 11-DOC(0-0,5): 0,7 ng/mL

KLİNİK GİDİŞ

- Hastanın kliniği ve laboratuvar sonuçları Konjenital Adrenal Hiperplazi ön tanımını güçlendirdi.
- Deltacortril 5 mg sabah 1 tb – öğleden sonra ½ tb ile tedaviye devam edildi.
- 3 ay sonrası için Sürrenal MR ve Skrotal USG planlandı.

3 AY SONRAKİ İZLENİMDE

- Sürrenal MR: Bir önceki MR ile karşılaştırıldığında kitlelerde boyut, sinyal, şekil özellikleri açısından fark yoktu.
- Scrotal USG: Sağ testiste 12 mm, sol testiste 10 mm çaplı lobüle konturlu doppler USG ile kanlanmayan solid lezyonlar (ilk USG ye göre kitle boyutlarında küçülme)

17-OHP(0,2-2,3) ng/ml	15,16
FSH(1,9-18,9) mIU/mL	23,72
LH (1,7-9,6) mIU/mL	7,42
Total Testesteron (270-1730) ng/dl	277,23
DHEAS(34,5-568) mcg/dl	50,4
ACTH(0-45) pg/ml	79,9

21 Alfa Hidroksilaz Eksikliğinin Tedavisi

- Non-Klasik KAH hafif subklinik kortizol sentez bozukluğu genelde addison krizine yol açmaz. GK tedavi ancak ACTH uyarı testinde bozukluk varsa verilmelidir. Kadınlarda düzensiz mens ve aknenin düzeltilmesinde GK tedavi etkilidir. Hirsutizmde ise OK ve/veya antiandrojen tedavi ile daha iyi sonuç alınır. İnfertil veya düşük öyküsü olan kadınlarda GK tedavi faydalıdır.
- Klasik KAH li hastalarda tanı yaşı erkendir, MK ve GK tedavi verilir. Tuz kaybettirici tipte, çocuklukta sodyum klorid desteği de gerekir.

Glukokortikoid:

- Hydrocortisone 15-25 mg/gün bölünmüş dozlarda
- Dexamethasone veya prednisone
Dexamethasone gece 0,25-0,5 mg
Prednisone 5-7,5 mg /gün

Mineralokortikoid:

- Fludrocortisone 0,05-0,2 mg/gün

11 Beta Hidroksilaz Eksikliği'nin Tedavisi

- ACTH sekresyonunu, androjen, 11- DOC ve 11 deoksikortikosteron düzeyini azaltan en düşük dozda GK tedavisi verilir.
- GK ile aşırı tedavi cushingoid görünüm ve osteoporoza yol açabilir.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

- Bozulmuş kortizol senteziyle karakterize, OR geçişli hastalıklar grubudur.
- Sıklıkla 21 alfa hidroksilaz eksikliği, nadiren 11 beta hidroksilaz eksikliği görülür. Her ikisi de virilizasyon yapar.
- Kortizol sentezinin blokajı ACTH salınmasına yol açar ve adrenal korteks ACTH ile uyarılır, adrenal hiperplazi gelişir.
- Enzim eksikliğine kadar üretilen adrenal öncül maddeler birikir. Androjen sentezi artar.
- Çocukken uzun, erişkin dönemde hızlı kemik maturasyonu ve erken epifiz kapanmasına bağlı kısa boyludurlar.

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

- 21 alfa hidroksilaz eksikliğinin 3 tipi vardır.
Klasik tuz kaybettirici
Klasik basit virilizan
Non-klasik form
- Klasik tuz kaybettirici: Tanı, doğumda ya da en geç 6. ayda konur. Aldosteron düşük, renin yüksektir. Kortizol düşük, 17-OHP yüksektir.
- Klasik basit virilizan: Tanı, 4 yaşa kadar konur. Aldosteron normal, renin yüksek olabilir. Kortizol düşük, 17-OHP yüksektir.
- Non-klasik: Tanı, çocuk veya erişkin yaşta konur. Aldosteron, kortizol ve renin normaldir. 17-OHP yüksektir. Tamamen asemptomatik olabilir.
- 11 beta hidroksilaz eksikliği: HT, virilizasyon, hipokalemi görülür. Androjenler, 11-DOC, 11 deoksikortikosteron ve 17-OHP artar. Renin baskılıdır.
- 17 alfa hidroksilaz ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinde kortizol ve seks steroidleri blokoja uğrar.
- KAH' li erişkinlerde (yetersiz tedavi) tek veya iki taraflı benign adrenal kitlelerin prevelansı yüksektir. Dolayısıyla bu kitlelerin opere edilmeden takibi desteklenir. Adrenal karsinom nadir olmakla birlikte görülebilir.
- Klasik KAH' li erkeklerde testisküler adrenal rest tümörler sık görülür. Histolojik olarak leyding hücre tümörlerine benzerler. Testisküler adrenal rest tümörler genelde benignidir. TART' lerin glukokortikoid tedavinin yeterli miktarda verilmesiyle sıklığının azaldığı saptanmıştır. Tedaviye yanıt vermezse cerrahi de gerekebilir.
- TART' ler, obstruktif azospermi, leyding ve sertoli hücre hasarı yaparak infertiliteye neden olabilirler.

Vitamin D Eksikliği Tanı ve Tedavisi

Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD



Vitamin D sekosteoid yapıda bir hormondur.

D vitamini eksikliği yaygın bir problemdir.

25(OH)D düzeyi D vitamini rezervini gösterir. 25(OH)D düzeyi D vitamini eksikliği tanı ve tedavisinde önerilen testtir.

1,25(OH)D yarı ömrünün kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeni ile rezervi yansıtmaz tanı ve tedavi takibinde kullanılması önerilmez.

D vitamini ölçümü için HPLC, likid kromatografi veya mass spektrografi güvenilir yöntemlerdir.

Serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumu:

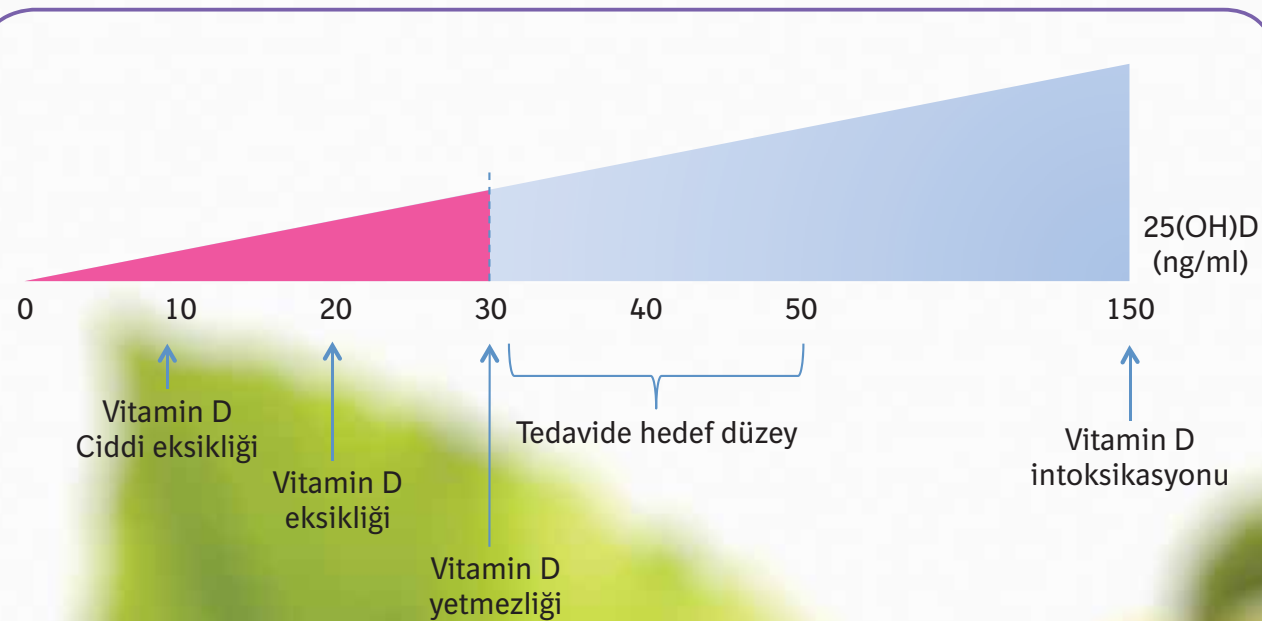
>30 ng/ml yeterli

20-30 ng/ml vitamin D yetmezliği

<20 ng/ml vitamin D eksikliği

<10 ng/ml ciddi eksikliği

>150 ng/ml vitamin D intoksikasyonu



Ülkemizde D vitamini damla (50000 IU / 15 ml) ve ampul (300000 IU / 1 ml) formunda bulunmaktadır. Ampul formundaki doz çok yüksektir yükleme veya idame tedavisi için kullanılması önerilememektedir. Yüksek doz D vitamini uygulaması sonrası kan 25(OH)D hızlı bir şekilde toksik seviyeye çıkarabilmekte ve hiperkalsiüriye yol açabilmektedir. Çok Yüksek doz vitamin D3 alımının dengesizlik ve kırık riskini arttırdığına ilişkin yayınlar mevcuttur.

Tedavide hedef: serum 25(OH)D vitamin düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır.

Takip: Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzey ulaşamamışsa ek doz verilebilir. Serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim problemleri veya tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir.

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilememektedir. Yüksek riskli kişilerde 25(OH)D düzeyi ölçülmesi önerilir.

D vitamin eksikliği/yetmezliği tedavisi:

25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/dl arasında ise idame doz ile başlanabilir.

Tedavide D3 (kolekalsiferol) kullanılmalıdır.

Yükleme: 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D3. D vitamini damla 1 şişe (50000/15 ml) ekmek üzerine dökülerek bir seferde alınabilir.

Preparat yağlı olduğundan yüzeye yapışacağı unutulmamalıdır.

Obezite, malabsorpsiyon durumlarında yükleme dozu 8 hafta boyunca 100000 IU olması önerilir.

İdame: Oral 1500-2000 IU/gün vitamin D3, obezite ve malabsorpsiyon durumunda 3000-4000 IU/gün verilmelidir. D vitamin eksikliğini oluşturan nedenler genellikle düzeltilemediğinden idame tedavinin hayat boyu olabileceğini akılda tutmak gerekir.

D vitamini eksiklik riski yüksek olanlar:

- Osteomalazi-raşitizm, Osteoporoz
- Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği
- Malabsorbsiyon sendromları
- Hiperparatiroidi
- İlaçlar (antiepileptikler, GK, AIDS ilaçları)
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Gebelik ve uzun laktasyon dönemi
- Düşme dengesizlik öyküsü olanlar
- Nontravmatik kırıkları olanlar
- Obezler (VKI>30 kg/m²)
- Granülomatoz hastalıklar (sarkoidoz, tbc, histoplazmoz.)
- Lenfoma v.b.
- Yaşlılık ve bakım evinde yaşayanlar

Kaynaklar:

1. TEMD metabolic kemik hastalıkları kılavuzu 2012 (www.turkendokrin.org)
2. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, July 2011, 96(7): 1911-30.

www.turkendokrin.org



Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
The Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey