



HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU

Hipofiz Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2018-ANKARA

HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2018

ISBN: 978-605-4011-33-9

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



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

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



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

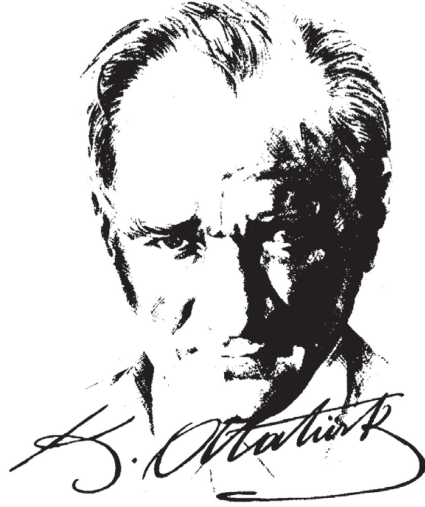
Ziya Gökalp Cad. 30/31
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 431 3062
Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi
1516 / 1 Sk., No: 27, Yenimahalle / Ankara
Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Mayıs 2018



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



Müjde AKTÖRK
Alev ALTINOVA
Ayşegül ATMACA
Fahri BAYRAM
Habib BİLEN
Zeynep CANTÖRK
Mehtap ÇAKIR
Demet ÇORAPÇIOĞLU
Selçuk DAĞDELEN
Sebile DÖKMETAŐ
Rifat EMRAL
Tomris ERBAŐ
Melek Eda ERTÖRER
Erđinç ERTÖRK
Vedia TONYUKUK GEDİK
Süheyla GÖRAR
Sevim GÜLLÜ
Filiz Ekői HAYDARDEDEOĞLU
Zeliha HEKİMSOY
Pınar KADIOĞLU
Züleyha KARACA
Nur KEBAPÇI
Neslihan KURTULMUŐ
Gonca ÖRÜK
Füsun SAYGILI
Refik TANAKOL
Fatih TANRIVERDİ
Neslihan BAŐCIL TÖTÖNCÜ
Emine Sema YARMAN

Alfabetik soyadı sırasına göre düzenlenmiŐtir.

**Değerli Meslektaşlarım,**

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği hastalık kılavuzları uzun yıllardır çalışma grubu üyelerinin büyük özverileri ve yoğun çalışmaları ile hazırlanmaktadır. Kılavuzlarımız yeni gelişmeler doğrultusunda sürekli gözden geçirilmekte ve pratik uygulamalarınıza katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Hormon ilişkili hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde bir rehber olarak sizlere kolaylıklar sağlayacak bu bilgiler literatür verileri ve uzman görüşleri ile zenginleştirilmektedir.

Siz sağlık alanı uzmanlarına özel klinik durumlarda tıbbi kararlar verirken yardımcı olacak bu kılavuzlar düzenli bir şekilde her yıl yenilenerek tekrar basılmaktadır.

Hipofiz Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu–2018’de bu şekilde hazırlanmış ve yararlanmanız amacı ile hem baskı şeklinde hem de web üzerinden hizmetinize sunulmuştur.

Bu kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen, başta Hipofiz Hastalıkları Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. E. Sema Yarman olmak üzere, tüm çalışma grubu arkadaşlarımıza teşekkürü bir borç biliriz.

Kılavuzlarımızın yüksek standartta endokrin bakımı sağlamak açısından sizlere yararlı olacağına inanıyor ve çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu Adına,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ



**Değerli Meslektaşlarım,**

Teknolojik gelişmelerin ve genetik çalışmaların hızla sağlık alanına girmesi hastalıkların tanı ve tedavilerinde sürekli değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle uluslararası tanı ve tedavi yaklaşımlarını belirleyen klavuzlar belirli aralıklarla güncellenmektedir. Yine de her ülke belirlenen bu uluslararası kriterleri kendi şartlarına göre uyarlayarak tanı ve tedavi protokollerini oluşturmaktadır. Günümüzde giderek daha çok karşılaşmaya başladığımız ve daha çok bilgi sahibi olduğumuz hipofiz hastalıkları birçok tanı ve tedavi kılavuzlarına rağmen hala biz endokrinologları karar vermede oldukça zorlamaktadır. Bu nedenle her yıl olduğu gibi hipofiz hastalıklarına yönelik klavuzumuzun konularını yeni ilave literatür bilgilerini gözden geçirerek, kısaltmalar ve bazı ilaveler yaparak daha kolay anlaşılabilir hale getirip sizlere sunmayı amaçladık. Klavuzumuzun siz meslektaşlarımıza yol gösterici olması ve bundan sonraki klavuzlara da temel oluşturması dileğimle başta hipofiz grubumuzun emektar hocalarına ve genç kıdemli meslektaşlarımıza katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

Saygılarımla,

Prof.Dr. E. Sema Yarman

Hipofiz Çalışma Grubu Başkanı



**Bölüm 1. HİPOFİZ ADENOMLARI****1 - FONKSİYONLU ADENOMLAR**

- a. HİPERPROLAKTİNEMİ ve LAKTOTROF ADENOM 1**
PROLAKTİNOMA
- b. HİPERKORTİZOLEMİ ve KORTİKOTROF ADENOM 15**
CUSHİNG HASTALIĞI
- c. SOMATOTROF ADENOM 29**
AKROMEGALİ
- d. TİROTROF ADENOM (TSHoma) 37**
- e. GONADOTROF ADENOM (GONADOTROPİNOMA) 45**
- 2 - FONKSİYONSUZ ADENOMLAR / SESSİZ ADENOMLAR 51**

Bölüm 2. AİLESEL HİPOFİZ ADENOMLARI 55**Bölüm 3. HİPOFİZ İNSİDENTALOMASI 61****Bölüm 4. KRANİYOFARENJİYOM 67****Bölüm 5. HİPOFİZİT 71****Bölüm 6. HİPOFİZ APOPLEKSİSİ 81****Bölüm 7. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ (HİPOPİTÜİTARİZM) 85****Bölüm 8. DİABETES İNSİPİDUS 99****Bölüm 9. UYGUNSUZ ADH SENDROMU 107****Bölüm 10. HİPOFİZ HASTALIKLARI ve KEMİK METABOLİZMASI 113****Bölüm 11. SİSTEMİK HASTALIKLARDA HİPOFİZ 121****Bölüm 12. YAŞLANMA ve HİPOFİZ 135**



HİPOFİZ ADENOMLARI

1 - FONKSİYONLU ADENOMLAR

a. HİPERPROLAKTİNEMİ ve LAKTOTROF ADENOM

Giriş

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

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

Hiperprolaktinemi ve Nedenleri

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

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

Hiperprolaktinemi saptanan bir kişide prolaktinoma tanısı koyabilmek için hiperprolaktinemi yapan fizyolojik, farmakolojik ve diğer patolojik nedenler dışlanmalıdır (Tablo 1). PRL seviyelerine göre etyolojik nedenler de tahmin edilebilir (Tablo 2).

Tablo 1. Hiperprolaktinemi nedenleri

<p><u>Fizyolojik</u> Koitus Egzersiz Laktasyon Gebelik Uyku Stress</p> <p><u>Patolojik</u> <i>Hipotalamik-hipofizer sap hasarı</i> Granülmalar İnfiltrasyonlar Radyoterapi Rathke kleft kisti Travma (Sap kesisi, suprasellar cerrahi) Tümörler (Kraniofarenjiyom, germinom, hipotalamik metastaz, meningiom, suprasellar büyüyen kitle) <i>Hipofizer nedenler</i> Akromegali İdiopatik* Lenfositik hipofizit veya parasellar kitle Makroprolaktinemi** Nonfonksiyone makroadenom Çoklu hormon salgılayan adenom Prolaktinoma Cerrahi Travma</p>	<p><i>Sistemik hastalıklar</i> Nörojenik göğüs duvarı travması, cerrahi, zona Hipotiroidi Kronik böbrek yetmezliği Siroz Kranial ışınlanma Epilepsi Polikistik over sendromu Yalancı gebelik</p> <p><u>Farmakolojik</u> Anestezikler Antikonvülsanlar Antidepresanlar Antihistaminikler Antihipertansifler Kolinergik agonistler Dopamin reseptör blokerleri Dopamin sentez inhibitörleri Östrojen içeren preparatlar Nöroleptikler,antipsikotikler Nöropeptidler Opiat ve opiat antagonistleri</p>
<p>(*): İdiopatik hipofizer neden burada görüntünemeyen mikroprolaktinomalar için kullanılmıştır. (**): Bir kısım prolaktinomalarda (big-big PRL salgılayarak) makroprolaktinemiye neden olabilmektedir.</p>	

Tablo 2. PRL düzeylerine göre olası nedenler

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

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

Kadınlarda hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına gebelik dışlanarak başlanmalıdır. Ardından ilaç kullanımını (özellikle antipsikotik, antidepresan ve trankilizanlar) sorgulanmalı ve primer hipotiroidi,

karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Bu nedenler dışlandıktan sonra prolaktinoma araştırılmalı ve hipotalamik/hipofizer bölge radyolojik olarak görüntülenmelidir.

Tablo 1'deki tüm nedenler dışlandıktan sonra saptanan PRL yüksekliği idiopatik hiperprolaktinemi olarak adlandırılır ve bu durumda PRL yüksekliği genellikle 20-100 ng/ml arasındadır. Takiplerde de PRL yüksekliği çok az değişiklik gösterir ve hatta %30'unda normale dönebilir.

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

Makroprolaktinemi

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

Biyolojik aktif olan monomerik PRL tüm PRL ölçümünün %85'ini oluşturur. Big PRL, monomerik PRL moleküllerinin kovalan bağ ile birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Big-big PRL ise PRL ölçümünün çok küçük bir kısmını (<%1) oluşturur, Dolaşımda bu büyük moleküllerin baskın olması makroprolaktinemi olarak tanımlanır. Molekül ağırlığı büyük olan bu PRL formları kapiller endotelden geçip reseptörüne bağlanamaz ve bu nedenle biyolojik etkinlik ortaya çıkmaz. Serum PRL düzeyinin %40-60'dan fazlasını makroprolaktin oluşturduğunda makroprolaktinemi varlığından bahsedilir. Makroprolaktin tayini için en hassas yöntem jel filtrasyon kromatografisidir. Ancak pahalı ve uygulaması güç bir yöntem olması nedeni ile rutinde kullanılmaz. Günlük pratiğimizde en sık kullanılan yöntem polietilen glikol (PEG) ile çöktürme yöntemidir. Prolaktin ölçüldükten sonra serum PEG ile muamele edilir. Normalde PEG ile çöktürme sonrası PRL düzeyindeki azalma oranı (%) değerlendirilerek makroprolaktinin varlığı ya da yokluğu tayin edilir (Tablo 3). PEG sonrası azalma oranı %40-60 arasındaki gri zonda kalırsa hastanın kliniğine göre karar vermek gerekir. Anti-PRL antikoru makroprolaktinemi ile ilişkili olabilir.

Tablo 3. PEG ile prolaktin düzeyinde azalma oranı (%) ve yorumu.

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

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

PROLAKTİNOMA

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

Klinik Bulgular

Prolaktinomalarda klinik bulgular hiperprolaktinemiye ve adenomun basısına bağlı olarak ortaya çıkar (Tablo 4). Hiperprolaktinemi ise gonadotropin inhibisyonu yaparak kadın ve erkekte hipogonadizme yol açar.

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

Tablo 4. Prolaktinomalarda klinik bulgular

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

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

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

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

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı koymada PRL ölçümü yeterlidir ve PRL salınımını araştıran dinamik testler (TRH, L-dopa, domperidon vb) artık önerilmemektedir. Tipik antipsikotik (fenotiazinler, butirofenonlar) ilaçlara bağlı olduğu düşünülen hiperprolaktinemiye 3 gün ilaç kesilip PRL düzeyi tekrar ölçülmelidir. Ancak bazı antipsikotikler üç günden daha uzun süreli hiperprolaktinemiye neden olabilir. Eğer ilaç kesilemeyecek ise, PRL yüksekliği ilaç kullanımından önce de varsa veya ilaç kesilmesine rağmen PRL yüksekliği devam ediyor ise diğer patolojik nedenler de dışlandıktan sonra mutlaka hipofizin görüntülenmesi gerekir. Radyolojik tetkik için ilk tercih gadolinyumlu manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Bu görüntüleme ile tümörün boyutu, suprasellar-parasellar yayılımı, tümör içindeki kistik ve nekrotik değişiklikler değerlendirilir. MR yapılamadığı durumda intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edilir ancak bu görüntüleme adenomun yapısal özelliği hakkında MR gibi detaylı bilgi vermez. MR görüntülemeye optic kizamaya çok yakın ya da dokunan veya bası yapan makroprolaktinomalarda hastanın görme yakınması olmasa bile görme alanı mutlaka istenmelidir.

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

Prolaktinomada Medikal Tedavi

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

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

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

İlaçlara bağlı hiperprolaktinemiye ilaç değişikliği mümkün ise hiperprolaktinemiye yönelik ek tedaviye gerek kalmaz. Ancak antipsikotik alan ve ilacı kesilemeyen semptomatik hiperprolaktinemi hastalara psikiyatri konsültasyonu yapılarak PRL'ni daha az yükselten 2.jenerasyon

antipsikotikler önerilebilir. Psikiyatristler DA'lerinin bu tip hastaların psikotik belirtilerinde alevlenmeye neden olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

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

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

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

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

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

Dopamin Agonistlerin Yan Etkileri

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

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

İlk defa Parkinson hastalarında yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanılan DA'lerin, kalp kapakçıklarında ve pulmoner arterlerde bulunan 5-hidroksitriptamin (serotonin) reseptörlerine bağlanarak fibroblastları uyarıp fibrozise neden olduğu bildirilmiştir. Daha sonra bu yan etkinin sadece kalbe sınırlı kalmayıp akciğer ve retroperitoneal alanda da ortaya çıktığı bildirilmiştir. Son

yıllarda bu ilaçların yine Parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluğuna (Impulse Control Disorder; ICD) neden olarak hastalarda ciddi sorunlar (kumar bağımlılığı, hiperseksüalite, alış-veriş bağımlılığı ve yeme bozukluğu) yarattığı bildirilmektedir.

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

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

Mikroprolaktinomalarda Tedavi İzlemi

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

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

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

Dopamin agonistlere direnç veya intolerans ortaya çıktığında (%3 CAB, %12 BRC ile), yeterli bilgi verilmesine rağmen ilaç almak istemeyenlerde ve gebelik istemi olmayanlarda deneyimli ellerde cerrahi tedavi düşünülebilir.

Tedavi edilmeyen mikroprolaktinomalarda tümör boyutunda artış çok düşük orandadır (%5). Bu hastalarda hipofiz MR kontrolünü PRL düzeyinde artış ortaya çıktığında ya da yılda bir tekrarlanmasını önerenler de vardır.

Mikroprolaktinomalarda Tedavinin Kesilmesi

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

Makroprolaktinomalarda Tedavi İzlemi

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

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

Makroprolaktinomalarda Tedavi Kesilmesi

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

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

Tedavi kesildikten sonra nüks riski %26-69'dur. Nüksler sıklıkla ilacın kesildiği ilk 1 yıl içinde ortaya çıkar. Nüksü belirleyen en önemli parametreler başlangıç PRL düzeyi ve tümör boyutudur.

İlaç kesildiğinde ilk yıl 3 üç ayda bir, daha sonra yılda bir PRL ölçümü yapılmalıdır. Takipte PRL düzeyi artarsa hipofiz MR istenmelidir. Nükslerde DA tedavi tekrar başlanmalıdır.

Dopamin Agonist Direnci

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

Prolaktinomada Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, prolaktinomalarda ilk tedavi seçeneği değildir. Ancak PRL düzeylerini hızlı azaltmada hatta normale getirmede etkin bir tedavi yöntemidir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda uzun dönem kür oranları mikroprolaktinomalarda %61, makroprolaktinomalarda %26'dır. Cerrahi tedavinin sınırlandırılması; özellikle makroadenomun tümüyle çıkarılamaması ve cerrahi sonrası yıllar içinde görülebilecek nükslerdir. Cerrahi sonrası nüks oranı %7-50 arasında değişmektedir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında postop komplikasyon oranları da oldukça düşüktür (<%2). Postoperatuvar komplikasyonlar, diğer transsfenoidal cerrahi sonrası görülenlerle (hipopituitarizm, diabetes insipitus, kraniyal sinir hasarı, BOS kaçağı, lokal enfeksiyon, görme alanı defekti gibi) aynıdır.

Prolaktinomada Radyoterapi (RT)

Radyoterapi primer tedavi olarak kullanılmamalıdır. Radyoterapi medikal tedavinin başarısız olduğu veya agresiv ya da malign prolaktinomalarda önerilir. Radyoterapinin amacı; medikal tedaviye dirençli büyük invaziv makroadenomların veya cerrahi sonrası rezidüel tümörün tekrar büyümesini engellemektir. Tek doz veya multipl doz RT'nin bir çok hipofiz makroadenomunda büyümeyi kontrol ettiği bilirse de agresif prolaktinomalarda etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Normoprolaktinemi hastaların ancak %30'unda sağlanabilmektedir. Radyoterapi etkisinin 20 yılda ortaya çıkabileceğide göz önünde bulundurulmalıdır. Radyoterapinin komplikasyonları; geçici bulantı, yorgunluk, tat ve koku duyusu kaybı, saç dökülmesi, optik sinir hasarı, nörolojik disfonksiyon, sekonder maligniteler ve panhipopituitarizmdir. On yıllık süreç içerisinde

hastaların %50'sinde hipopitüitarizm gelişebilir. Bu hastalar diğer ön hipofiz hormone eksiklikleri açısından dikkatli izlenmelidir.

Dev Prolaktinoma

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

İnvaziv Prolaktinoma

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

Agresif Prolaktinoma

Nadiren, prolaktinoma çevredeki dokulara invazyonla birlikte konvansiyonel tedaviye direnç, hızlı büyüme, erken ve sık nökslerle karakterize bir davranış sergilediğinde agresif olarak tanımlanır. Agresif adenomların tedavileri zordur ve geleneksel tedaviler sıklıkla başarısız olduğundan ilave radyoterapi ile çok sayıda cerrahi işlem gerekir.

Malign Prolaktinoma

Malign prolaktinoma çok nadirdir. Kesin olarak malign prolaktinoma tanısı koyabilecek biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik kriterler henüz yoktur. Hücre proliferasyon markırı olarak Ki-67 indeksinin >%3 bulunması ve p53 ekspresyonunun pozitif olması hipofiz kitlesinin malign potansiyelini düşündürür ise de tanı için yeterli değildir. Bir hipofiz tümörü; invaziv ve optimal tedaviye rağmen çok hızlı büyüyorsa malign olması muhtemeldir. Ancak santral sinir sistemine veya uzak organlara metastaz yaptığına malign olarak nitelendirilir. Bu duruma geldiğinde tedavisi çok zor ve beklenen yaşam süresi yaklaşık bir yıldır. Semptomatik tedavi olarak bası bulguları varsa debulking cerrahi yapılır ve radyoterapi uygulanır. Sistemik kemoterapinin etkileri sınırlıdır. Ancak, alkilleyici bir ajan olan temozolamid'in özellikle metilguanine-DNA metil transferaz (MGMT) enzim aktivasyonu göstermeyen birkaç malign prolaktinomada etkili olduğu bildirilmiştir. Temozolomid tedavisi, onkologlar tarafından her 28 günde bir 5 gün aralıklı olarak 150-200 mg/m² dozunda verilir.

Üç siklus sonrası MR kontrolü yapılarak tedaviye yanıt değerlendirilir. Cevap alındığında en az 6 ay süreyle tedaviye devam edilir.

Hiperprolaktinemde Dikkat Edilmesi Gerekenler

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

Prolaktinoma Yönetimi

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

Cerrahi Tedavi Endikasyonları

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

GEBELİK VE PROLAKTİNOMA

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

Gebeliğin ilk haftalarında CAB'e maruz kalan 900 üzeri fetus veya embriyoda ilacın güvenli olduğu gösterilmiştir. Spontan düşük, erken doğum, çoklu doğum veya neonatal malformasyon sıklığında artış olmadığı gibi, fetal CAB'e maruz kaldıktan sonra doğan çocuklar 12 yıl boyunca takip edildiklerinde herhangi bir fiziksel veya gelişimsel anormali tespit edilmediği bildirilmiştir. Gebelik doğrulana kadar hatta gebelik sırasında BRC veya CAB kullanımıyla ilgili bir problem görünmese de bu süreçte gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Gebelik öncesi ilk birkaç ay uygulanacak mekanik kontrasepsiyon ile hastaların siklus uzunluklarının belirlenmesi sağlanıp siklus gecikmesi durumunda gebelik testi yapılarak fetal DA maruziyeti en düşük düzeylere indirilebilir. Bunun için CAB ilk seçenek olarak kullanılabilir, ancak makroadenomlarda apopleksi veya ciddi bası semptomları geliştiğinde cerrahi gündeme gelebilir. Mikroprolaktinomalarda da CAB verilir. Sella sınırları dışına taşmış, bası oluşturan veya büyüme potansiyeli yüksek makroprolaktinomalarda tedaviye devam edilmelidir. Buna karşılık, mikroprolaktinoma veya sella içinde sınırlı makroprolaktinomalarda DA tedavinin kesilmesi önerilir.

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

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

Mikroprolaktinoma ve Gebelik

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

Makroprolaktinoma ve Gebelik

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

Kaynaklar

1. Melmed Shlomo, Felipe F Casanueva, Andrew R Hoffman, ve ark. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:273–288.
2. Paul J. Newey, Caroline M. Gorvin, Stephen J. Cleland, ve ark. Mutant Prolactin Receptor and Familial Hyperprolactinemia . N Engl J Med. 2013; 369: 2012–2020.
3. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM ve ark. Update in prolactinomas. Neth J Med 2010; 68:104–112.
4. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2861–2865.
5. Faje A, Chunharojrith P, Nancy J, ve ark. Dopamine Agonists Can Reduce Cystic Prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:3709-3715
6. Wakil A, Rigby AS, Clark AL, ve ark. Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. Eur J Endocrinol. 2008; 159:R11.
7. Lafeber M, Stades AM, Valk GD, ve ark. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. Eur J Endocrinol. 2010; 162:667.
8. Auriemma RS, Pivonello R, Ferreri R, Priscitelli P, Colao A. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44:89-97.
9. Andersonhn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot -and nonergot-derived dopamine agonists. Mov Disord. 2009;15:24:129-133.

10. Yarman S, Kurtulmus N, Bilge A. Optimal effective doses of cabergoline and bromocriptine and valvular lesions in men with prolactinomas. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33:340-346.
11. Gamble D, Fairly R, Harvey R, ve ark. Screening for valve disease in patients with hyperprolactinemia disorders prescribed cabergoline :a service evaluation and literature review. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8:215-229.
12. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, ve ark. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf.* 2018;41:19-75.
13. Eroukhmanoff J, Tejedor I, Potorac I, ve ark. MRI follow-up is unnecessary in patients with macroprolactinomas and long-term normal prolactin levels on dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017; 76:323-328.
14. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, ve ark. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003; 349:2023–2033.
15. Iyer P, Molitch ME. Positive prolactin response to bromocriptine in 2-patients with cabergoline- resistant prolactinomas. *Endoct Pract.* 2011;17:e55-58.
16. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Tanrikulu S, ve ark. Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? *Pituitary.* 2016;19:303-310.
17. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA. Giants prolactinomas: clinical management and long-term follow-up. *J Neurosurg.* 2002; 97:229-230.
18. Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, ve ark. Aggressive pituitary adenomas-diagnosis and emerging treatments. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:423-435.
19. Raverot G, Burman P, McCormack A, ve ark. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:G1-G24.
20. Ricci E, Parazzini F, Motta T, ve ark. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002; 16:791.
21. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, ve ark. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:453-475.
22. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172:R205-213.
23. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas: how to handle prior to and during pregnancy? *Minerva Endocrinol.* 2017 Dec 21.
24. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77:128-134.
25. Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, ve ark. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J Endocrinol Invest.* 2018;41:129-141.

b. HİPERKORTİZOLEMİ VE KORTİKOTROF ADENOM

Giriş

Cushing Sendromu (CS) genellikle glukokortikoid fazlalığı olarak tanımlanır. Bu klinik durum, nedenine bakılmaksızın, adrenallerden kortizolün endojen olarak üretilmesinden (endojen CS) veya herhangi bir hastalığın tedavisinde uygulanan eksojen sentetik glukokortikoid kullanımından (iyatrojenik CS) kaynaklanabilir. İyatrojenik CS hasta sorgulanarak dışlanmalıdır. Endojen CS, ACTH-bağımlı veya ACTH-bağımsız olarak gruplandırılır (Tablo 1). ACTH-bağımlı CS'nin en sık nedeni, hipofizin ACTH üreten selim bir tümörüdür (Cushing hastalığı; CH, %70-80) veya daha az sıklıkta (%15-20) hipofiz dışı tümörlerden (nöroendokrin tümör) ektoptik ACTH/CRH üretimidir. ACTH-bağımsız CS'nun en sık nedeni ise aşırı kortizol üreten selim bir adrenal adenomdur (%10). Diğer adrenal nedenler daha nadirdir.

Tablo 1. Endojen CS'nun etiyolojik olarak sınıflandırılması ^(2,5)

ACTH-bağımlı Cushing sendromu (%80-85)

- Cushing hastalığı
- Ektoptik ACTH sendromu
- Ektoptik CRH sendromu

ACTH-bağımsız Cushing sendromu (%15-20)

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

Endojen CS' u her yaşta görülebildiği gibi kadınlarda erkeklerden daha sıktır (K:E, 4:1) ve gerçek insidansı/prevalansı bilinmemektedir. Ancak, dünyadaki insidansın 2-3/1 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu sendromun klinik belirti ve bulguları oldukça geniş bir spektrum oluşturmaktadır (Tablo 2). Klinik tablonun ağırlığı yaş, cinsiyet, hiperkortizoleminin şiddeti ve süresine göre

değişmektedir. Örneğin, glukokortikoid üretiminin çok fazla olduğu ektopik ACTH sendromunda klinik ve biyokimyasal bulgular daha ağır iken, subklinik CS'li hastalarda daha hafif ve rastlantısal (insidental) adrenal adenomlarda ise silik olabilir.

Tablo 2. Cushing Sendromu'nun belirti ve bulguları

BELİRTİLER	Sıklığı (%)
Kilo artışı	91
Adet düzensizliği	84
Tüylenme	81
Psikiyatrik belirtiler	62
Sırt ağrısı	43
Kas güçsüzlüğü	29
Kırıklar	19
Saç dökülmesi	13
BULGULAR	
Obezite (özellikle santral obezite)	97
Pletora	94
Aydede yüzü	88
Hipertansiyon	70
Ekimoz (ciltte kolay morarma)	62
Stria (pembe - mor renkli çatlaklar;>1cm)	56
Ödem (ayak bileğinde)	50
Diabetes mellitus veya glukoz intoleransı	50
Osteoporoz	50
Böbrek taşı	15
Ciltte koyulaşma	4

Ciltte koyulaşma, özellikle ACTH-bağımlı CS'unda rastlanılan bir klinik bulgudur. Bunların dışında görülebilen diğer belirti ve bulgular arasında ensede yağ birikimi (deve hörgücü), poliüri, polidipsi, libidoda azalma, akneiform lezyonlar, supraklavikular ve temporal çukurlarda dolgunluk, bilateral ekzoftalmik görünüm, sık tekrarlayan dermatofitozlar, akantozis nigrikans ve laboratuvar olarak hiperlipidemi ile hipokalemi yer almaktadır.

Cushing sendromundaki kilo artışı, hipertansiyon, kas güçsüzlüğü, adet düzensizliği, tüylenme, yüzde yuvarlaklaşma ve kızarıklık, psikolojik sıkıntı gibi semptomlar başka hastalıklarda da (metabolik sendrom, polikistik over sendromu, kronik obstruktif akciğer hastalığı, nöropsikiyatrik hastalıklar) görülebilir. Bu nedenle bu belirti ve bulguların özgüllüğü düşüktür. Bütün bu semptom çeşitliliğine rağmen Harvey Cushing (1932), aydede yüzü, santral obezite, kol ve bacaklarda incelme ve striaların görüldüğü hiperkortizolemik hastaların otopsislerinde kortikotrof adenomu tespit ederek CH'nı tanımlamıştır.

Endojen hiperkortizolemi kimlerde araştırılmalıdır?

1. Hiperkortizolemiye işaret edebilen tipik klinik bulguları (santral obezite, stria, ciltte atrofi ve kolay ekimoz oluşumu, proksimal kas güçsüzlüğü vb.) olanlarda,
2. Adrenal insidentalomada,
3. Travmasız kırık oluşan veya yaşla uyumsuz osteoporoz saptananlarda.
4. Hipertansiyonu veya diyabeti kontrol altına alınamayanlarda,
5. Metabolik sendromda,
6. Boyuna uzamanın geri kaldığı veya durduğu kilolu çocuklarda.

Kimler CS ile ayırıcı tanıya girebilir?

Hiperkortizoleminin klinik fenotipik bulgularıyla benzer bulguları sergileyen durumlar yalan-cı-CS "Psödo-CS" olarak adlandırılır. Bunların gerçek CS ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Psödo-CS'a neden olan durumlar:

- Kortizol bağlayıcı globulin fazlalığı (gebelik, doğum kontrol hapı kullanımı).
- Kronik alkolizm
- Nöropsikiyatrik hastalıklar (multipl skleroz, depresyon, anksiyete, obsessif-kompulsif hastalık, yeme bozuklukları)
- Morbid obezite
- Kötü kontrollü diabetes mellitus
- Ağır egzersiz, malnütrisyon, anoreksi.
- Hipotalamik amenore

Hiperkortizolemi tanısında

1. **Anamnez çok önemlidir.**
(Oral, parenteral, inhaler ve topikal kortikosteroid alımı mutlaka dışlanmalıdır.)
2. **Fizik muayenede tipik bulgular mutlaka araştırılmalıdır.**
(Eski fotoğrafların seri olarak değerlendirilmesi tanıda yardımcı olabilir.)

CUSHİNG SENDROMUNDA TANI ve AYIRICI TANI (Şekil 1)

Cushing sendromunda yapılan laboratuvar tetkikler tarama, tanıyı onaylama ve ayırıcı tanı olmak üzere üç grupta toparlanmıştır.

A) Tarama testleri

1. UFC (24 saatlik idrarda serbest kortizol)

<80-120 µg/24 st (**Normal**; üst sınırı yöntemle bağlıdır)

>4 x UNL (normalin üst sınırı) (**Patolojik**)

> 250-300 µg/24 st (=CS)

- * LC-MS/MS (Liquid chromatography-mass spectrometry) yöntemi ile ölçüm 2-3 kez tekrarlanmalıdır.
- * Tek başına tarama testi olarak önerilmemektedir !!!
- * Hafif veya siklik CS'da ve böbrek yetmezliğinde (GFR<60 ml/dk) sonuç yalancı (-) çıkabilir.
- * Fazla sıvı alımından sonra (>5L/gün)ve HPA-aksın aktive olduğu durumlarda sonuç yalancı (+) olabilir.

2. Overnight 1 mg Dekametazon supresyon testi (oDXMST)

Gece (23 veya 24⁰⁰) 2 tbl Dekort (tbl= 0.5mg)verilir.

Ertesi sabah (08 - 9⁰⁰) Kortizol <1.8 µg/dl (**Normal**, HPLC ile)

>1.8 µg/dl [CS (?), Psödo-CS(?)]

- * Birlikte DXM klirensini bozan ilaç kullanıldığında (Itraconazole, fluoxetine) yalancı (-) çıkabilir.
- * Oral kontraseptifler (test en az 6 hafta kestikten sonra tekrarlanabilir/ Doğru sonuç için testten en az 6 hafta önce kesilmiş olmalıdır) ve DXM metabolizmasını hızlandıran ilaç (Fenitoin, Rifampisin) kullananlarda yalancı (+) olabilir.

3. Midnight serum kortizolü (diürnal ritmi yansıtır)

Gece (23 veya 24⁰⁰) Kortizol <1.8 µg/dl (**Normal**)

>1.8 µg/dl uykuda (= CS)

>7.5 µg/dl uyanık (= CS)

4. Midnight tükürük kortizolü (LNSC; diürnal ritmi yansıtır)

Gece (23 veya 24⁰⁰) Kortizol >145 ng/dl (4 nmol/L) (**CS'a işaret eder**)

- * LC-MS/MS yöntemi kullanılmalıdır. Sadece kortizolü ölçer, kortizol metabolitlerini ve prednizonu ölçmez.
- * Referans aralığı ölçüme göre değişir, bu aralığın en üst > 2-20 xUNL (muhtemelen CS)
- * Genellikle, üç ayrı günde üç ayrı örnek alınması önerilmektedir.
- * Diğer testlerle (midnight tükürük kortizol tekrarı ve/veya 24 st UFC± 1mg oDXMST) desteklenmelidir.
- * Evde uygulanabilmesi, küçük volümlü örneğin (40-50 ml) yeterli olması ve kortikotropin bağlayıcı globulin (CBG) düzeylerinden etkilenmemesi testin avantajıdır.
- * Uyku-uyanıklık ritmi bozuk kişilerde (uyku bozukluğu olan vardiyalı çalışan), test öncesi eksite olanlarda, sigara içen ve tütün çiğneyenlerde, diş eti hastalığı olanlarda, depresyon ve 60 yaş üzeri komorbiditesi (hipertansiyon, diyabet) bulunanlarda yalancı (+) sonuç verebilir.

Cushing Sendromunda; Yukarıdaki testlerin şüpheli veya sınırdaki değerler vermesi halinde CS'nu onaylamak için aşağıdaki 2. basamak kesin tanı testine geçilir.

B) Kesin Tanı Testi

Bu test bazı merkezlerde ayaktan tarama testleriyle birlikte yapılmaktadır.

Düşük doz DXM supresyon testi (Liddle testi; 2 gün 2 mg)

1. ve 2. gün: 6 saatte bir (06°-12°-18°-24°) 1 tbl Dekort verilir.
3. gün sabah (08-09°) Kortizol <1.8 µg/dl (**Normal**)
>1.8 µg/dl (=CS)

C) Ayırıcı Tanı Testleri (ACTH-bağımlı CS)

1. ACTH ölçümü (09°) <60 pg/dl (**Normal**)

30-150 pg/dl (**CH**)

> 200 pg/ml (**genellikle ektopiktir**)

> 500 pg/ml (= **Ektopik**)

**Ektopik ACTH hastalarının %10'nunda hipofizer değer verir !!!!*

2. Yüksek doz DXM supresyon testi (2 gün 8 mg veya tek doz 8 mg)

1. ve 2. gün: 6 saatte bir 4 tbl Dekort verilir

3. gün sabah (08-09°) Kortizol < %50 bazal değer (+ yanıt)

CH % 85 (+ yanıtlı)

**Ektopik ACTH %2 (+ yanıtlı)*

Kesin tanı testi (+) ve ayırıcı tanı testleri CH ile uyumlu ise testlerin ardından hipofiz MR görüntülemesi yapılmalıdır. Adenom %70-80 görüntülenir. Cushing hastalığında, adenomlar çoğunlukla (%90) mikroadenomdur. Bunlardan çapı 6-9 mm olanlar 'iri mikroadenom' olarak adlandırılır. Günümüzde 3 Tesla–dinamik MR'larla çok daha küçük adenomlar da gösterilebilmektedir. Yüksek çözünürlüklü (kesit kalınlığı 1 ila 1.5 mm) SPGR MR ile küçük adenomların görülme şansı diğer mevcut MR'lara kıyasla %15-30 daha fazladır. Ancak yine de görüntünün negatif veya adenom çapının <6 mm olduğu (insidentaloma?) durumlarda, ACTH-bağımlı CS ile CH'nin ayırıcı tanısı için inferior petrozal sinüs örnekleme, toraks HRCT, batin MR ve Octreotid sintigrafisi yapılarak etyoloji açıklığa kavuşturulmalıdır.

3. IPSS (İnferior petrozal sinüs örnekleme)

0.dk (ACTH için kan alınır) ardından 100 µg CRH-IV yapılır.

2., 5., ve 10.dk'larda ACTH ölçülür

Santral/Perifer ACTH

0.dk (bazal)

CRH sonrası

CH oran

>2

>3

Ektopik-ACTH oran

<2

<3

- * IPSS ektopik-ACTH ile CH'nin ayırıcı tanısında altın standart bir testtir.
- * Deneyimli merkezlerde ve deneyimli nöroradyologlar tarafından yapılmalıdır.
- * Kataterin tam yerleştirilememesi ve anormal venöz drenaj durumunda yalancı (-) sonuç olma olasılığı işlem sırasında prolaktin (PRL) ölçümü ile ortadan kaldırılabilir.
- * Oranlar CH'na işaret ettiğinde ve MR'da adenomu gözükmeyen ya da şüpheli mikroadenomu (<6 mm) olanlarda adenomun lokalizasyonunu belirlemede de yol göstericidir. Santral sol ile sağ arasındaki ACTH farkı >1.4 bulunduğu anda adenom ACTH değerinin yüksek olduğu taraftadır (% 75-80).

4. Periferik CRH testi:

0. dk (ACTH ve kortizol için kan alınır) ardından 100 µg i.v. CRH yapılır.
15., 30. ve 60. dakikalarda kan alınarak ACTH ve kortizol düzeylerine bakılır.

Bazale göre ACTH \geq %30 - 50, **kortizol** $>$ %20 artış (+yanıtlı)

CH %90 (+ yanıtlı)

**Ektopik ACTH* %10 (+ yanıtlı)

Periferik CRH ve yüksek doz DXM supresyon testlerinin ektopik ACTH ile CH'liğinin ayırıcı tanısındaki doğruluğu IPSS'den çok düşüktür.

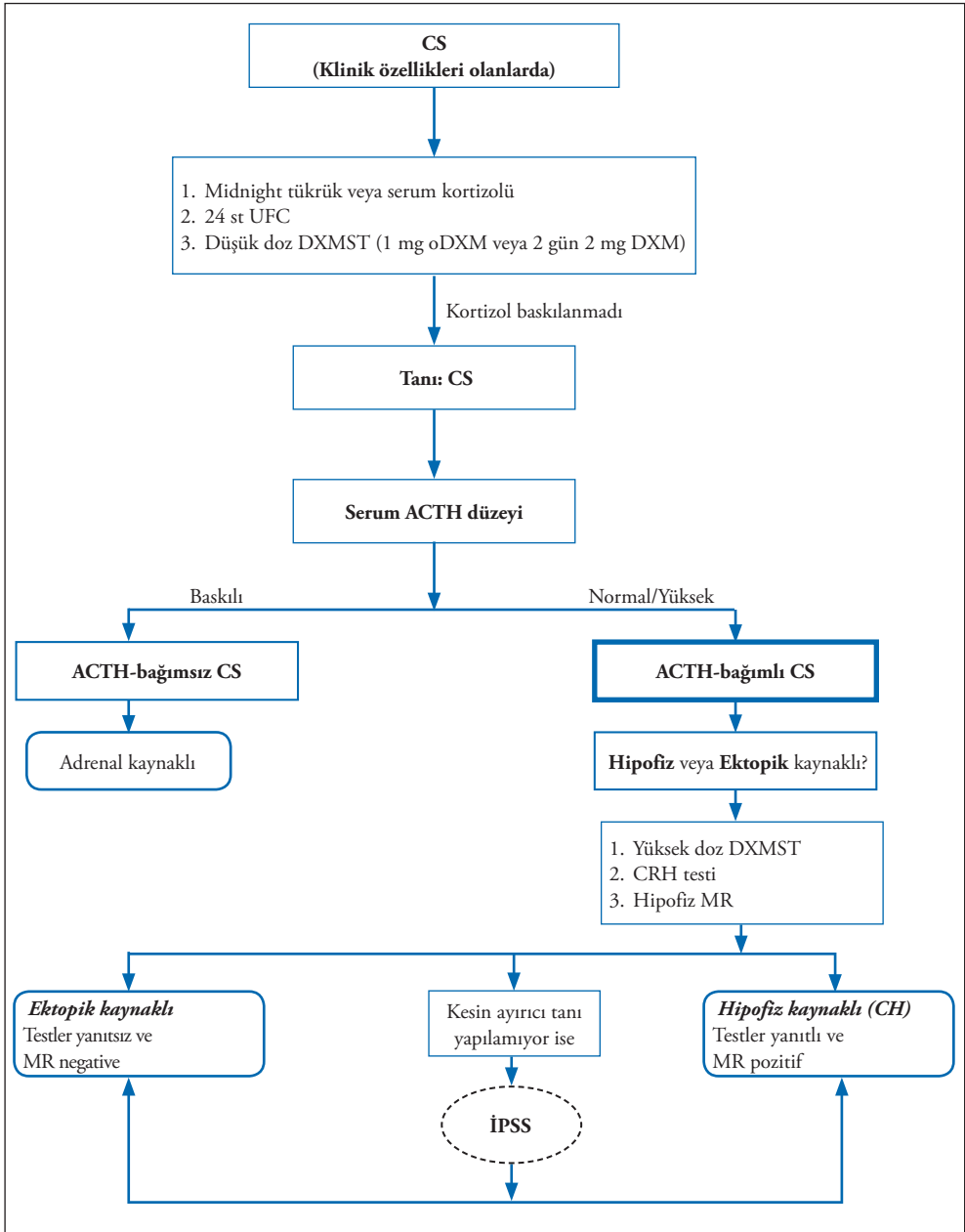
Yüksek doz DXM supresyonunu takiben CRH testi (DXM-CRH kombine test): Psödo-CS ile CS'nu ayırt etmede kullanılır.

Bu kez 2 gün 2mg DXM supresyon testine öğlen (12°) başlanır. Son dozdan 2 saat sonra 100µg i.v. CRH yapılarak testin doğruluk oranı artırılır. Ardından 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda kan (ACTH ve kortizol için) alınır. 15. dakika sonra Kortizol $>$ 1.4 µg/dl ise tanı CS'dur.

- Hipokalemi (K $<$ 3.2 mEq/L) ektopik ACTH sendromunda (%95) Cushing hastalığından (%10) daha sıktır.
- Tanı testleri negatif olduğu halde CS şüphesi duyulan hastalar 6 ay sonra tekrar değerlendirilmelidir.

Özel durumlarda tercih edilecek tarama testleri

<i>Siklik CS</i>	UFC veya Midnight tükürük kortizolü
<i>Hafif CS</i>	Midnight tükürük kortizolü veya DXMST
<i>Psödo-CS</i>	Midnight tükürük kortizolü veya DXMST
<i>Antiepileptik alanlarda</i>	UFC veya midnight tükürük kortizolü
<i>Adrenal insidentalomada</i>	DXMST veya midnight tükürük kortizolü
<i>Gebelerde</i>	UFC
<i>Ağır böbrek yetmezliğinde</i>	DXMST veya midnight tükürük kortizolü
<i>CS olasılığı düşük kişilerde</i>	UFC
<i>CS olasılığı yüksek kişilerde</i>	Midnight tükürük kortizolü



Şekil 1. Hiperkortizoleminin tanısal değerlendirilmesi ⁽³⁾

CUSHİNG HASTALIĞINDA TEDAVİ

1. Cerrahi Tedavi (Selektif Adenomektomi)

Laboratuvar ve radyolojik olarak CH tanısı kesinleştiğinde primer tedavi selektif adenomektomidir. Bu ameliyat, deneyimli merkezlerde ve deneyimli beyin cerrahı tarafından transnazal veya transsfenoidal (TSS) yolla yapılmaktadır. Adenom tamamen çıkarıldığında ilk 24-38 saat içinde ağır bir hipokortizolemi ortaya çıkar. Ameliyat sonrası yüksek doz steroidde devam edenlerde steroid dozu hızla azaltılır veya kesilirse hipokortizolemi semptomlarının ortaya çıkacağı dikkatten kaçmamalıdır.

Mikroadenomlarda ameliyat başarısı %73-76 iken bu oran makroadenomlarda %43 civarına inmektedir. Genellikle cerrahi serilerde remisyon oranı %65-85 ve nüks oranları %10-35 olarak bildirilmiştir. Adenomektomi sonrası, remisyon kriterlerine ilişkin görüş birliği henüz bulunmamakla birlikte cerrahi başarıyı değerlendirmede çeşitli kriterler kullanılmıştır. Yine de nüksler nedeniyle CH'nda 'kür' yerine 'remisyon' teriminin kullanılmasının daha iyi olacağı belirtilmektedir.

Operasyondan sonra özellikle ilk 1 hafta içinde sabah serum kortizol düşüklüğü ($<2 \mu\text{g/dlmg}$), düşük UFC seviyeleri ($<20 \text{ mg} / 24 \text{ saat}$) ve düşük serum ACTH ($<5 \text{ pg} / \text{ ml}$) ve/veya düşük midnight tükürük kortizolü uzun süreli remisyonu tahmin etmede kullanılmıştır. Hasta adenomektomiyi takiben ilk hafta içinde ya steroidi tamamen kesildikten sonra ya da deksametazon $<2 \text{ mg/gün}$ almakta iken değerlendirilir. Genellikle remisyon, adenomektomiden sonraki ilk hafta içinde sabah serum kortizolünün $<5 \mu\text{g/dl}$ veya UFC $<10 -20 \mu\text{g/gün}$ bulunması ile tanımlanmıştır. Bu kortizol düzeyindeki hastalar 3-6 ayda tekrar test edilinceye kadar mutlaka glukokortikoid almalıdırlar. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksen fonksiyonunun erken dönemde (6 ay içinde) düzelmesi nüks riskinin yüksek olduğunu gösterebilir. Başarılı adenomektomi sonrası ortaya çıkan hipokortizolemi, uzun süren hiperkortizoleminin normal kortikotrof hücreleri baskılamış olduğunu yansıtır. Bu durum, HPA eksenin tipik olarak 6-12-18 ay boyunca normal işlevini yapamayacağını gösterir. Bu hastalara sabah 2/3'si ve öğleden sonra 1/2'i olmak üzere fizyolojik glukokortikoid replasmanı (hidrokortizon $10-12 \text{ mg/m}^2$ veya eşdeğeri) verilir ve aralıklı olarak sabah kortizol düzeyi ile klinik durum değerlendirilerek steroid dozu giderek azaltılır. HPA eksenin toparlanması sabah kortizol seviyelerinin normal değere geri dönüşüyle ve/veya ACTH-uyarısına normal kortizol yanıtının ($>18 \mu\text{g/dl}$) alınmasıyla değerlendirilir ve daha sonra hidrokortizon replasmanı kesilir.

Postop ilk hafta Kortizol (08.00) $>5 \mu\text{g/dl}$ veya UFC $>100 \mu\text{g}/24 \text{ st}$ ise CH'lığı aktif olarak devam ediyor demektir. Bu durumda, hastanın "reoperasyon" açısından erken dönem (3 hafta içerisinde) düşük doz DXMST ile değerlendirilmesi gerekir. Supresyon sağlanmadığında hastalığın aktif olarak devam ettiğine karar verilir. Ameliyat sonrası hastalık aktivitesi devam eden hastalarda veya hastalığı nüks edenlerde ilave tedavi seçenekleri (Şekil 2 ve 3); ameliyatın tekrarı, radyoterapi, glukortikoid sentezini bloke eden ajanların kullanımı ve odak tespit edilemeyen hastalarda bilateral adrenalectomidir. Bu tedavi seçenekleri bireyselleştirilmelidir. Reoperasyon (daha radikal TSS) MR'da rest tümör dokusu görüldüğünde yapılır. Hızlı yanıt alınır ise de remisyon oranı düşük ve hipopituitarizm oranı yüksektir.

Reoperasyondan yararlanamayan (klinik ve laboratuvar) ağır hiperkortizolemik hastada bilateral adrenalektomi veya radioterapi (RT) kararı verilinceye kadar medikal tedavi uygulanır. Bilateral adrenalektomi (laparoskopik) hiperkortizoleminin hızlı ve uzun dönemde kontrolünü sağlar. Diğer tedavilerin yanıtızsız kaldığı özellikle ağır hiperkortizolemide veya RT etkisi ortaya çıkana kadar medikal tedaviyi tolere edemeyecek hasta grubuna uygulanır. Örneğin, ovülasyon indüksiyonu gerektirmeyen ve gebe kalmak isteyen aktif veya nüks CH'nda bilateral adrenalektomi tercih edilir.

Başarılı bir ameliyattan sonraki 5-10 yıl içinde, nüks oranları %15–66 arasında değişmektedir. Hastalar muhtemel nüks açısından hipotalamo-hipofiz-adrenal aks iyileştiğinde ve daha sonra yıllık olarak veya klinik semptomlar ortaya çıktığında düşük doz DXMST ile değerlendirilir. İlk cerrahi remisyondan sonra biyokimyasal nüks tespit edildiğinde hipofiz görüntüleme yapılır. MR görüntüsünde opere edilebilecek bir adenom saptandığında ikinci ameliyat yapılır. Adenom çıkarılmaz ise adjuvan tedavi uygulanır. Adenomun tespit edilemediği durumda ise ameliyata engel yoksa önceki ameliyat bölgesine yönelik eksplorasyon yapılır veya adjuvan tedavi uygulanır (Şekil 3).

Adenomun tam olarak çıkarılan hastalarda ameliyatı takiben hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın toparlanması 12-18 aya kadar uzayabilir, bu hastalarda sabah kortizolü 10 µg/dl' ye ulaştığında replasman kesilir. Kortizol değeri eşik değere ulaşmış olsa bile ilk yıl içinde özellikle ağır stresli durumlarda (cerrahi gibi) steroid koruma tedavisi gerekebileceği akıldta tutulmalıdır.

Ameliyat sonrası oluşabilecek diğer hormonal eksiklikler (hipopituitarizm) ve elektrolit bozuklukları açısından hasta takibe alınmalıdır. Ameliyattan 2 hafta sonra serum sodyum kontrolü yapılmalı ve total tiroksin (T_4) ile PRL ölçülerek hipofizin fonksiyonu değerlendirilmelidir. T_4 preoperatif değerlere benzer ve PRL >4 ng/ml bulunur ise hipofizin normal fonksiyonunu koruduğu kabul edilir. Daha sonra hipofiz fonksiyonu 1., 6. ve 12. aylarda tekrar değerlendirilir.

Hiperkortizolemi ile ilişkili hipogonadizm, rölativ hipotiroidi ve büyüme hormonu (BH) dinamikleri yavaş yavaş 6-12 ayda düzelir. Kalıcı hipopituitarizm hastanın yaşı ve semptomlarına göre tedavi edilir.

CH remisyona girse bile, hastalar ilk 5 yıllık dönemde hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, koroner arter hastalığı, kognitif fonksiyonlar açısından yakın takip edilmelidirler. İlk 5 yıl sonrasında kortizol seviyeleri normale dönenlerde yaşam beklentisinin normal popülasyonla aynı olabileceği söylenmektedir.

2. Medikal Tedavi

Hiperkortizolemiye bağlı ağır klinik bulguların (ağır psikoz, sepsis, multipl metabolik bozukluklar) varlığında, kardiyovasküler komplikasyonların (ağır kardiomyopati, tromboemboli) cerrahi riski artırdığı veya cerrahinin kontrendike olduğu hastalarda ameliyat öncesi dönemde, nükslerde ya da radyoterapi etkisi ortaya çıkana kadar hiperkortizolemiyi kontrol altına almak amacıyla verilebilir.

Medikal tedavide kullanılan ilaçlar:

A. Hipofize yönelik ACTH salınımını azaltanlar

Somatostatin analogu (Pasireotid 0.3, 0.6 ve 0.9 mg/ml ampul)

Dopamin agonisti (Kabergolin 0.5 mg tbl)

B. Adrenale yönelik steroidogenez inhibitörleri(enzim blokerleri)

Ketokanozol (200 mg tbl)

Mitotan (500 mg tbl)

Metirapon (250 mg tbl)

C. Glukokortikoid Reseptör Antagonisti (GRA)

Mifepristone (300 mg tbl)

A. Hipofize yönelik ACTH salınımını azaltan ilaçlar

Pasireotid: Somatostatin reseptörlerinden tip 1 ve 5'e (SST₁ ve SST₅) yüksek afinitesi olan bir somatostatin analogudur. Kortikotrof adenomlarda SST₅ daha fazla eksprese edildiğinden, Pasireotid cerrahi sonrası remisyona girmeyen hastalarda tercih edilir. Başlangıç dozu günde 2x600-900µg, s.c. olarak uygulanır. Altı ay içerisinde remisyon %20 civarındadır ve hastaların %44'ünde tümörde küçülme sağlayabilmektedir. Yan etkileri diğer somatostatin analoglarında olduğu gibi; karın ağrısı, halsizlik, diyare, bulantı, gibi gastrointestinal sisteme aittir. Bu yan etkiler ilk ayda fazla görülmekle birlikte zamanla azalabilmektedir. Safra kesesinde taş ve karaciğer enzimlerinde reversibl yükselmeye de neden olabilmektedir. Tedavi öncesinde karaciğer enzim kontrolleri yapılmalı ve sonrasında 1,2,4,8 ve 12. haftalarda, daha sonra da klinik duruma göre tekrarlanmalıdır. İlaça bağlı hiperglisemi oranı yüksektir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalar, hipergliseminin daha çok insulin sekresyonu, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) düzeyi ile ilişkili olduğunu buna karşılık hepatik/periferal insulin sensitivitesinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, tedavi öncesi HbA1c ölçülmeli ve tedaviye başlandıktan sonraki 2-3 ay boyunca haftalık kan şekeri ve daha sonra HbA1c kontrolleri yapılmalıdır. İlaç diyabetik olmayan ve bazal UFC düzeyi normalin 2 kat altında olanlar için uygun olabilir. İlk 1 ay içerisinde UFC'ün normale dönmesi veya azalması uzun dönem cevabı belirlemede bir gösterge olabilir. Hastaların 6 ayda bir UFC ile takibi önerilmektedir. Ayrıca ilaca bağlı tiroid fonksiyon testlerinde bozulma ve EKG'de QT mesafesinde uzama da bildirilmiştir.

Kabergolin: Dopamin₂ (D₂)reseptörleri üzerinden etkilidir. Haftalık başlangıç dozu 2x0.5 mg oral olup 7mg'a kadar çıkılabilir. Tedaviye cevap %30-40 civarındadır. Adenomu küçültücü etkisi vardır. Hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı ve sersemlik hissi sık görülen yan etkileridir. Tedaviye dirençli hastalarda Ketokonazol ile kombinasyonu yapılabilir.

B. Adrenale yönelik steroid sentezini durduran ilaçlar

Bu ajanların tedavi sırasında "adrenal yetersizliği" neden olabileceği unutulmamalı, gerektiğinde "blokla ve yerine koy" tedavi rejimi uygulanmalıdır.

Ketokonazol: İmidadazol derivesi bir antifungaldir. Adrenal bezde 11-β hidroksilaz, 17-20 liyaz ve 18 hidroksilaz enzimlerini inhibe ederek adrenal kortizol ve androjen üretimini baskılar. Kortikotrof adenilat siklaz enzim inhibisyonu ile ACTH üretimini de baskılayabilir. Başlangıç dozu günde 1-2x200mg olup 1200mg'a kadar çıkılabilir. Doz ayarı bireyseldir; %25-93 oranında

biyokimyasal remisyon sağlanabilmektedir. En önemli yan etkisi reversibl hepatotoksisitedir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında kullanılması kontrendikedir. Karaciğer enzimlerindeki artış 3 katın üzerine çıktığında tedavinin kesilmesi önerilir. Hastaların %10'unda ılımlı transaminaz yüksekliği görülebilmekte olup ciddi hepatotoksosite oranı 1/1500'dür. Androjen üretimi de baskılandığı için erkeklerde impotans, jinekoma gibi yan etkiler görülebilir. Bu gibi durumlarda ilaca devam etmek isteniyorsa hastaya testosteron replasmanı başlanabilir. Bu yan etki nedeniyle, ilacın kadınlarda kullanımı daha uygun olabilir.

Mitotan: Steroidogeneze CYP11A1 ve 11-β hidroksilaz enzimi üzerinden etki göstererek kortizol üretimini baskılar. Metaboliti aracılıklı hücre nekrozuna neden olarak adrenal korteks üzerine direkt sitotoksik etki yapar ve çoğunlukla adrenal kanserinin tedavisinde kullanılır. Yarı ömrü uzundur. Günde 250 mg oral başlanarak 8gr'a kadar çıkılabilir. Hiperkolesterolemi, nörotoksosite ve gastrointestinal sisteme ait yan etkileri vardır. Biyokimyasal remisyon %70-80 oranında bildirilmektedir. Teratojenik etkilidir.

Metirapon: Steroidogeneze rol alan 11-β hidroksilaz inhibitörüdür. Bu yolla hem kortizol hem de aldosteron sentezini inhibe eder. Başlangıç dozu günde 2x250 mg olup 6gr'a kadar çıkılabilir. Biyokimyasal remisyon oranı %50-75 arasındadır. Hirsutizm, hipertansiyon, hipokalemi, akne ve gastrointestinal yan etkilere neden olur. Yan etkileri nedeniyle, ilacın erkeklerde kullanımı daha uygun olabilir.

Etomidat: Ketokonazol gibi bir imidazol türevidir. Parenteral verilir ve 11-β hidroksilaz ile 17-α hidroksilaz yollarını inhibe eder. Nadiren ve refrakter hiperkortizolemide kullanılır. Hiperkortizolemiyi hızla suprafizyolojik düzeylere indirir. Anestezi induksiyonu sağlayan bir ajan olduğundan doz titrasyonunun dikkatle yapılması gerekir.

C. Glukokortikoid reseptör antagonisti

Mifepriston: Anti-progestin özellikleri olan glukokortikoid reseptör antagonistidir. Biyokimyasal olarak kortizol seviyesini düşürmeden hiperkortizoleminin metabolik etkileri –diabet ve hipertansiyon gibi- üzerine olumlu etkisi vardır. Başlangıç günlük dozu 1x300 mg olup 1200mg'a kadar çıkılabilir. İlacın halsizlik, yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, artralji, ödem, hipopotasemi ve endometriyal kalınlaşma gibi yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler tolere edilebilir ve geri dönebilir. Anti-ovulatuvar ve abortus etkileri nedeniyle gebelik düşünen kadınlara verilmemelidir. Klinik yanıt %40-87 arasında değişir. Bugüne kadar yapılmış olan en geniş ve prospektif çalışmada, CH'nda uzun süreli mifepriston kullanımının hastaların yaklaşık üçte ikisinde ACTH düzeyini artırdığı (2 kat), bu artışın tedavinin ilk birkaç haftasında gözlemlendiği, doza bağımlı olduğu ve zamanla stabil kaldığı gözlenmiştir. Tedavi altında, kortikotrof adenomda zamanla büyüme ve küçülme izlenebildiği, ancak ACTH artışının tümör büyümeden de ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Ayrıca, mifepriston ekzojen glukokortikoid aktiflenmesini de bloke etmektedir.

3. Radyoterapi (RT):

Cerrahi sonrasında remisyonla girmeyen, kavernoöz sinus ve dura invazyonu olanlarda veya nükslerde konvansiyonel RT veya stereotaktik radiocerrahi (Gamma Knife, linear accelerator, proton beam) uygulanmaktadır. Hipopituitarizm riski her iki tipte de yüksektir (%30-40). Konvensional

RT ile ilişkili optik nöropati (%0–4) ve sekonder beyin tümörleri (%1–2; meningiom gibi) bildirildiğinden günümüzde bu tip RT artık uygulanmamaktadır. Konvansiyonel RT'ye kıyasla stereotaktik radyocerrahi yan etkilerinin daha az olması, daha hızlı yanıt alınabilmesi ve uygulanabilme kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir.

Radyoterapinin etkisi ortaya çıkana kadar geçecek sürede (3-5 yıl) hiperkortizoleminin kontrolü için medical tedaviye devam edilmelidir. Hastalar 6 ayda bir UFC ile takip edilmelidir. Biyokimyasal remisyon ilk 8 yılda ortalama %86'dır. Ayrıca hastalar diğer hipofiz hormonların eksikliği açısından yıllık takibe alınmalı ve gerektiğinde replasman tedavi yapılmalıdır. Remisyona girmeyen hastalarda, 5-10 yıllık süreç içerisinde ikinci bir ışınlama yapılabilir.

4. Bilateral Adrenalektomi:

Hiperkortizoleminin hızlı ve uzun dönem kontrolünü sağlayan radikal bir tedavidir. Tümör odağı gösterilemeyen, diğer tedavilerin yanıtızsız kaldığı özellikle ağır hiperkortizolemisi olan ya da RT etkisi ortaya çıkıncaya kadar medikal tedaviyi tolere edemeyecek hasta grubuna uygulanır. Fertilizasyon isteyen ancak ovülasyon indüksiyonu gerektirmeyen Cushing hastalarında da bilateral adrenalektomi tercih edilir.

Bilateral adrenalektomili hastalar ömür boyu replasman (Deltacortril 5 mg tbl/gün + Astonin-H 0.1 mg tbl, 1/2-2 tbl /gün) alırlar ve stres durumlarında sadece "glukokortikoid dozu" arttırılır. Hastalar adrenal yetmezlik konusunda mutlaka eğitilmelidir.

Nelson Sendromu

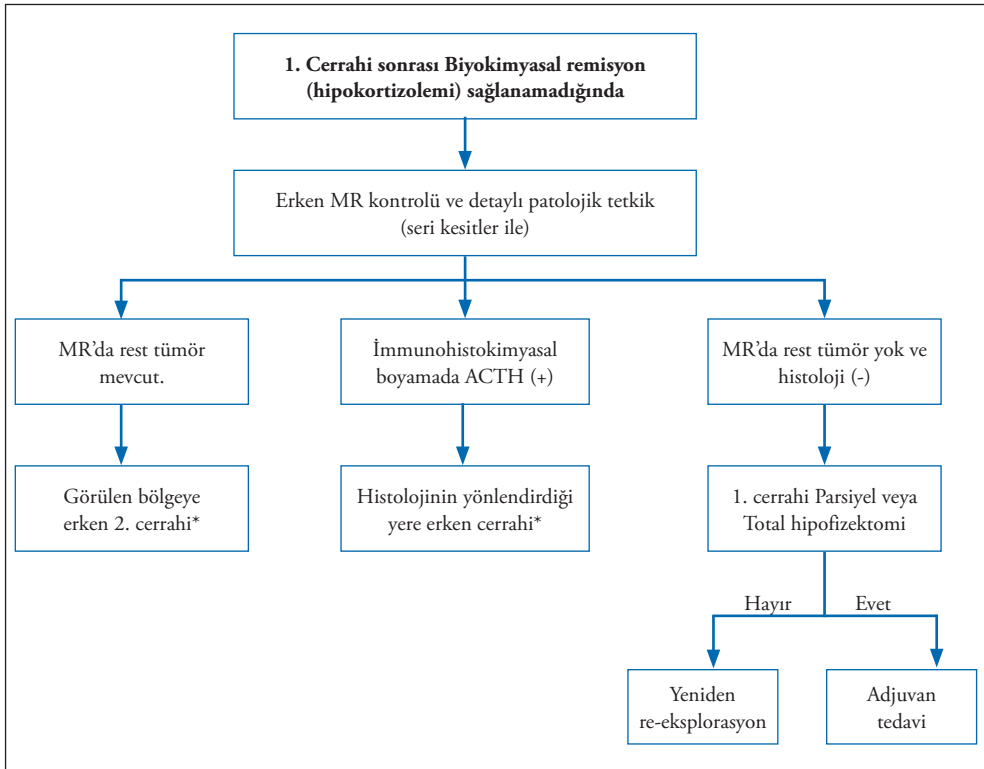
Hastalığı aktif olan ancak MR'da rest/nüks tümör görülmeyenlerde bilateral adrenalektomi sonrası hipofizin rutin olarak ışınlanması önerilmez. "Nelson sendromu" riski açısından adrenalektomiden 6 ay sonra ve sonrasında yılda bir mutlaka ACTH ölçümü ve hipofiz MR ile kontrol yapılmalıdır. ACTH >1000 pg/ml olması Nelson sendromu göstergesidir. Hipofiz MR'da rezidü tümör tespit edildiğinde hipofize müdahale (operasyon/RT) yapılmalıdır. Ancak takibi zor hastalarda, adrenalektomi öncesi rezidü tümör dokusuna ışınlama yapılabilir.

GEBELİK VE CUSHİNG SENDROMU

Gebelikte fertilitenin etkilenmesinden dolayı Cushing Sendromu (CS) nadir görülür. Gebelikte adrenal kaynaklı CS daha sıktır ve bazı klinik bulgular gebeliğin normal bulguları ile karışabilir. Gebelikte kortizol düzeylerinin artması tanısal testlerin yorumlanmasını da güçleştirmektedir. 24 saatlik idrarda serbest kortizolün 2-3 kat artmış olması, diüurnal ritmin bozulması tanıda yardımcıdır. Gebelerde adrenal CS'da ACTH düzeylerinde her zaman baskılanma olmayabileceği akıldta tutulmalıdır. ACTH bağımlı CS'da ayırıcı tanı için yüksek doz DXMST veya CRH testi yapılabilir. Hipofiz MR yardımcıdır. Radyasyon riski nedeniyle petrozal sinüs örneklemesinden kaçınılmalıdır. CS'nun gebelikte maternal ve fetal mortalite ve morbidite artışına yol açmasından dolayı mutlaka tedavi edilmesi gerekir. Diabet, hipertansiyon gibi komorbiditeler kontrol edilmeli, adenom görüntülenenebildi ise 2. trimesterde cerrahi yapılmalıdır. Medikal tedavide metyrapone kullanılabilir, ancak hipertansiyon, preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, fetal hipoadrenalizm ve aort koarktasyon riski vardır. Potansiyel antiandrojen etkileri sebebiyle ketokonazol kullanımı ikinci planda önerilebilir.

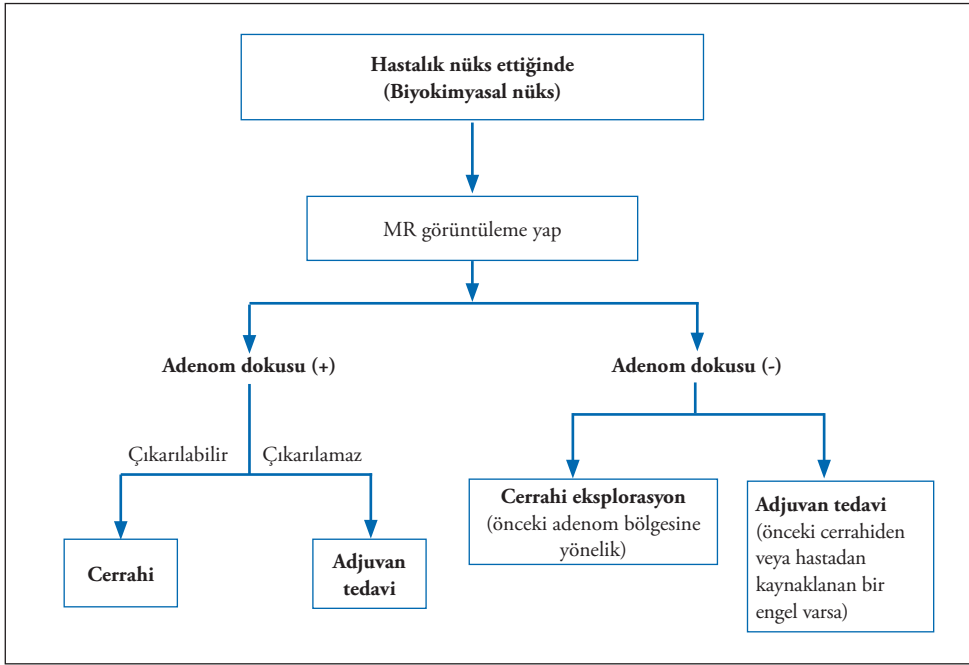
ÖZET;

- CH tedavisinde uluslararası algoritmalar belirlenmesine rağmen tedavi hastaya göre bireyselleşebilir.
- CH'nda cerrahiden sonraki ilk 7 gün içerisinde plazma kortizol değerinin $<5 \mu\text{g/dL}$ olması remisyon olarak tanımlanır.
- Nüksü belirleyen faktörler arasında cerrahin deneyimi, makroadenom varlığı, kavernöz sinus veya dura invazyonu, Ki-67 indeksinin $>3\%$ olması veya p53 pozitifliği ön plandadır.
- RT'nin etkisi çok daha geç ortaya çıktığından bu süre içinde hastalara medikal tedavi verilmelidir.
- Bilateral adrenalectomi hiperkortizolemi kliniği ağır olan adenomektominin kontrendike olduğu hastalarda tercih edilebilecek bir tedavi yaklaşımıdır.



Şekil 2. İlk ameliyat sonrası hastalığın yönetimi ⁽⁴⁾.

(*): Üç hafta içerisinde, MR'da işaret edilen rest tümör dokusunun bulunduğu bölgeye 2. cerrahi girişim yapılır.



Şekil 3. Takipte nüks eden CH'nin yönetimi ⁽⁴⁾.

Kaynaklar

1. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, ve ark. Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1526-1540.
2. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. Compr Physiol 2014; 4:739-769.
3. Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, ve ark. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100: 2807-2831.
4. Lonsler RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. J Neurosurg. 2017; 126:404-417.
5. Stratakis CA. Cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (corticotrophin-independent Cushing syndrome). Endocr Dev. 2008; 13:117-132.
6. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet 2015; 386:913-927.
7. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev. 1998; 19:647-672.
8. Jessica K. Lambert, Levana Goldberg, Sofia Fayngold, ve ark. Post Predictors of Mortality and Long-term Outcomes in Treated Cushing's Disease: A Study of 346 Patients. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1022-1030.
9. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:425-438.
10. Fleseriu M1, Findling JW, Koch CA, ve ark. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3718-3727.
11. Dallapiazza RF, Oldfield EH, Jane JA Jr. Surgical management of Cushing's disease. Pituitary 2015; 18:211-216.
12. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH. Radiation Therapy for Cushing's Disease: A Review. Pituitary 2002; 5:175-180.

C. SOMATOTROF ADENOM

AKROMEĞALİ

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

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

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

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

Tanı sırasında hastalarda %48 hipertansiyon, %10 kalp yetmezliği ile %8 koroner arter hastalığı tespit edilmektedir. Hipertansiyonun nedeni volüm yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerdir. Başlangıçtaki hiperkinetik kardiyak sendrom tedavisiz kalan hastalarda aşikar kalp yetmezliğine ilerler. Tedavi ile GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelleme gözlenir. Hastalarda görülen hipertansiyon ile diabetes mellitus, koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus GH yüksekliğine bağlı oluşan insülin direnci, periferik glukoz kullanımının azalması, glukoneogenezin artması ve lipoliz sonucunda gelişmektedir.

Hastaların %20–80'inde görülen uyku apne sendromu, hipoventilasyon ve hipoksemi ile birlikte seyretmektedir. Akromegalide synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Nodüler guatr gelişimi akromegalik hastalarda artmıştır ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Hasta serilerinde tiroid kanser görülme sıklığı %1.2–10.6 arasında değişmektedir. Normal populasyona göre tiroid kanser riskinin akromegalide 8 kat arttığı bilinmektedir.

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

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

Tanı

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

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

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

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

Tedavi

Akromegalinin değişken doğası nedeniyle, tüm hastalar için bireyselleştirilmiş bir tedavi yönetimi gereklidir. Tedavinin hedefi, GH $<1 \mu\text{g/L}$ ve normal IGF-1 değerlerine ulaşarak morbidite ve mortalite riskinin azaltılmasıdır. GH ve IGF-1 ölçümlerinden kaynaklanan farklılıklar göz önüne alındığında, takip süresince ölçümlerin aynı kitler ile yapılması önemlidir.

Akromegali'de tedavi hedefleri:

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normale getirilmesi
2. Hipofiz adenomunun ve kitle etkisinin ortadan kaldırılması, azaltılması veya kontrol altına alınması
3. Hipofizi çevreleyen sinirlerin ve parasellar vasküler yapıların korunması
4. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenom basısına bağlı endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması
5. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi, artrit ve kanser gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
6. Hipofiz adenomunun nüks riskinin azaltılması veya ortadan kaldırılması

Cerrahi tedavi

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

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

Başarılı adenom rezeksiyonunu takiben klinik düzelme günler içinde başlar. Postoperatif kür'ün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahi sonrası 3. ay olarak kabul edilir. Serum IGF-1 düzeyleri genel olarak postoperatif 3. ayda stabilize olur fakat postoperatif 12. aya kadar stabilizasyon devam edebilir. Hastaların postoperatif dönemde klinik bulguların ve metabolik parametrelerin düzelmesi açısından değerlendirilmesi gerekir. Serum GH <0,14 µg/L olması "cerrahi remisyon" olarak kabul edilir. GH değerinin <1 µg/L olması ise hastalığın "kontrol" altına alındığının ve mortalite riskinin azaldığının göstergesidir. Rezidü tümörün ve cerrahi bölgenin değerlendirilmesi amacıyla cerrahi girişimden en erken üç ay sonra hipofiz MR görüntüleme yapılmalıdır. Preoperatif dönemde görme alanı defekti olan hastalarda, cerrahi girişim sonrasında görme alanının tekrar değerlendirilmesi gerekir.

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

Medikal tedavi

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

Somatostatin reseptör ligandları (SRL)

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

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

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

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

SRL ile akromegalik hastaların parestezi, yumuşak doku şişliği, başağrısı ve uyku apne sendromu gibi klinik bulgularında gerileme olur. Bunun yanısıra kan basıncında, sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve egzersiz kapasitesinde de düzelme gösterilmiştir.

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

Pegvisomant

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

Pegvisomant kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ilk altı ay boyunca her ay, daha sonra ise her altı ayda bir kontrol edilmelidir. Transaminaz değerleri 3 kat kadar artan hastalarda tedavinin kesilmesi gerekir. Pegvisomant tedavisi ile akromegalik hastaların %5'inde tümör büyümesi olabileceği için, rezidü tümörü olan ve radyoterapi uygulanmamış olanlarda hipofiz MR ile adenom boyut takibi yapılmalıdır. Pegvisomant enjeksiyon bölgelerinde cilt reaksiyonları ve lipohipertrofi/lipoatrofiler gelişebilir. Günlük enjeksiyonlar şeklinde kullanılması, adenom boyutunu küçültmemesi ve maliyeti kullanımını kısıtlayıcı etkenler olabilir.

Kabergolin

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

Radyoterapi

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

Takip

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

Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan akromegalik hastalarda, kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü için standart beslenme tedavileri ve tıbbi tedaviler kullanılmalıdır. Kardiyak performansı biyokimyasal remisyon sonrasında düzelmeyen akromegalik hastalara rutin ekokardiyografi yapılmalıdır. Kolorektal kanser ve kolon poliplerin gelişim riski arttığı için akromegalik hastaların tanı aldıkları sırada veya 40 yaşından itibaren düzenli olarak kolonoskopi

ile takip edilmeleri gerekir. Kolonoskopi sıklığı, ilk kolonoskopideki bulgulara ve akromegali aktivitesine bağlı olarak değişir. İlk taramada adenomatöz polip tespit edilen veya serum IGF-1 düzeyleri yüksek seyreden hastalara üç yılda bir tarama önerilmelidir. İlk kolonoskopisi normal olan, hiperplastik polipi bulunan veya normal GH ve IGF-1 düzeyleri olan hastalara ise her beş yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır.

Akromegalik hastalarda tiroid kanser görülme riskinin arttığı bilindiğinden düzenli tiroid USG takipleri ve gerektiğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yapılması gerekir. Kadın hastalarda meme kanserine yönelik olarak düzenli mamografi takipleri yaptırılmalıdır.

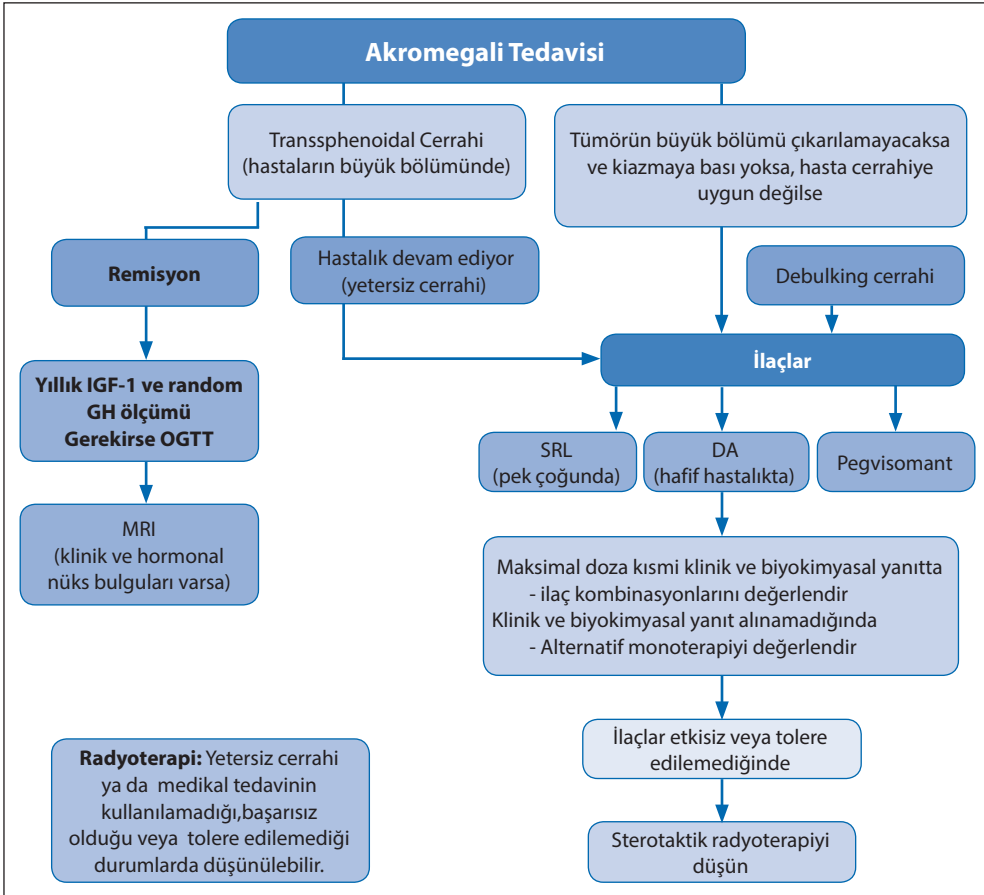
AKROMEGALİ VE GEBELİK

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

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

Akromegalik gebede dopamin agonisti kullanımı prolaktinomadaki sonuçlara dayanarak güvenli görünmektedir. SRL plasentayı geçer ve fetoplantal dolaşımında bozulma ve buna bağlı mikrozomiye neden olabilir. Pegvisomantın plasental geçişi minimaldir ve deneyimler olgu sunumlarıyla sınırlıdır. Gebe kalma girişiminden yaklaşık 2 ay önce uzun etkili SRL formülasyonlarının ve pegvisomantın kesilmesi önerilmektedir. Akromegali kardiyovasküler mortaliteyi artıran bir durum olsa da gebelik süresince tedavinin kesilmesinin hastanın uzun dönem prognozunda sorun oluşturmayacağı düşünülmektedir.

Fertilite istemi olan akromegalik bir hastada önce akromegali tedavi edilmelidir. Plansız gebelik veya medikal tedaviyle gebelik oluşursa ilaçlar kesilip izlenmelidir. Bası bulguları ortaya çıkarsa tedavi düşünülmelidir. Gebelik sırasında akromegaliden şüphelenilecek olursa bası bulgusu yoksa tanı testlerinin kesinliğinin düşük olduğundan ötürü doğumdan sonra tanısız testler yapılmalıdır. Bası varsa IGF-1, GH ritmi, standardize olmamasına karşın oral glikoz tolerans testine GH yanıtına bakılabilir. Tedavide dopamin agonistleri laktotrof hiperplazisini azalttıklarından ilk aşamada kullanılacak ilaçlardır. SRL semptomları rahatlatmak için veya basıyı engellemek için kullanılabilir de etkisi geç ortaya çıktığından ilk aşamada daha az tercih edilmelidir. Medikal tedaviye yanıtız vakalarda veya apopleksi durumunda cerrahi tedavi ikinci trimesterde düşünülebilir. Bası bulguları veya agresif tümörü olmayan hastalarda laktasyona izin verilir.



Şekil 1. Akromegalide tedavi yaklaşımı ⁽¹²⁾

Kaynaklar

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

9. Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary*. 2017;20:116-120.
10. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, ve ark. British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010; 59:666–689.
11. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly–2011 update. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 4:1–44
12. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, ve ark. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:3933–3951
13. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177: R1–R12.

d. TSH SALGILAYAN HİPOFİZ ADENOMU (TSHoma)

Tiroid stimulan hormon salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma) hipertiroidinin nadir nedenlerinden biridir (<%1). Fonksiyonlu hipofiz adenomlarının %0.7–0.94'ünü oluşturur. Yaşla standardize edilmiş insidansı 0.15/milyon/yıl olup bunun yıllar içerisinde beş kat artış gösterdiği bildirilmektedir. Bu artışın hem çok daha duyarlı immünoimetrik TSH ölçümlerinin kullanılması hem de daha sık hipofiz görüntülemesi yapılmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

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

Büyük bir kısmı (%70-85) makroadenom olan TSHoma'lar genellikle sadece TSH üretirler. Ancak bunların %20–25'i eş zamanlı olarak daha sık PRL veya GH, nadiren ACTH da salgılayabilirler.

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

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

Klinik Bulguları

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

Birçok hastada sT3 ve sT4 yüksekliği nedeniyle hipertiroidinin tipik belirti ve bulguları (örneğin çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı vb) izlenir. Bu klinik belirtiler sıklıkla hafif ya da orta düzeydedir. Hastalarda TSH uyarılmasına bağlı diffüz ya da nodüler guatr gelişebilir. Bu hastaların çoğu uzun süreli hipertiroidi öyküleri nedeniyle yanlışlıkla Graves hastalığı tanısı almış ve tiroidektomi ya da radyoaktif iyot tedavisi ile uygun olmayan şekilde tedavi edilmiş olabilirler. Bu olgularda nadiren tiroid kanseri ve toksik nodüler guatr geliştiği de bildirilmiştir. Bu adenomlarda klinik spekturum genişliği bu olguların referans merkezlere sevk edilmesini gerektirir. Eş zamanlı GH salgısı olanlarda akromegalik özellikler gelişebilir ve bu bulgular hipertiroidiye ait olanları maskeleyebilir. Prolaktin salgısında varsa adet düzensizliği ve galaktore görülebilir. Ayrıca adenomun kitle etkisine bağlı baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alan kaybı ortaya çıkabilir ya da parsiyel/total hipopituitarizmin klinik bulguları görülebilir.

Laboratuvar Bulguları

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

$$\alpha\text{-GSU/TSH molar oranı} = [\alpha\text{-GSU } (\mu\text{g/l})/\text{TSH } (\text{mU/l})] \times 10$$

Bu oranın normal erkeklerde 0.3'den postmenopozal kadınlarda 29.1'e kadar değişebildiğinin saptanması üzerine TSHoma göstergesi olarak tek bir eşik değerin >1 olarak alınması artık geçerli değildir. Ortalama 3.2 değeri tanı açısından önemlidir.

Bu oran mikroadenomlarda normal olarak saptanabilir.

- SHBG genellikle yüksektir. Normal değerler tiroid hormon direnci veya TSH interferansını düşündürmelidir.
- Eş zamanlı başka hormon salgısını saptamak için diğer hipofiz hormonları da ölçülmelidir. Bu ölçümler aynı zamanda kitlenin basısına bağlı olası hipopituitarizmi de gösterir.

Görüntüleme yöntemleri

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

Oktreotid sintigrafi özgül bir test olmasa da TSHomayı lokalize etmek için kullanılabilir. TSHoma hastalarında diffüz ya da nodüler guatr varlığı ve kanlanma artışı açısından tiroid USG/ doppler yapılması önemlidir.

Dinamik testler

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

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

Ayırıcı Tanı

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

- **Tiroid hormon direnci:** TSHomaların özellikle de makroadenom yokluğunda tiroid hormon direncinden ayırımı oldukça güçtür. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısı Tablo 1'de özetlenmiştir. Tiroid hormon direnci tanısında aile bireylerinin taranması yardımcı olabilir.

Tablo 1. TSHoma ve tiroid hormon direnci ayırıcı tanısı ⁽⁴⁾

Parametreler	TSHoma	Tiroid Hormon Direnci
K/E	1,3	1,4
Ailesel	%0	%85
TSH	N/Yüksek	N/Yüksek
sT4	N/Yüksek	N/Yüksek
sT3	N/Yüksek	N/Yüksek
MR görüntülemeye adenom varlığı	%99	%23
*TR β mutasyonu	%0	%84
Yüksek α -subunit	%69	%3
Yüksek α -subunit /TSH molar oranı	%81	%2
Yüksek SHBG	%90	%8
TRH'ya bozulmuş TSH yanıtı	%87	%2
T3 supresyonuna anormal TSH yanıtı	%90	%12–25
Uzun etkili ^(*) SSA cevap	%92	%0

(*) Tiroid hormon reseptör β geni; (°): Somatostatin analogu

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

Tedavi

Cerrahi: TSHomalarda primer tedavi yaklaşımı cerrahidir (transnazal/transkraniyal adenomektomi). Genellikle kavernoöz sinüs invazyonunun sık görülmesi ve adenom içi yoğun fibroz bu makroadenomların cerrahi olarak tamamen çıkarılmalarını güçleştirir. Cerrahi remisyon oranları mikroadenomlarda yaklaşık %100 iken bu oran makroadenomlarda %50–60' a düşer. Tümör tam olarak çıkarıldığında TSH ölçülemeyecek düzeylere inebilir ve geçici ya da kalıcı levotiroksin ihtiyacı doğabilir. Tirotrof hücreler haftalar veya aylar içerisinde toparlanabilir. Tirotroflardaki kalıcı hasar ise santral hipotiroidiye neden olur. Cerrahi sonrası kür kriterleri net olarak bilinmemektedir. Ancak hipertiroidi semptomlarında iyileşme, tiroid fonksiyon testlerinin normale dönmesi ve MR görüntülemeye rest tümör dokusunun bulunmaması kür değerlendirmesinde dikkate alınabilir. Cerrahi sonrası hipopituitarizm (%50) görülebildiğinden hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir.

Medikal: Medikal tedavi ya hastayı cerrahisine hazırlamada ya da cerrahisinin yetersiz olduğu durumlarda önerilmektedir. TSHomalar somatostatin reseptörü eksprese ettikleri için somatostatin analogları (SSA) hem primer tedavide hem de cerrahi sonrası remisyona girmeyen olgularda hormonal kontrol ve tümör küçültücü etkilerinden dolayı kullanılabilir. Bu amaçla en sık uzun etkili SSA'ları (Octreotid-LAR ve Lancreotid autogel) 28 günde bir kullanılır. Hastalarda % 90 tiroid hormonların normale geldiği ve % 30 guatrın gerilediği bildirilmiştir. Analogların en küçük dozları ile başlanıp doz bireyselleştirilmelidir. Tiroid hormon ölçümleri bazal ve 28. günde (enjeksiyondan hemen önceki gün) yapılarak ilaç dozu ayarlanmalıdır. İlacın gastrointestinal yan etkileri, kolesistolitiazis ve hiperglisemi açısından hasta takip edilmelidir. Ayrıca tedaviye bağlı santral hipotiroidi gelişirse tiroksin (LT4) replasmanı yapılmalıdır. Başka bir SSA'ı olan pasireotidin de etkili olduğu vaka bildirimleri bulunmaktadır.

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

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

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

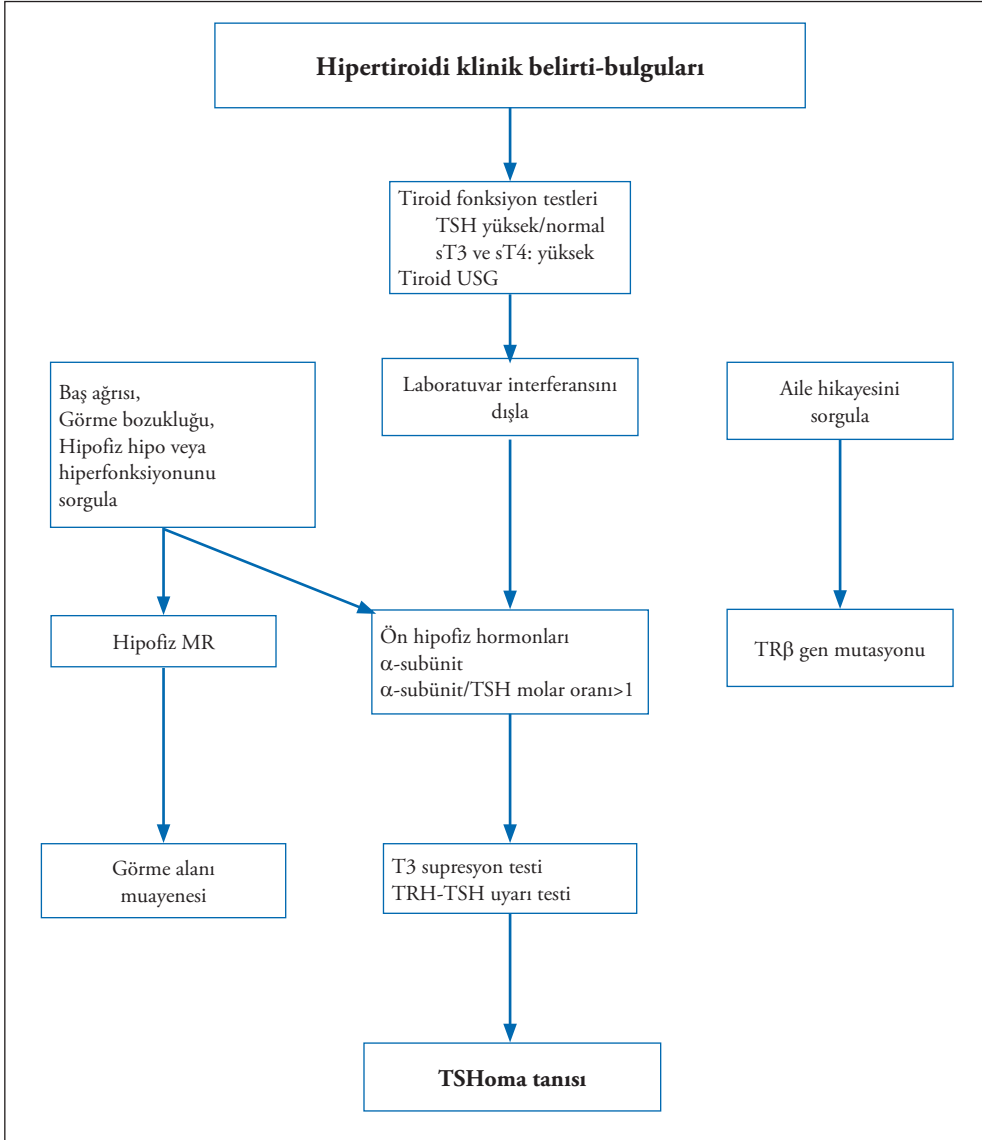
Takip ve Seyir

TSHomaların cerrahi ve medikal tedavilere cevap oranları değişkendir. Postoperatif rest tümör oranı %14–86 arasındadır. Biyokimyasal remisyon ise %71–100 arasındadır. Biyokimyasal remisyon tanımı olarak kimi yazarlar sT4 ve TSH değerlerini temel alırken diğerleri T3 supresyon veya TRH uyarı testlerine yanıtı kriter olarak kabul etmiştir. Antitiroid tedavinin bir süreliğine de olsa kesilebilmesi biyokimyasal yanıt olarak değerlendirilebilir. Tümör tam olarak çıkarılmış olgularda 7 gün sonra bakılan TSH düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması tedavi başarısını öngören bir bulgudur. Hipofiz-tiroid aksının normale dönmesi en az 2–3 hafta alır. Bu dönemde levotiroksin ile yapılacak replasman dozu, aksın toparlanmasına engel olmamak için en düşük dozda tutulmalıdır. Cerrahi sonrası remisyon sağlanan hastalarda nüks oranı %31'dir. Bu hastalar cerrahi sonrası diğer hipofiz tümörlerinde olduğu gibi ilk birkaç yıl yakın takip edilmelidir. Operasyon sonrası hipofiz hormon yetersizlikleri açısından değerlendirme, 4–6 hafta sonra yapılmalıdır. İlk hipofiz görüntülemesi operasyondan 12 hafta sonra, remisyonadaki hastalarda

2–3 yılda bir ve rest tümörü olanlarda daha sık yapılmalıdır. Rest makroadenomu olan hastalarda görme alanı incelemesi düzenli olarak istenmelidir. TSHomalı hastalarda tiroid bezinin uygunsuz yüksek TSH düzeylerine maruziyeti iyi diferansiye tiroid kanseri riskinde artışa yol açabilir. Bu nedenle tiroid nodülleri ve tiroid kanseri riski açısından yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile periyodik tarama önerilmektedir.

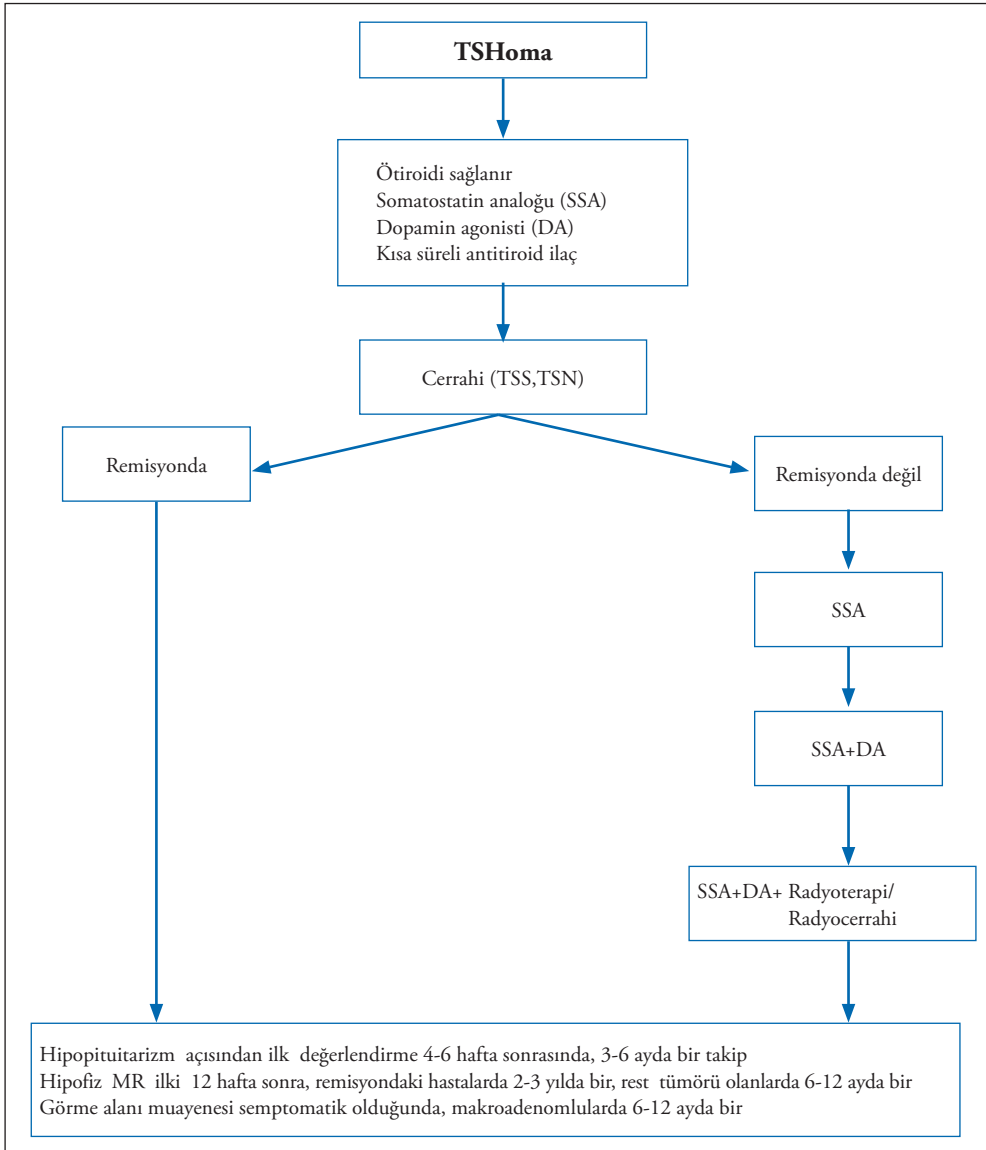
ÖZET;

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



(TRβ) Tiroid hormon reseptör β

Şekil 1. TSHomada tanı ve ayırıcı tanı algoritması



(TSS) Transsfenoidal; (TSN) Transnazal.

Şekil 2. TSHomada tedavi algoritması

Kaynaklar

1. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016; 52:427–440.
2. Shinichiro Ando, Nicholas J. Sarlis, Edward H. Oldfield, ve ark. Negative Regulation of TSH in a TSH-Secreting Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:5572–5576.
3. Önnestam L, Berinder K, Burman P, ve ark. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:626–635.
4. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc.; 2000–2015.
5. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, ve ark. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013; 2:76-82.
6. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177:R183–R197.
7. Roelfsema F, Kok S, Kok P, ve ark. Pituitary-hormone secretion by thyrotropinomas. *Pituitary* 2009; 12:200–210.
8. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, ve ark. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary* 2016; 19:183–193.
9. Van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, ve ark. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80:395–402.
10. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37:123–134.
11. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, ve ark. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid* 2015; 25: 417–424.
12. Colao A. Treatment of pituitary tumours in 2014: Advances in therapy of adenomas secreting GH, ACTH and TSH. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11:73–74.
13. Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, ve ark. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? *Pituitary* 2015; 18:583–591.
14. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, ve ark. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J*. 2015; 62:21–27.
15. Wallace IR, Healy E, Cooke RS, ve ark. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015; 2015:150007
16. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, ve ark. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:2069–2076.

e. GONADOTROF ADENOM (GONADOTROPİNOMA)

Giriş

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

Klinik Bulgular

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

Fonksiyonlu gonadotropinomalarda artmış FSH ve LH sekresyonuna sekonder klinik bulgular ortaya çıkabilir. Artan FSH ve/veya LH seviyeleri menopozal dönemde klinik bulgulara yol açmamakla birlikte erkeklerde ve premenopozal dönemdeki kadınlarda semptom ve bulgular görülebilmektedir (Tablo 2). Premenopozal kadınlarda başvuru semptomları çoğunlukla adet düzensizlikleri ve kitle etkisine bağlı baş ağrısı ya da görme bozukluklarıdır. Çok yüksek olmayan ancak sebat eden FSH yüksekliği çok sayıda dominant follikül oluşumuna, serum östradiol seviyelerinin yükselmesine (>500 pg/ml) ve endometriyumda kalınlaşmaya neden olur. Erkeklerde ise artmış FSH sekresyonuna bağlı olarak testislerde büyüme bildirilmiştir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

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

Tablo 1. Fonksiyonlu gonadotropinomalarda klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları⁽³⁾

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

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

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

Erkeklerde ise hipofiz adenomuna artmış FSH seviyelerinin eşlik etmesi gonadotropinoma'yı düşündürmelidir.

Kesin tanı adenom dokusunda immünohistokimyasal olarak FSH, LH ve/veya α -subünit'in pozitif boyanmasıyla konulur.

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

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

Gonadotropinomalara ayırıcı tanı yapılması gereken durumlar;

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

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

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

Tedavi

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

Cerrahi tedavi

Nörolojik semptomların ve görme defektlerinin hızla düzeltilmesi açısından transsfenoidal cerrahi ilk basamak tedavi seçeneğidir (Tablo 2). Deneyimli ellerde tümörün cerrahi çıkarılması oldukça başarılıdır. Görme alanı defektlerinde iyileşme ya da tam düzelme vakaların %90'ında izlenir. Makroadenomların aksine, insidental mikrogonadotropinomalara zamanla aşikar büyüme riski göstermediği ve bu sadece görüntüleme ve hormonal takiplerinin yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Sadece cerrahi uygulanan vakalar tümör nüksü ve hormonal yetersizlikler için ilk yıl 6 ayda bir, sonraki 6 yılda yıllık ve daha sonraları iki yılda bir kontrolü önerilir. Bu adenomlarda tümör nüksünü öngören kriterler henüz tanımlanmamıştır.

Radyoterapi

Fonksiyonsuz gonadotropinomalarda radyoterapi ya cerrahiye uygun olmayanlara (ulaşılması zor bölgedekilere) ya da cerrahi sonrası halen büyük rezidü tümörleri olanlara uygulanır. Post-operatif radyoterapinin rekürrensi azalttığı gösterilmiştir. Radyoterapi konvansiyonel radyoterapi ve stereotaktik radyocerrahi (proton beam, gamma knife, lineer akseleratör) olarak uygulanabilir. En büyük yan etkisi zamanla ortaya çıkabilecek hipofiz hormon yetersizlikleridir. Bu nedenle hastaların düzenli takibi gerekir. Radyoterapinin diğer yan etkileri arasında optik sinir hasarı, kognitif fonksiyon bozuklukları ve sekonder maligniteler yer almaktadır.

Medikal tedavi

Primer tedavi olarak onaylanmamıştır. Bu amaçla somatostatin analogları, dopamin agonistleri, GnRH agonist ve antagonistleri daha çok tekli olgularda ve küçük olgu gruplarında uygulanmış ve çok farklı sonuçlar alınmıştır (Tablo 2). Agressif tümörler ya da cerrahi sonrası büyük rezidüsü olan olgularda medikal tedavi gündeme gelmekle beraber, somatostatin analogları ya da dopamin agonistlerinin kullanımı kısıtlı yarar sağlamaktadır.

Tablo 2. Fonksiyonlu gonadotropinomalarda tedavi yaklaşımı ⁽³⁾.

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

ÖZET;

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

Kaynaklar

1. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med* 2002; 20:339-348.
2. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:151-171.
3. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4423-4433.
4. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, ve ark. Pituitary incidentaloma:an endocrine society clinical practice guideline.*J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:894-904.
5. Kanaya M, Baba T, Kitajima Y, ve ark. Continuous follicle-stimulating hormone exposure from pituitary adenoma causes periodic follicle recruitment and atresia, which mimics ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Womens Health.* 2012; 4:427– 431.
6. Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, ve ark. Functional Gonadotroph Adenomas: Case Series and Report of Literature. *Neurosurgery.* 2016; 79:823-831
7. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5:89-98.



2 - FONKSİYONSUZ ADENOMLAR ve SESSİZ ADENOMLAR

Fonksiyonsuz hipofiz adenomları (HA), hipofizdeki bir kitlenin basısına bağlı olabileceği düşünülen semptom ve bulguların araştırılması amacıyla çekilen radyolojik görüntülemelerde ya da hipofiz insidentalomasının hormonal aktivitesinin değerlendirilmesi sonucu tanı alırlar. Daha çok makroadenomdurlar ve hipofiz adenomlarının yaklaşık 1/3'ünü oluştururlar. İnsidentalomalar arasında fonksiyonsuz makroadenom sıklığı çok daha azdır (%1). Fonksiyonsuz HA'larında prevalans 7-41/100000 ve standardize insidans oranı 1-2/100000 olarak verilmektedir.

Fonksiyonsuz HA'larının "null cell adenom", sessiz gonadotropinoma, sessiz somatotropinoma, sessiz kortikotropinoma ve sessiz alt tip 3 (plurihormonal Pit-1-positif adenom) gibi birden fazla patolojik alt tipi vardır; bunların tümü immünohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopu ile sınıflandırılabilir.

Fonksiyonsuz HA'ları, hormonal açıdan aktif olmayan yani amenore-galaktore ve GH, kortizol ya da tiroid hormon fazlalığına ait klinik semptom ve bulgular göstermeyen adenom grubu olarak tanımlanmaktadır. Ancak son yıllarda, immünohistokimyasal boyamalar aracılığı ile bu fonksiyonsuz HA'ların büyük kısmını gonadotropinomaların (FSH/LH salgılayan hipofiz adenomu) oluşturduğu görülmektedir. Benzer boyama teknikleri ile kliniği bulguları olmayan "**kliniği sessiz**" somatotrof, laktotrof, tirotof ve kortikotrof adenomlar da saptanmaktadır. Bu adenomlarda klinik bulgu olmamasına rağmen suprafizyolojik ilümlü miktarda hormon salınımı olduğu bilinmektedir. Bunların yanı sıra "**tamamen sessiz**" adenomların ise hem kliniği sessiz hem de hormon salınımı hiç yoktur. Klinik bulguları olmayan ancak hormonal farklılık gösteren bu iki durumda, adenom hücreleri immünohistokimya boyama ile GH, PRL, TSH ve ACTH pozitif yanıt verirler. İmmünohistokimyasal incelemelere göre sessiz HA'ların %76 gonadotropinoma, %8 sessiz kortikotropinoma, %8 pulirihormonal adenom ve %7 null-cell adenomdan (boyanma paterni göstermeyen adenom) oluştuğu bildirilmiştir. Sessiz HA'ları genellikle çok büyüktür ve fonksiyonlu adenomlara göre daha agresif karaktere sahiptirler.

Sessiz HA'ları içerisinde prolaktinoma ve somatotrof adenoma ilk iki sırada yer alır. Sessiz mikroadenomların çoğunda büyüme potansiyeli düşüktür ve bening'dirler. Sessiz makroadenomlarda genellikle benign ancak sinsi seyirli olduklarından sıklıkla geç tespit edilirler ve %87'si görme problemleri ve %66'sı baş ağrısı nedeniyle kliniğe başvururlar. Baş ağrısının tipik bir özelliği yoktur, genelde diffüzdür. Nadiren, adenomun sella tabanında yaptığı erozyon nedeniyle burundan serebrospinal sıvı sızıntısı (rhinore) olabilir. Nadiren adenomdaki hemorajiye bağlı ani görme kaybı ve ciddi baş ağrısı gelişebilir. Tümör apopleksisi olarak adlandırılan bu durum acil endokrin bir tablodur. Adenomda hemoraji sıklıkla gebelikte, cerrahi girişimlerde, antikoagülan kullanım öyküsü olanlarda, daha az sıklıkta TRH ve GnRH uyarı testleri sırasında, GnRH analoglarının kullanımında veya spontan gelişebilir.

Fonksiyonsuz HA'nın hormonal değerlendirmesinde serumda PRL, GH, IGF-1, FSH/LH ve α -subünit, testosteron, östradiol, ACTH, kortizol, TSH, sT4 ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Bu adenomlara ait verilerin değerlendirildiği metaanalizlerde hipopituitarizm prevalansı %37-85 arasındadır. Panhipopituitarizm ise %6-29 oranındadır. En sık rastlanan bozukluk BH eksikliği (%61-100) olup bunu sıra ile FSH/LH (%36-96), ACTH (%17-62) ve TSH (%8-81)

eksiklikleri izlemektedir. Bazal kortizol, TSH ve sT4 düzeylerin ölçümü özellikle cerrahi uygulanacak hastaların preoperatif değerlendirilmesinde önemlidir ve ihmal edilmemelidir. Hastanın genel sağlık durumuna göre, ACTH uyarı testi, insulin tolerans testi, CRH testi yapılabilir. GH eksikliği tanısı için ek dinamik testler (insülin tolerans testi, glukagon uyarı testi vb) gerekebilir. Antidiüretik hormon eksikliği nadirdir fakat %7 kadar vakada tesbit edilebilir. Hormonal eksiklik doğrulanırsa; önce steroid hormonun ve gerekiyorsa ardından tiroid hormonun yerine konulması önerilir.

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

Tedavi

Fonksiyonsuz mikro ve makro insidentalomalarda tedavi seçimini takipte adenomun büyüme potansiyeline göredir. Makroadenom ve solid lezyonlarda büyüme potansiyeli mikroadenom ve kistik lezyonlardan daha fazladır, yıllık ortalama büyüme hızı makroadenomda 1 mm ve mikroadenomda 0.4 mm'dir. Büyüme potansiyelleri düşük olan mikroadenomlar izlenirler. Makradenomlarda ise adenomun tipine ve takipteki boyutuna ya da hormonal durumuna göre tedavi kararı verilir. Ayrıca hastanın yaşı, fertilitte isteği ve genel sağlık durumu da verilecek tedavi kararında etkilidir.

Fonksiyonsuz semptomatik makroadenomlarda tedavinin amacı, görme problemlerini veya diğer nörolojik semptomları ortadan kaldırmayı, adenomun mümkün olduğunca rest bırakılmadan çıkartılmasını ve mevcut hormonal eksikliklerin yerine konulmasıdır. Bu adenomların tedavisinde cerrahi, radyoterapi veya medikal tedavi seçilebilir. Cerrahi tedavi, görme alan defekti veya görme kaybı, oftalmopleji, hipofiz apopleksisi, tedaviye dirençli baş ağrısı ve kitle etkisine bağlı diğer nörolojik semptomların varlığında tercih edilir. Cerrahi için göreceli endikasyonlar, hipopituitarizm, lezyonun optik kiazmaya yakın olması ve optik kiazmaya doğru belirgin büyümenin izlenmesidir. Operasyon kararı verilen hasta hormonal eksiklik açısından (özellikle hipokortizolemi ve hipotiroidi) değerlendirilmeli ve preop gerekli replasman tedavi yapılmalıdır. İleri yaşlılık, eşlik eden komorbiditeler ve anestezi riski yüksek olanlarda medikal tedavi veya radyoterapi düşünülebilir. Etkinliği kanıtlanmış medikal tedavi seçenekleri olmamakla birlikte, dopamin agonistlerinden özellikle kabergolinin tümörün stabilizasyonunda daha başarılı olduğu düşünülmektedir. Somatostatin analogları (oktreotid ve pasireotid) ile kısa süreli olgu bazında tedavi sonuçları yüz güldürücü olmadığı gibi uzun süreli kullanım bilinmemektedir. Özellikle null-cell adenom'da somatostatin reseptör-3'ün aşırı ekspresyonu pasireotid'in umut vereceğine işaret etmektedir. Radyoterapinin ise cerrahiye üstünlük uzun dönemde hipopituitarizme yol açabileceği gibi tümörde büyüme riski de yarattığı bildirilmektedir. Bu hastalarda tedavi seçimi bireyselleştirilmeli ve klinik seyre göre düzenlenmelidir.

Fonksiyonsuz asemptomatik adenomlar uzun süreli takipte ciddi bir büyüme göstermediklerinden konservatif izlenebilirler. Bir metaanalizde 8 yıl üzerinde konservatif izlenen mikroadenomlu olguların %10'unda ve makroadenomların %24'ünde tümörde büyüme saptanmıştır.

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

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

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

FONKSİYONSUZ HİPOFİZ ADENOMU ve GEBELİK

Makroadenomlarda fertilitede azalma nedeniyle gebelik nadirdir ve prekonsepsiyonel dönemde tümör biliniyorsa küçültücü cerrahi (debulging) düşünülmelidir. Mikroadenomlarda ise tedaviye gerek yoktur. Gebelik sırasında bası bulguları ve hipofiz yetmezliği açısından izlem yapılmalıdır. Tümör boyutu 1.2 cm'nin üzerinde olan hastalarda görme bozukluğu riskinin arttığı gösterilmiştir. Bası bulguları ortaya çıkarsa DA'leri laktotrof hiperplazisini azaltarak basıyı ortadan kaldırılabılır. Cerrahi gerekirse 2. trimesterde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Chanson P, Raverot G, Castinetti F ve ark. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76 (3): 239–47.
2. Gabalec F, Beranek M, Netuka D, ve ark. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2012 Jun; 15 (2): 222–6.
3. Lucas JW, Bodach ME, Tumialan LM, ve ark. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Primary Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016; 79: E533–5.
4. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*.2017 Feb 7; 317 (5): 516–524.
5. Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: The silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26 (4): 447–460.
6. Ziu M, Dunn IF, Hess C, ve ark. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Posttreatment Follow-up Evaluation of Patients With nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 2016 Oct; 79 (4): E541–3.
7. Sam AH, Shah S, Saleh K ve ark. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 Dec; 83 (6): 861–5.
8. Tampourlou M, Ntali G, Ahmed S, ve ark. Outcome of Nonfunctioning Pituitary Adenomas That Regrow After Primary Treatment: A Study From Two Large UK Centers. *J Clin Endocrinol Metab*.2017 Jun 1; 102 (6): 1889–1897.
9. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, ve ark. Natural history of Nonfunctioning Pituitary adenomas and incidentalomas: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (4): 905–912.
10. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, ve ark. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*, Jan 2018, open access publication.
11. Galland F, Lacroix L, Saulnier P, ve ark. Differential gene expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas based on microarray analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Apr 21; 17 (2): 361–71.
12. Øystese KA, Evang JA, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine* 2016 Jul; 53(1):28–34.

AİLESEL HIPOFİZ ADENOMLARI

Hipofiz adenomları (HA) kafa içi tümörleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Çoğunlukla sporadiktir (genetik zemini olmayan, %60-95) ve daha az bir kısmında genetik değişiklikler rol oynamaktadır. Bu genetik değişiklikler sadece tümör hücrelerinde (somatik, %40) ya da organizmanın erken gelişim (postzigotik) evresinde (mozaik, <%1) oluşabilir veya germline değişiklikler (%5) olarak ebeveynlerden aktarılır ya da *de novo* olarak ortaya çıkabilir.

Ailesel hipofiz adenomlarının tarihçesi ise İncil'de Goliath'ların soyağacına (ailesel jigantizme) kadar uzanmaktadır. Ailevi akromegali ve jigantizm tüm hipofiz adenomlarının çok küçük bir bölümünü oluşturur. Bunlar izole olabilir ya da bazı sendromların (MEN1 ve Carney complex) bir komponentini oluştururlar. Tüm hipofiz adenomlarının %5-10'unu oluşturan ailesel hipofiz adenomları izole olabilir veya bir sendromun içinde yer alabilir. Ailevi İzole Hipofiz Adenomları (FIPA) soyunda en az iki bireyde sadece hipofiz adenomu bulunan gruptur. Sendromik olanlar ise Multipl Endokrin Neoplazi Tip1 (MEN1) ve Multipl Endokrin Neoplazi Tip4 (MEN4), Carney kompleks (CNC), DICER1 sendromu (hipofiz blastoması), Süksinat dehidrogenaz alt tipleri (SDHx) ile ilişkili hastalıklar ve Nörofibromatozis tip 1 gibi hastalık komplekslerinin bir komponentini oluşturur. Sendromik hipofiz adenomlarının yaklaşık yarısını MEN1 oluşturur. MEN1 sıklığı FIPA'lardan da fazladır.

İZOLE AİLESEL HIPOFİZ ADENOMLARI (sendromik olmayan) ve MUTASYONLARI

Bu grupta “aryl hydrocarbon receptor-interacting proteini (AIP)” ve “G-proteine bağlı reseptörü (GPR)” kodlayan genlerin mutasyonları yer almaktadır.

FIPA'lı olguların bir çoğunda (%70-75) bu genlerde mutasyon saptanmaması etyopatogenezde bilinmeyen başka genlerin rolünü akla getirmektedir. Son yıllarda, hipofiz adenomları üzerinde yapılan genetik çalışmalar giderek yaygınlaşmaya başlamıştır.

FIPA ve AIP gen mutasyonu

AIP geni kromozom 11q13.2'de lokalize bir tümör supresör genidir. Bu gendeki mutasyonlar ilk defa 2006 yılında tanımlanmıştır. Bu gendeki mutasyonlar FIPA'ların %15-25'inde ve IFS (izole ailesel somatotropinoma)'ların %50'sinde bildirilmiştir. Ailenin etkilenen üyeleri, aynı tipte HA sergileyebileceği gibi (homojen FIPA), farklı tiplerde adenomları da barındırabilir (heterojen FIPA). Somatotrof adenomlar hem heterojen hem de homojen FIPA'lar arasında yer alırlar. Homojen FIPA'lar arasında izole ailesel somatotropinoma (IFS; ailesel akromegali) daha siktir. *AIP* mutasyon sıklığı Jigantizm olgularında daha yüksektir (%33). Heterozigot FIPA'larda *AIP* mutasyonu saptanan ailelerde somatotropinoma ve prolaktinomalara sıklığı daha fazladır. Bununla birlikte daha nadir olarak kortikotrof, tirotróf ve fonksiyonsuz adenomlarda bildirilmiştir. *AIP* mutasyonu saptanan hastaların çok daha genç (<30 yaş), erkek cinsiyet ağırlıklı ve adenomların daha büyük olduğu bildirilmiştir. *AIP* mutasyonu pozitif akromegali olgularında genellikle somatostatin analoguna direnç vardır. Bu nedenle multipl cerrahi ve radyoterapi gerekebilir. FIPA kriterleri taşıyanlara, 18 yaş altı HA tanısı

alanlara ve 30 yaş altı makroadenomu olanlara AIP gen mutasyonu bakılması tavsiye edilmektedir. İlginçtir ki, ülkemizden bir çalışmada 7 FIPA ailesinin (4 homojen ve 3 heterojen FIPA) hasta bireylerinde bugüne kadar bildirilen *AIP* germline mutasyonlardan hiçbiri saptanmamıştır.

X-bağlantılı akrojigantizm (X-LAG) ve *GPR101* gen mutasyonu

G-proteine bağlı reseptörü (GPR) kodlayan *GPR101* geni X kromozomunda (Xq26.3) yer almaktadır. *GPR101* genindeki dublikasyon somatotrofların proliferasyonu sonucu GH sentezinde artışa neden olmaktadır. Bu hastalarda GH artışına bağlı erken başlangıçlı jigantizm ortaya çıktığından X-bağlantılı akrojigantizm (**X-LAG**) adı verilmiştir. X-bağlantılı akrojigantizm genellikle yaşamın ilk yıllarında (<5 yaş) normal doğum tartılı çocuklarda ortaya çıkmakta ve boy hızla boy uzamaktadır. Kızlar daha çok etkilenmektedir. Mutasyon bulunan olgularda hem hipofiz hiperplazisi hem de hipofiz adenomu gelişebilmektedir. Bu mutasyon bazı akromegali olgularında da bulunabilmektedir. X-LAG'da hastalık kontrolü medikal tedavi (dopamin agonisti, somatostatın analogu ve GH reseptör antagonist kombinasyonu) veya radyoterapi ile güçlükle sağlanabildiği için çoğunda total hipofizektominin gerektiği bildirilmiştir.

SENDROMİK AİLESEL HİPOFİZ ADENOMLARI ve MUTASYONLARI

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1)

MEN1 geni, 11q13 kromozomda lokalize bir tümör supresör gendir ve menin adlı proteini sentezler. Günümüzde bu gende çok sayıda inaktive edici heterozigot germline mutasyonlar bildirilmiştir. Ailevi hipofiz tümörü sendromları arasında ilk tanımlananı ve en sık görüleni MEN1'dir. MEN1 sendromu aynı hastada primer hiperparatiroidi (PHPT), fonksiyonlu veya fonksiyonsuz pankreasın nöroendokrin tümörü ve hipofiz adenomu ile karakterize otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır.

Bu sendromun komponentleri arasında yer alan tümörler başlıca üç grupta toplanmaktadır.

1) *Endokrin tümörler*

• <i>Paratiroid adenomu / hiperplazisi</i>	%90
• <i>Entero-pankreatik tümörler</i>	
Gastrinoma	%40
İnsulinoma	%10
VIPoma ve Gukagonoma	%2
Fonksiyonsuz tümör	%20
• <i>Hipofiz adenomları (HA)</i>	
Prolaktinoma	%20
Somatotrof adenom	%5
Mikst adenom (GH/PRL)	%5
Kortikotrof adenom	%2
Tirotrof adenom	<%1
Fonksiyonsuz adenom	%17

- *Ön barsak karsinoidleri*

Timik karsinoid	%2
Bronşial karsinoid	%2
Gastrik karsinoid	%10
- *Adrenal patolojiler*

Bilateral hiperplazi ve fonksiyonsuz adenom (çoğunlukla)	
Tek / çift taraflı feokromositoma	%0.1
- 2) **Endokrin dışı tümörler**
 - *Ciltle ilgili tümörler*

Yüzde anjiofibrom	%85
Kollajenom	%70
Lipom	%30
- 3) **Santral sinir sistemi lezyonları**

Menenjiyom	% 5-8
Ependimom	%1

Primer hiperparatiroidi hastalarının %80-100'ünde ilk bulgu olarak 40 yaşından önce ortaya çıkmasına rağmen, HA'ları yaklaşık hastaların %35-40'ında gözlenmektedir. Bunlar arasında prolaktinoma (%15), MEN1 sendromunun ilk bulgusu olabilir ve somatotropinomalar da genellikle 40 yaş üstündeki olgularda gözlenir. Bu sendrom kadınlarda daha sıktır, adenomlarda genellikle makroadenom olup histolojik olarak 1/3'ü agresif seyirlidir. MEN1 sendromu 5-81 yaş aralığını etkilemekte ve klinik bulgularının %80'i bu yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, biyokimyasal bulguları %98'in üzerinde 50 yaşına kadar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, MEN1 sendromunun rutin ilk komponenti olarak bilinen PHPT farklı coğrafik bölgelerde diğer komponentlerden sonra ortaya çıkabilir. Bu nedenle genç makroprolaktinomalı olgularda hiperkalsemi mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca, AIP mutasyonu negatif FIPA hastalarında ve onların birinci derece yakınlarında MEN1 genetik varyasyonların taranması önerilmektedir. Diğer taraftan, HA geliştirme riski nedeniyle, MEN1 mutasyonu taşıyanların da periyodik olarak PRL ve IGF-1 ölçümleri yapılmalı ve gerektiğinde hipofiz görüntülemeleri istenmelidir.

MEN1 sendromundaki olguların yaklaşık %90'ında *MEN1* geninde yüzlerce mutasyon saptanmış ancak bunların bir kısmının farklı mutasyonlar olduğu gözlenmiştir. Aynı sendromdaki bu genetik farklılıklar, olgularda genotip-fenotip ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

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

- 1) Aynı şahısta MEN1 ilişkili iki veya daha fazla tümörün bir arada bulunması (paratiroid adenomu, enteropankreatik tümör veya HA)
 - 2) Birinci derece yakınlarında MEN1 tanısı bulunan bir olguda, MEN1 ilişkili tümörlerden herhangi birinin saptanması
 - 3) Klinik ve hormonal olarak sessiz bir olguda, germline MEN1 mutasyonu saptanmasıdır.
- MEN1 mutasyonu pozitif olgulardaki adenomlar daha agresiftir, medikal ve cerrahi tedavilere de yanıtları azdır.

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 4 (MEN4)

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

Kolay olmamakla birlikte, MEN1 fenotipi sergilediği halde *MEN1* mutasyonu saptanamayan olgularda *CDKN1B* mutasyonların taranması önerilmektedir.

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

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

Carney Kompleksi (CNC)

Carney kompleks, bir tümör supresör gen olan "protein kinaz A regulatuar 1-alfa (*PRKAI1A*) subunitinde inaktive edici mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. Kalp, deri ve memede miksomalar, hiperpigmentasyon ve endokrin aktivite artışıyla karakterizedir. Noktasal tarzda pigmentasyon artışı özellikle dudaklarda, göz kapaklarında, konjonktivada (lentiginos) olmak üzere yüzde ve oral mukozalarda görülür. En sık görülen endokrinopati "primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)" olarak adlandırılan ACTH-bağımsız Cushing sendromudur. Bu kompleksin diğer komponentleri arasında başta sertoli hücreli testis kanseri olmak üzere, tiroid ve pankreas kanserleri, periferik sinir şivannomaları yer almaktadır. Hastalığa neden olan mutasyon protein kinaz A (PKA) sinyal ileti yolunda aktivite artışına neden olduğundan somatotrofların proliferasyonuna da yol açmaktadır. Bu nedenle CNC'inde hipofizde bu hücrelerin hiperplazisi daha sıktır ve etkilenen olguların %10'unda akromegali görülür. Bu nedenle, CNC şüphesi olan olgularda GH ve IGF-1 aksının rutin olarak incelenmesi önerilmektedir.

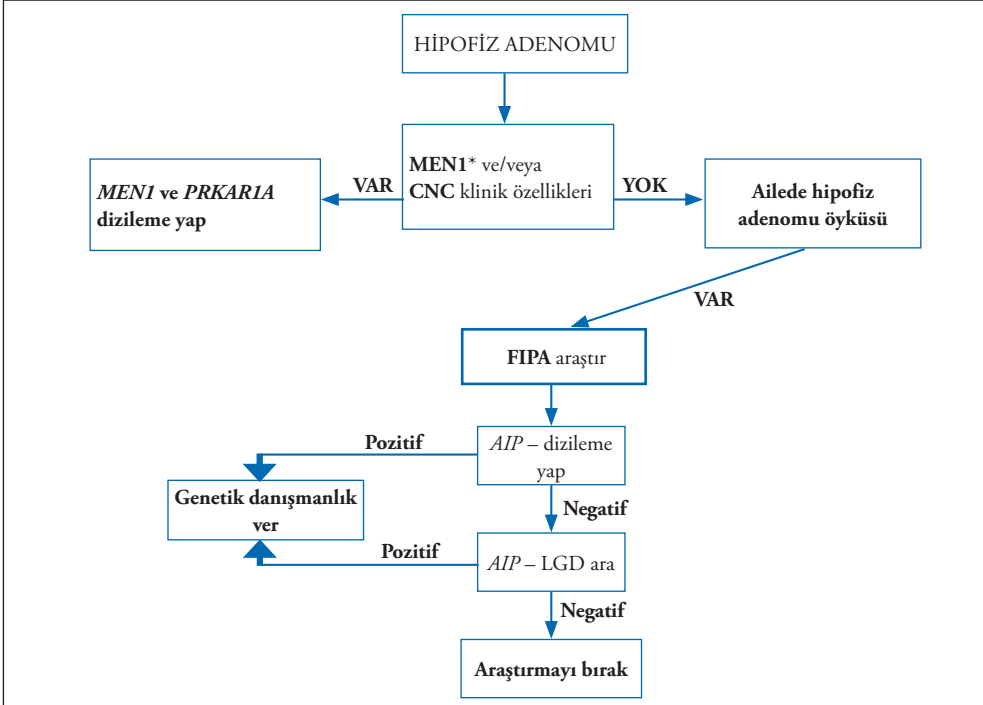
Süksinat dehidrogenaz mutasyonu ve "3PAs"

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

ÖZET;

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

- Hipofiz adenomlarında "**ailesel farkındalık**" erken tanı için çok önemlidir.
 - Ailesel izole veya sendromik hipofiz adenomlarında genetik analizler rutine girmediği, hasta klinik ve laboratuvar olarak çok iyi araştırılmalı ve aile öyküsü negatif olsa bile, her kontrolünde bu açıdan mutlaka sorgulanmalıdır.
 - Genetik etyolojinin bilinmesinin yararları ise,
 - Klinisyene, hastalığın diğer bulgularını tahmin etmede ve hastalığın takibinde yol gösterici olması,
 - Hastanın birinci derece yakınlarında genetik yatkınlığın belirlenmesi ve bu asemptomatik bireylere erken teşhis ve tedavi olanağı sağlayabilmesi,
 - Hastaya geleceğe ilişkin hastalık sonuçları hakkında eğitim ve danışma fırsatı sağlayabilmesi,
 - Adenomların yapısını, klinik davranışını ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamızı yardımcı olabilmesi,
 - Hedefe yönelik olası tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilmesidir.
- **AIP mutasyon araştırılması önerilenler;** FIPA kriterleri olanlar ile 18 yaş altı hipofiz adenomu ve 30 yaş altı makroadenomu olanlar.
- **MEN1 mutasyon taşıyıcılar;** periyodik olarak PRL ve IGF-1 ölçümleri ve gereğinde hipofiz görüntülemeleri yapılarak taranmalıdır.

Ailesel hipofiz adenomlarında önerilen genetik tarama yaklaşımı (25'den uyarlanmıştır)

FIPA: Ailesel izole hipofiz adenomu.

(*): **Tüm** hipofiz adenomlarında hiperparatiroidi araştırılmalıdır. **AIP:** Aryl hydrocarbon receptor interacting protein; **CNC:** Carney complex; **LGD:** Large gene deletion (gendeki büyük delesyonlar ancak MLPA yöntemi ile tespit edilir); **MEN1:** Multiple Endokrin Neoplazi tip 1 geni; **PRKARIA:** Protein kinaz A regulatuar 1-alfa subünit.

Kaynaklar

1. Melmed S. Pituitary Medicine From Discovery to Patient-Focused Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:769–77.
2. Herder WW. Familial gigantism. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67:29-32.
3. Donnelly D.E., Morrison P.J. Hereditary Gigantism-the biblical giant Goliath and his brothers. *Ulster Med J* 2014;83:86-88.
4. Vierimaa O., Georgitsi M., Lehtonen R., ve ark. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006; 312:1228-1230.
5. Iigreja S, Chahal HS, King P, ve ark. International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Human Mutation* 2010; 31: 950-960.
6. Daly A.F, Tichomirowa, M.A., Petrossians, P, ve ark. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95:E373-383.
7. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013; 34:239-277.
8. Daly AF, Beckers A. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA) and Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Gene. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015; 44:19–25.
9. Hernández-Ramírez LC, Gabrovska P, Dénes J, ve ark. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1242–54.
10. Yarman S, Ogret DY, Oguz SF. Do the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Variants (Q228K and Q307R) Play a Role in Patients with Familial and Sporadic Hormone-Secreting Pituitary Adenomas? *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015; 19:394–398.
11. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly .*Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24:238-246.
12. Gadelha M, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary* 2017; 20:10–21.
13. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, ve ark. Gigantism and Acromegaly Due to Xq26 Microduplications and GPR101 Mutation. *N Eng J Med* 2014; 371:2363–2374.
14. Gordon RJ, Bell J, Chung WK, ve ark. Childhood acromegaly due to X-linked acrogigantism: long term follow-up. *Pituitary* 2016; 19:560–564.
15. Lemos, M.C. & Thakker, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutation* 2008; 29:22-32.
16. Concolino, P., Costella, A., & Capoluongo, E. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update of 208 new germline variants reported in the last nine years. *Cancer Genetics* 2016; 209: 36-41.
17. Thakker, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 386:2–15.
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, ve ark. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1(MEN1).*J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2990–3011.
19. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, ve ark. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:533–541.
20. Tichomirowa, M.A., Lee, M., Barlier, A., ve ark. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. *Endocrine-Related Cancer* 2012; 19 233–241
21. Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G & Stratakis CA. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology* 2016; 103:18–31.
22. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest MEN syndromes. *Endocrine-Related Cancer* 2017; 24: 195–208.
23. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, ve ark. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:E357-366.
24. Xekouki P, Szarek E, Bullova P, ve ark. Pituitary Adenoma With Paraganglioma/Pheochromocytoma (3PAs) and Succinate Dehydrogenase Defects in Humans and Mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:E710–E719.
25. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, ve ark. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:533-41.

HIPOFİZ İNSİDENTALOMASI

Giriş

Genellikle hipofize yönelik olmayan nonspesifik semptomlar (baş ağrısı veya baş dönmesi), kafa travması, kronik sinüzit, servikal diskopati, santral sinir sistemini içeren yakınmalar ya da kanser evrelemesi gibi nedenlerle istenen MR/BT görüntülemelerde hipofizde tesadüfi rastlanılan kitleye insidentaloma denir. Görüntüleme tetkiklerinin yaygın kullanımı insidental kitlelerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İnsidentalomalar mikro (<1 cm), büyükçe mikro “larger microincidentaloma” (>4 mm) veya makro (≥ 1 cm) olabilirler.

Hipofizde insidentaloma prevalansı, görüntüleme teknikleri ile %10-20, otopsielerde %1.5-31 oranındadır. Otopsi serilerinde mikroadenomlar makroadenomlardan daha fazladır. İnsidentalomaların çoğunda cerrahi tedavi yapılmadığı için, kesin patolojik ve immünohistokimyasal tanı bilinmemektedir.

Hipofiz insidentalomaları arasında benign hipofiz adenomları (%90) malign lezyonlardan (%10) çok daha fazladır. Hipofiz adenomları çaplarına, hormon üreten hücre tipine (immunohistokimyasal boyama yöntemiyle belirlenen) veya klinik olarak fonksiyonlu/fonksiyonsuz olmalarına göre sınıflandırılmaktadır. İnsidentalomalar hormonal olarak değerlendirildiğinde, çoğunluğun fonksiyonsuz (%77) olduğu ve fonksiyonlular (%23) arasında ise birinci sırayı (%18) prolaktinomanın, ikinci sırayı (%3) somatotropinomanın aldığı ve diğerlerinin (%2) çok daha nadir olduğu bildirilmiştir. Çoğu hormon negatif olan adenomların ise immünohistokimyasal boyamalar sonucunda α -subünit ve/veya β -subünit FSH/LH pozitif adenom oldukları gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hipofiz insidentalomaların gruplandırılması ⁽¹⁻⁷⁾

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

Hipofizde saptanan insidentalomaların ayırıcı tanısına hipofiz adenomu ve adenom dışı lezyonlar girmektedir (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 2. Hipofiz insidentalomalarında adenom dışı lezyonlar ⁽⁶⁻⁹⁾

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

Hipofiz insidentalomasına yaklaşım

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

İnsidentaloma ile karşılaşıldığında mutlaka bilinmesi gerek iki husus vardır.

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

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

İnsidentalomalarda hormonal değerlendirme:**a. Hiperfoksiyon açısından mutlaka ölçümü gereken hormonlar**

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

b. Klinik değerlendirmeye göre ölçümü önerilen hormonlar

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

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

Bu hastalara yaklaşım ve tedavi planları (Şekil1), cerrahi kriterleri taşımayanların nasıl takip edilecekleri (Tablo3) aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3. Cerrahi kriter taşımayan hipofiz insidentalomalara başlangıç değerlendirmesi ve takibi ⁽¹⁰⁾

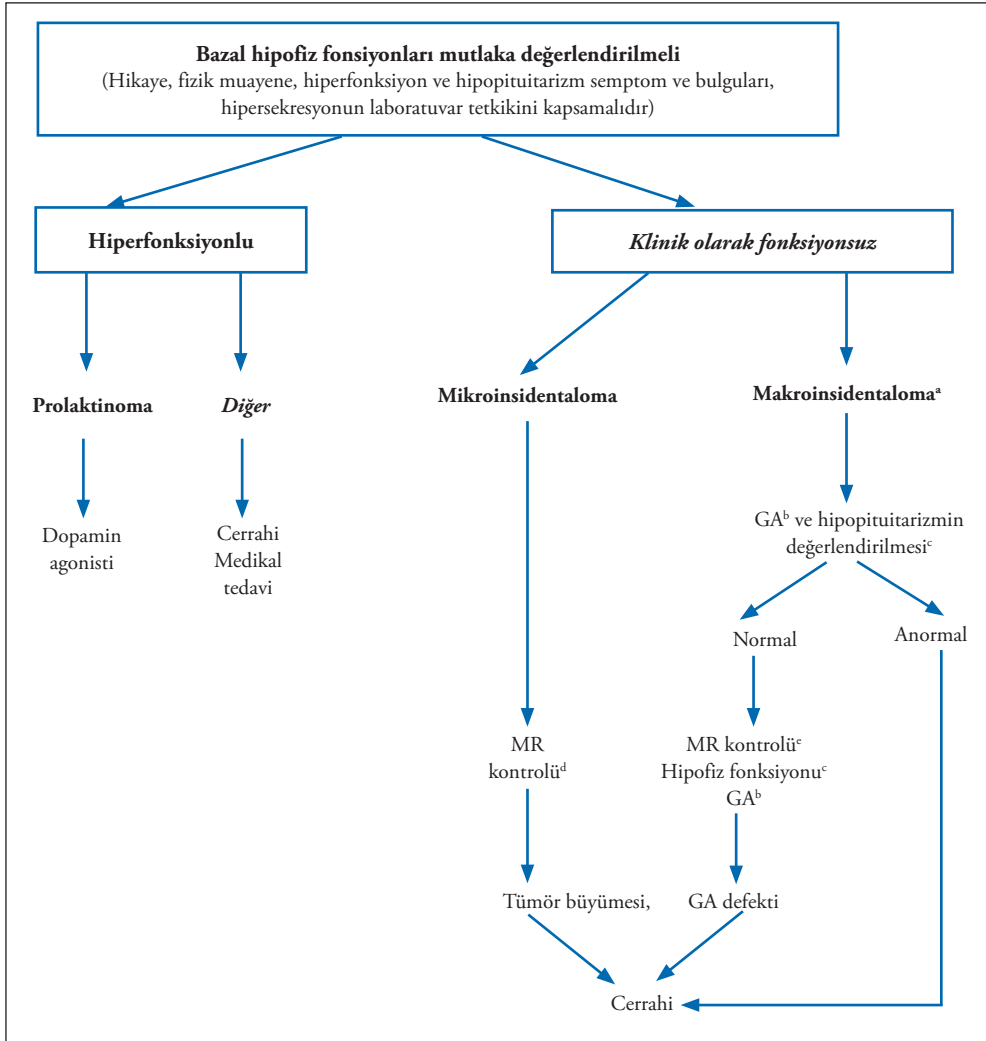
Sırası ile	Mikroinsidentaloma	Makroinsidentaloma
Başlangıç değerlendirme	MR Hormonal fazlalık Büyükçe mikroadenomlarda (>4 mm) hormonal eksiklikler	MR Görme alan tetkiki Hormonal fazlalık Hormonal eksiklikler
İlk kontrol	12 ay sonra MR Fizik muayene veya MR'da değişiklik varsa endokrin değerlendirme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

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

ÖZET;

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

- Mikro-insidentalomaların (<1 cm) normal bireylerdeki prevalansı yaklaşık %10'dur.
- İnsidentalomaların yapısı, boyutu ve çevre dokularla olan ilişkisinin daha iyi değerlendirilmesi için hipofiz MR önerilmektedir.
- Bir hipofiz insidentaloması ile karşılaşıldığında lezyonun radyolojik görüntüsü (benign/malign, ve/veya invazyonu), hormonal aktif (fonksiyonlu) olup olmadığı veya bası nedeniyle oluşabilen eksikliklerin mutlaka ortaya çıkarılması gerekir.
- PRL ve IGF-1 mutlaka ölçülmelidir.
- ACTH ve tarama testleri klinik olarak hiperkortizolemi şüphesi varlığında önerilmektedir.
- Hipopituitarizm açısından çok küçük mikroinsidentalomaların araştırılması gerekmez. Ancak bütün makro ve büyükçe mikro (>4 mm çaplı) insidentalomalar bu açıdan araştırılmalıdır. Tümör basısına bağlı hipopituitarizm genellikle BH ve gonadotropin eksiklikleri (tek tek veya kombine) ile başlar ve bunları sıra ile TSH ve ACTH eksiklikleri izler.
- Optik kiazmaya basıya bağlı görsel defektler veya nörolojik bozukluklarda ameliyat kuvvetle önerilir.
- Prolaktinoma dışındaki hormonal aktif adenomlarda ilk tedavi seçeneği cerrahi olmalıdır. Fonksiyonsuz mikroadenomlar klinik ve radyolojik görüntülemelerle izlenebilir. Asemptomatik fonksiyonsuz makroadenomlarda da konservatif izlem tercih edilebilir.



Şekil 1. Hipofiz insidentalomalarının değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı^(1,2)

(^a): Bu grup "büyükçe mikroadenomları (>4 mm) da kapsamalıdır.

(^b): Adenom kiazmaya veya optik sinirlere bitişik veya bası yapıyor ise başlangıç ve takipte GA kontrolleri yapılmalıdır.

(^c): Hipopituitarizmin bazal değerlendirmede ve takiplerde araştırılması, özellikle makroinsidentaloma ve daha büyük mikroinsidentalomalarda kuvvetle tavsiye edilmektedir.

(^d): Kontrol MR'ı 1.yılda, daha sonra yıllık / 3 yıl, bundan sonra büyüklüğü değişmez ise daha seyrek çekilir.

(^e): Kontrol MR 6 ayda, daha sonra yıllık / 3 yıl, bundan sonra büyüklüğü değişmez ise daha seyrek çekilir.

Kaynaklar

1. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J Neurooncol 2014; 117:379–94.
2. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, ve ark. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4268–75.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:377–82.

4. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, ve ark. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012:a nation wide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:655–64.
5. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, ve ark. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:519–26.
6. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos SA, ve ark. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. *International Journal of Clinical Practice*. 2011; 65:172-177.
7. Gheorghisan-Galateanu AA, Carsote M, Valea A. Incidentaloma: from general practice to specific endocrine frame. *J Pak Med Assoc*. 2017; 67:917-922.
8. Raverot G, Assié G, Cotton F, ve ark. Biological and radiological exploration and management of non-functioning-pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:201–209.
9. Vassilev V, Rostomyan L, Dally FA, ve ark. Pituitary ‘incidentaloma’:neuroradiological assessment and differential diagnosis. *European J of Endocrinol* 2016;R171-R184.
10. Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Pituitary incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. *Maturitas*. 2016; 92:143-149.
11. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, ve ark. Congress of Neurological Surgeons Systematic Reviewand Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With non functioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery* 2016; 79: E527–9.
12. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, ve ark. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinol and Metabolism*. 2011; 96: 894-904.

KRANIYOFARENJİYOM

Giriş

Kraniyofarenjiyom hipotalamo-hipofizer bölgenin embriyonel kaynaklı epitelyal tümörüdür. Nadir olan bu tümör Rathke kesesinden köken alır. Karniyofarenjiyal kanalın herhangi bir yerinden ortaya çıkmakla birlikte çoğunlukla sellar/parasellar bölgede görülür.

Çocukluk çağı intrakraniyal tümörlerin %5-15'ini, hipotalamo-hipofizer bölge tümörlerinin %80'den fazlasını oluşturur. Sıklığı yılda yaklaşık milyonda 0.5-2.0 hastadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte insidansı iki dönemde en yüksek düzeye çıkar. İnsidans piklerinden biri 5-14 yaş arasında, diğeri de 50-74 yaşlar arasındadır. Sporadik tümörler olmakla beraber aynı aileden olgu sunumlarının bildirilmesi hastalığın genetik yönünü düşündürmektedir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte tümörogenез yolakları ve bazı mutasyonlar üzerine çalışmalar sürmektedir.

Kraniyofarenjiyomlar makroskopik olarak genellikle kistik ve solid bileşenlerden oluşur .Kistik bileşen visköz yapıda olup kolesterolden zengindir. Tamamen kistik ya da tamamen solid olanları daha azdır.

Histolojik olarak iki tipi vardı. Adamantinomatöz tip her yaşta görülürken papiller tip başlıca erişkinlerde görülür. Papiller tip genellikle soliddir, iyi sınırlıdır ve kalsifikasyonu yoktur. Halbuki çocukluk çağı kraniyofarenjiyomlarında kalsifikasyon oranı yüksektir.

Klinik Bulgular

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

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

Tanı:

Kraniyofarenjiyomdan şüphelenildiğinde ilk tercih edilen görüntüleme MR'dır. Bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilir. Kraniyofarenjiyom sellar ve/veya suprasellar bölgede yer aldığından ve genellikle hipotalamus ile 3. ventriküle doğru genişlediğinden MR görüntünün kontrast öncesi ve sonrası T1 sekansta sagittal ve koronal ince kesitleri içermesi tercih edilir. T2 ağırlıklı kesitler ve 'fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) yöntem ise kistleri tanımlamada yararlı olduğundan bu görüntüler de alınır. Bunlarda kraniyofarenjiyom hiperintens görünür. Kalsifikasyon içerenler direkt grafilerde ve BT'de tipik görüntü oluştururlar. Solid-kistik bileşenlerin oluşu, kalsifikasyon içermesi bu bölgenin diğer kitlelerinin ayırıcı tanısında kolaylık sağlar.

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

Tedavi ve izlem

Kraniyofarenjiyom tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Tedavide beyin cerrahisi, hipofiz cerrahisi, endokrinolog, radyolog, radyoterapist, oftalmolog ve nörologdan oluşan multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Tedavide amaç;

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

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

Hastalarda gerekir ise glukokortikoid ve tiroid hormon replasmanı yapılmalı, metabolik parametreler düzeltilmelidir. DI varlığında Desmopressin (DDAVP;1-desamino-8-D-arginine-vasopressin) tedavisi kullanılmalıdır. Piyasada Minirin nasal spray 0.1 mg/ml, Minirin 0.1-0.2 mg tablet, Minirin melt 60-120 mg tablet, Minirin intranasal solüsyon 0.1 mg/ml olarak bulunmaktadır.

Takipler başlangıçta birkaç ayda bir daha sonra yılda 1-2 kez olarak yapılmalıdır. Takipte klinik değerlendirme ile laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri (kraniyal MR/BT) kullanılır. Uzun dönem takipte hastalarda hipotalamik disfonksiyona bağlı morbid obezite, somnolans, ısı regülasyonunda bozulma, sirkadiyan ritimde bozulma, hipopituitarizm, kognitif değişiklikler, görme kaybı, hafıza kaybı, davranış ve psikolojik değişiklikler gelişebilir. Adipsia gelişmesi ise özellikle DI olan vakalarda ciddi sorun yaratır. Kraniyofarenjiyomlu hastalarda tedavi stratejisi ile survi ilişkisi açık değildir. Ortalama 5 yıllık survi %89-94, 10 yıllık ise %85-90'dır.

Gebelik ve Kraniyofarenjiyom:

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

Kaynaklar

1. Karavitaki, N, Cudlip, S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr. Rev* 2006; 27:371–397.
2. Sholomo M, Kleinberg D. Pituitary masses and Tumors. In: Sholomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reede Larsen, Henry M. Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2011; sy 242-243.
3. Jane J. A., Jr., Laws E. R. Craniopharyngioma. *Pituitary* 2006; 9:323–326.
4. Muller HL. Craniopharyngioma. *Endocrin Rev*. 2014; 35:513-543.
5. Karavitaki N. Management of craniopharyngiomas. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:219-228.
6. Sachs BP, Smith SK, Cassar J, Van Iddekinge B. Rapid enlargement of craniopharyngioma in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978; 85: 577-578.
7. van der Wildt B, Drayer JI, Eskes TK. Diabetes insipidus in pregnancy as a first sign of a craniopharyngioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1980; 10:269-274.
8. Zoia C, Cattalani A, Turpini E, ve ark. Haemorrhagic presentation of a craniopharyngioma in a pregnant woman. *Case rep neurol med* 2014, doi: 10.1155/2014/435208.



HIPOFİZİT

Giriş

Hipofizit, hipofizin nadir görülen ve çoğunlukla hipofiz kitlesini taklit eden inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik ve radyolojik bulgular spesifik olmadıkça tanı koymak zordur. Patogenezi büyük oranda bilinmemekle birlikte, son zamanlarda yeni histolojik ve etyolojik varyantları bildirilmiştir.

Epidemiyolojik, histomorfolojik ve klinik özellikler otoimmün patogeneze işaret ettiğinden lenfositik hipofizit aynı zamanda “otoimmün hipofizit” olarak da anılmaktadır. Hipofizitler primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Hipofizitlerin etiyolojik sınıflandırılması^(1,3,6)

PRİMER	SEKONDER
<p>Lenfositik hipofizit</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenfositik adenohipofizit (LAH) Lenfositik infundibulo-nörohipofizit (LINH) Lenfositik panhipofizit (LPH) <p>Granülatöz hipofizit</p> <p>Ksantomatöz hipofizit</p> <p>Nekrotizan hipofizit</p> <p>IgG4-ilişkili hipofizit</p> <p>Mikst formlar</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenfogramülatöz Ksantogramülatöz 	<p>Sistemik hastalık</p> <ul style="list-style-type: none"> Takayasu hastalığı Langerhans hücreli histiositozis Crohn hastalığı Sarkoidoz İnflamatuvar psödötümör Wegener granülatozu <p>İnfektif etiyoloji</p> <ul style="list-style-type: none"> Tüberküloz, HIV, sifilis, Bakteri, virus, mantar hastalığı <p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> CTLA-4 blokan antikolarlar İnterferon-α

Primer hipofizitte inflamatuvar süreç hipofiz bezine sınırlıdır. Histopatolojik bulgularına veya hastalığa iştirak eden bölgelere göre lenfositik hipofizit; lenfositik adenohipofizit (LAH), lenfositik infundibulo-nörohipofizit (LINH) ve lenfositik panhipofizit (LPH) olarak üç gruba ayrılır. Bazı araştırmacılar, bu anatomik sınıflandırmayı sadece lenfositik hipofizit için değil, tüm hipofizitler için de önermektedir. Adenohipofizit başlıca ön hipofizi etkiler, LINH ise arka hipofiz ve sapı tutar. Bununla birlikte, panhipofizit heterojen olabilir ve patogenezi ön ve arka hipofizden veya Rathke kleft kisti, kraniyofarenjiyom veya germinom gibi hipotalamus-hipofiz bölgesinin patolojik koşullarından kaynaklanan lokal inflamasyonu içerir. Sekonder hipofizit ise bazı sistemik hastalıkların ve infeksiyonların seyrinde ya da bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişir.

A. PRİMER HIPOFİZİT

Primer hipofizitin gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir, ancak nadir olan bu hastalığın tahmini insidansı 1/9 milyon kişi ve hipofiz kitlesi nedeniyle opere edilenler arasındaki prevalansı <%1 olarak saptanmıştır. Primer hipofizit formları arasında en sık görülenler sıra ile lenfositik

(%71.8) ve granümatöz (%18.6) hipofizitlerdir. Ksantomatöz hipofizitin ruptüre olmuş Rathke kleft kistlerine sekonder geliştiği düşünülmektedir. Nekrotizan hipofizit ise nadir görülenidir. IgG4-ilişkili hipofizit ise son yıllarda tanımlanmış olup prevalansı net olarak bilinmeyen ancak Japonya'larda %4 olarak saptanan formdur.

1. Lenfositik hipofizit

Otoimmün kaynaklı olup ön hipofizde yoğun lenfositik infiltrasyon ve bunu takiben normal hipofiz yapısının bozularak fibrozis gelişmesi ile karakterizedir. Histolojik değerlendirmede hipofizin sıklıkla CD3+ CD4+ T hücreler ve daha az sıklıkta CD20 plazma hücreleri, eozinofiller, makrofajlar ve nötrofiller tarafından infiltre olduğu görülür. Granümatöz hipofizitte histolojik olarak nonkazeöz granülom ve çok çekirdekli dev hücreler, histiositler mevcuttur. Nekrotizan hipofizitte yoğun lenfoplazmositer hücre ve bir miktar eozinofil ile çevrili yaygın nekroz, Ksantomatöz hipofizitte ise yoğun olarak köpüklü makrofajlar, daha az sayıda lenfositler ve plazma hücreleri görülür.

Lenfositik adenohipofizit (LAH)

Diğer hipofizit tipleri arasında en sık görülenidir. Özellikle genç kadınlarda gebelik ya da postpartum ilk iki ayda sıkça bildirilmiştir (%57-69). Bu özelliklerinden dolayı LAH tipik olarak hastaların yaşı ve cinsi ile LINH, LPH ve IgG4-ilişkili hipofizit gibi diğer hipofizitlerden ayırılabilir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, bu hastalarda belirli human lökosit antijen (HLA) gruplarını (genellikle HLA-DQ8 ve HLA-DR53) eksprese ederler. Gebelik ile birlikte olan LAH tipik olarak gebeliğin 3. trimestrinde baş ağrısı, görme bozukluğu ile ya da postpartum 1. yıl içerisinde laktasyonun olmaması veya amenore ile ortaya çıkar. Lenfositik infundibulo-nörohipofizit her iki cinste eşit olarak görülür. Lenfositik panhipofizitis ise erkeklerde daha fazladır (E/K; 1.8/1). Lenfositik adenohipofizit nadiren çocuk ve yaşlılarda da görülebilir. LAH izole veya %30 diğer otoimmün hastalıklarla (Hashimoto tiroidit, Addison hastalığı, atrofik gastrit, SLE, Tip 1DM) birlikte bulunabilir.

Lenfositik infundibulo-nörohipofizit (LINH)

Lenfositik hipofizitisin sıklıkla erkeklerde bildirilen nadir bir formudur. Buradaki inflamasyon posterior hipofizi ve hipofiz sapını etkiler. Santral Dİ'a sıklıkla hiperprolaktinemi eşlik eder. MR görüntüsünde sap kalın ve arka hipofize ait parlak nokta kaybolmuştur. İdiopatik santral Dİ olguları arasında LINH giderek daha fazla tanınır olmaktadır. Bu hastalarda Rabphilin (Rab;posterior pituitary lysate) otoantikoru bildirilmiş. Bu enzim beyinde başlıca arka hipofiz ve hipotalamusta AVP'nin sentezlendiği supraoptik nukleusta eksprese olmakta ve nörotransmitterler veya hormonların salınımına iştirak etmektedir. Rabifilin-3A'ya karşı otoantikoron (anti-Rab antikor), LINH için bir tanı markırı ve santral Dİ hastalarının ayırıcı tanısında da yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Lenfositik panhipofizit (LPH)

Çok daha nadirdir, hem ön hem arka hipofiz fonksiyonları etkilenmiştir. Bu hastalar DI ve ön hipofiz yetersizlik klinik bulguları ile başvururlar.

KLİNİK BULGULAR

Hipofizitte klinik semptomlar hastalığın ilerleme hızına göre değişmektedir. Hipofizitte klinik özellikler genellikle sellar kitle basısına bağlı hipopituitarizm, santral DI ve hiperprolaktinemiden oluşur. Lenfositik hipofizitisin klinik semptomları Tablo 2’de özetlenmiştir. Klinik ve hormonal bulgular hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerine göre değişiklik gösterir. Akut/subakut dönemdeki semptom ve bulgular hipofizin büyümesine bağlıdır. Büyüyen hipofiz kitlesinin çevre dokulara basısı baş ağrısı ve görme yakınmalarına neden olur. Optik sinir basısına bağlı bitemporal hemianopsi ve superior kuadronopsi şeklinde görme alanı defektleri görülebilir. Akut veya subakut lenfositik hipofizitte inflamasyon çevre dokulara yayılabilir. İnflamasyonun kavernöz sinüse yayılması ile III, IV veya VI. kranial sinirlere bası sonucu baş ağrısı, diplopi, pupilla dilatasyonu, trigeminal sinir dallarına bası sonucu fasiyal parestezi veya göz bölgesinde ağrı ortaya çıkabilir. Bu dönemde laboratuvar olarak PRL yüksekliği ve subklinik hipopituitarizm görülebilir. Hiperprolaktinemi esas olarak kitlenin sap basısına bağlıdır. Hiperprolaktinemi galaktore ve amenoreye yol açar. Kronik dönemde ise tanı koymak zorlaşır. Bu dönemde hipofiz bezinde inflamasyonu takiben fibrozis/atrofi oluşmakta ve hipofiz MR’da empty sella tespit edilmektedir. En erken ve ilk bulgu ACTH eksikliğidir, bunu TSH eksikliği izler. Ardından sıra ile LH/FSH, PRL ve GH eksiklikleri görülür. Sonuçta panhipopituitarizm gelişir. Aksine hipofiz adenomu olanlarda ilk hormonal eksiklik GH’dur ve bunu sıra ile GH, LH/FSH, TSH, ACTH ve PRL eksikliği takip eder. Hipofizite ve adenomun ilk hormon eksikliklerinin neden farklı olduğu halen bilinmemektedir. Diabetes insipidus (DI) poliüri ve polidipsi ile ortaya çıkar. Lenfositik hipofizitte sap ya da arka hipofiz ve sap birlikte tutulmadığında DI nadirdir. Diyabetes insipidus genellikle LINH ve LPH’de ortaya çıkmakla birlikte ani başlangıçlı LAH’lerin % 14- 20’ sinde de görülebilir.

Tablo 2. Lenfositik hipofizitin başlangıç klinik semptomları ve hormonal bozuklukları.

Semptom	Sıklık (%)
Baş ağrısı (dura gerilmesi)	60
Görme bozuklukları (optik kizama basısı)	
Bitemporal hemianopsi	40
Görme keskinliğinde azalma	32
Diplopi	< 5
Kranial sinir felci	nadir
Hormonal değişiklikler	80
Hipokortizolemi	65
Hipotiroidi	60
Büyüme hormonu eksikliği	54
Hipogonadizm	40
Hiperprolaktinemi	35
Diabetes insipidus	15

TANI ve AYIRICI TANI

Gebelikte veya postpartum erken dönemde hipofizer kitle ve/veya hipopituitarizm ile başvuran hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da söz konusu ise lenfositik hipofizite tanısı akla getirilmelidir. Çok önceleri, hipovolemik şok öyküsü olmayan postpartum hipofizer yetersizlikli birçok

hasta lenfositik hipofizit oldukları halde Sheehan sendromu tanısı almıştır. Postpartum laktasyon yetersizliği veya adet görememe LAH için tanı koydurucudur. Baş ağrısına eşlik eden hipopituitarizm ve/veya Dİ varlığı lenfositik hipofizitisi destekler. Ayırıcı tanıya başta nonfonksiyone hipofiz makroadenomu olmak üzere Rathke kleft kisti, kordoma, gliom, lenfoma, germinom, kraniyofarenjiyom, lösemi ve metastazlar girmekle birlikte primer hipotiroidiye bağlı “tirotrof hücre hiperplazisi” de unutulmamalıdır. Hasta öyküsü ve sekonder hipofizite neden olabilecek hastalıklarla ilişkili tetkiklerin (tüberküloz yönünden deri tüberkülin testi, PCR, akciğer grafisi; sarkoidoz yönünden ACE düzeyi, akciğer grafisi) yapılması önemlidir.

Anti-hipofiz antikorları (APA)

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

Görüntüleme

Hipofizitlerin (%85–95) gadolinyumlu MR görüntülemelerinde; bezde genellikle simetrik suprasellar büyüme, yoğun ve homojen kontrast tutulumu, saptı kalınlaşma, sella tabanının sağlam olarak korunduğu ve nörohipofize ait parlak noktanın kaybolduğu saptanır. Sağlıklı bireylerin T1 ağırlıklı MR görüntülerinde nörohipofiz hiperintens iken LINH ve LPH’de bu parlak nokta kaybolmuştur. Adenomlarda ise hipofizde asimetrik büyüme, saptı orta hattan kaydığı ve daha az kontrast tutulduğu saptanır. Radyolojik bulgulara göre adenom ile hipofizit ayırımı Tablo 3’de özetlenmiştir. Lenfositik hipofizitte kitleye komşu duramaterde artmış kontrast tutulumu ‘dural tail’ olarak adlandırılır. Hipofizitin geç evrelerinde ise empty sella gözlenir. Bildirilen radyolojik ve klinik özellikleri nedeniyle lenfositik hipofizit daha çok tanınmaya başlanmıştır.

Tablo 3. Lenfositik hipofizit ile adenomunun ayırıcı tanısında radyolojik özellikler⁽⁹⁾

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

Lenfositik hipofizitte kesin tanı için hipofiz biyopsisi altın standart olmasına rağmen, invaziv bir işlem olması nedeniyle hastalar tarafından kabul edilebilmesi mümkün değildir.

Biyopsisiz olası lenfositik hipofizit tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığı ile desteklenebilir.

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

TEDAVİ

Hipofizitin tedavisi patogenezin ve hipopituitarizmin varlığına göre planlanır. Spontan remisyonlar olabildiğinden daima tedavi gerekemeyebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle semptomatik ekstrasellar büyümesi veya önemli hipoadrenalizm belirtisi olmayan hastalar dikkatli takip edilmelidir. Akut ve kronik fazlarda tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir. Lenfositik hipofizitte tedavi yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

Akut dönemde tedavi

Bu tedavinin amacı, hipofizer kitlenin bası etkilerinin ortadan kaldırılması ve adrenal krizin önlenmesidir. Bu kitle medikal, cerrahi veya radyoterapi tedavileri aracılığı ile küçültülebilir.

Medikal tedavi

Glukokortikoidler optik kiazmaya kitle basına bağlı görme alanı bozukluğunda, kraniyal sinir tutulumunda ve analjeziklere yanıt vermeyen şiddetli baş ağrısında tedavinin birinci basamağını oluşturur. Bu tedaviyi takiben bir hafta içinde kitle küçültmeye başlar. Steroid verilmeksizin sadece izlenen hastalarda bu sürenin bir aya kadar uzayabildiği ve semptomların düzelebildiği de bildirilmiştir. Ancak steroid tedavisi öncesinde IgG4 düzeyleri bakılarak olası sistemik IgG4 ilişkili hastalığa bağlı sekonder hipofizit dışlanmalıdır. Steroid tedavi ile IgG4 düzeyleri düşer ve sistemik hastalık atlanabilir. Hipofiz fonksiyonlarda düzelme oranı literatürde %15-100 arasında değişmektedir. Hipofizit tedavisinde kullanılan glukokortikoid dozları değişken olmakla birlikte intravenöz yüksek doz ya da oral olarak kullanılabilir. Prednizon (≥ 10 mg/gün) %62.5 vakada kitlenin küçülmesini sağlar iken, daha düşük dozda (≤ 7.5 mg/gün) ise %44.4 vakada etkili olmuştur. Yüksek doz metilprednizolon (120 mg/gün/2 hafta, veya 1 gr/gün/3 gün, takiben giderek azaltılması) aynı şekilde hipofizer kitle volümünü azaltmış ve hipofizer fonksiyonları düzeltmiştir. Genellikle oral glukokortikoidler 6-8 hafta süreyle verilmektedir. Başlangıçta verilen GK dozu ve tedavi süresi hastalığın tekrarlama riski ile ilişkili bulunmamıştır. Glukokortikoidlerin kullanımında optimal doz ve süre hakkında halen genel bir görüş birliği bulunmamaktadır. Subakut formlarda konservatif kalınması savunulmaktadır.

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

Bromokriptin ile prolaktin düzeyleri düşürülüp, amenore, galaktore ve görme ile ilgili semptomlar düzeltilir. Prolaktin proinflatuar etkisi ile hastalığın seyrini de değiştirebilir ancak bu konu hala netlik kazanmamıştır.

Cerrahi

Cerrahi müdahale konusu tartışmalı olsa da glukokortikoide cevapsız ve ilerleyici görme defekti veya görme keskinliğinde azalma, oküler hareketlerde azalma olan hastalarda uygun bir seçeneği olabilir. Bu vesile ile tanı da doğrulanabilir. Cerrahi sonrası kitle belirtilerinin gerilemesi literatürde % 68-100 arasındadır. Ancak kitlede belirgin küçülme ve rahatlama olmasına karşılık hipofiz fonksiyonlarının normale dönme oranı %25'lerdedir. Cerrahi sonrası nüksler % 8-25 arasındadır.

Radyoterapi

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

SEYİR VE PROGNOZ

Lenfositik hipofizitin doğal seyri çok değişken olup prognozu önceden tahmin etmek zordur. Bazı vakalarda daha agresif seyrederek hızlı bir şekilde semptomatik olabilir ve müdahaleyi gerektirir. Bazılarında ise daha hafif semptomlara neden olur ve konservatif kalındığında kendiliğinden iyileşir. Kortikosteroid tedavi ile hem hipofizer kitlenin ufaldığı ve hormonal eksikliklerin düzeldiği hem de hiç bir yarar görmeyen vakalar da mevcuttur. Bu çok değişken seyri nedeniyle halen uygun tedavinin ne olduğu tartışmalıdır.

Hipofizitli hastalarda uzun dönem takibin amacı kalıcı hipofiz hormon eksikliklerini tespit etmek ve gereğinde replasman tedavisine (glukokortikoid, LT4, gonad hormonları, GH ve desmopressin)başlamaktır.

2. Granulomatöz hipofizit

Nadir görülen bu hipofizit her iki cinste aynı sıklıktadır.Lenfositik hipofizit ile aynı anda görülebilir. Baş ağrısı ve aseptik menenjit bulguları ile ortaya çıkabilir. Histopatolojik tetkikte nonkazeöz granulomatöz değişiklikler izlenir. Eşlik eden granulomatöz hastalıklar araştırılmalıdır. Tedavisinde steroid kullanılır ve hipopituitarizme yönelik replasman tedavisi yapılır. Bası bulguları varlığında cerrahi uygulama kesin tanı olanağı da sağlar.

3. Ksantomatöz hipofizit

Klinik ve radyolojik olarak neoplaziyi taklit edebilen ve nadir görülen primer hipofizitlerdendir. Kadınlarda daha siktir. Çoğu kez baş ağrısı ve hipogonadizme neden olur. Patogenezi büyük oranda

bilinmemekle birlikte, yeni kanıtlar ksantomatöz hipofizitin rüptüre bir kistten salınan mukus içeriğine ikincil bir reaksiyon olarak ortaya çıktığını göstermiştir. Bu nedenle, ksantomatöz hipofizitin sekonder (reaktif) hipofizit olarak sınıflandırılmasının uygun olabileceği bildirilmiştir. Kesin tanı patolojik olarak konulabilir. Steroid tedavisine çoğu kez yanıt vermez. Cerrahi sonrası çoğunlukla hipofiz fonksiyonu düzelir ise de zamanla fibroz sonucu kalıcı hipopituitarizm ortaya çıkabilir.

B. SEKONDER HİPOFİZİTLER

Bunlarda primer hipofizitte görülen bulgulara ilave olarak altta yatan hastalığa özgü bulgular (bkz. Sistemik hastalıklarda hipofiz) ve ilaç anamnezi bulunmaktadır.

İmmunmodulator ilaçlara bağlı sekonder hipofizit

Son yıllarda, kanser tedavisinde kullanılan immunomodulator ilaçlarla (monoklonal antikorlarla) tedaviye sekonder otoimmün hipofizitler bildirilmiştir. Bu monoklonal antikorlar “cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; CTLA-4”, “anti-programmed cell death protein-1; PD-1” ve “anti-programmed cell death-1 ligand 1; PD-L1” üzerinden etki etmektedirler. Bu ilaçlar arasında anti-CTLA-4mAbs (Ipilimumab ve Tremelimumab), anti-PD-1-Ab (Pembrolizumab, Nivolumab) ve anti-PD-L1Ab (Atezolizumab, Durvalumab Avelumab) yer almaktadır.

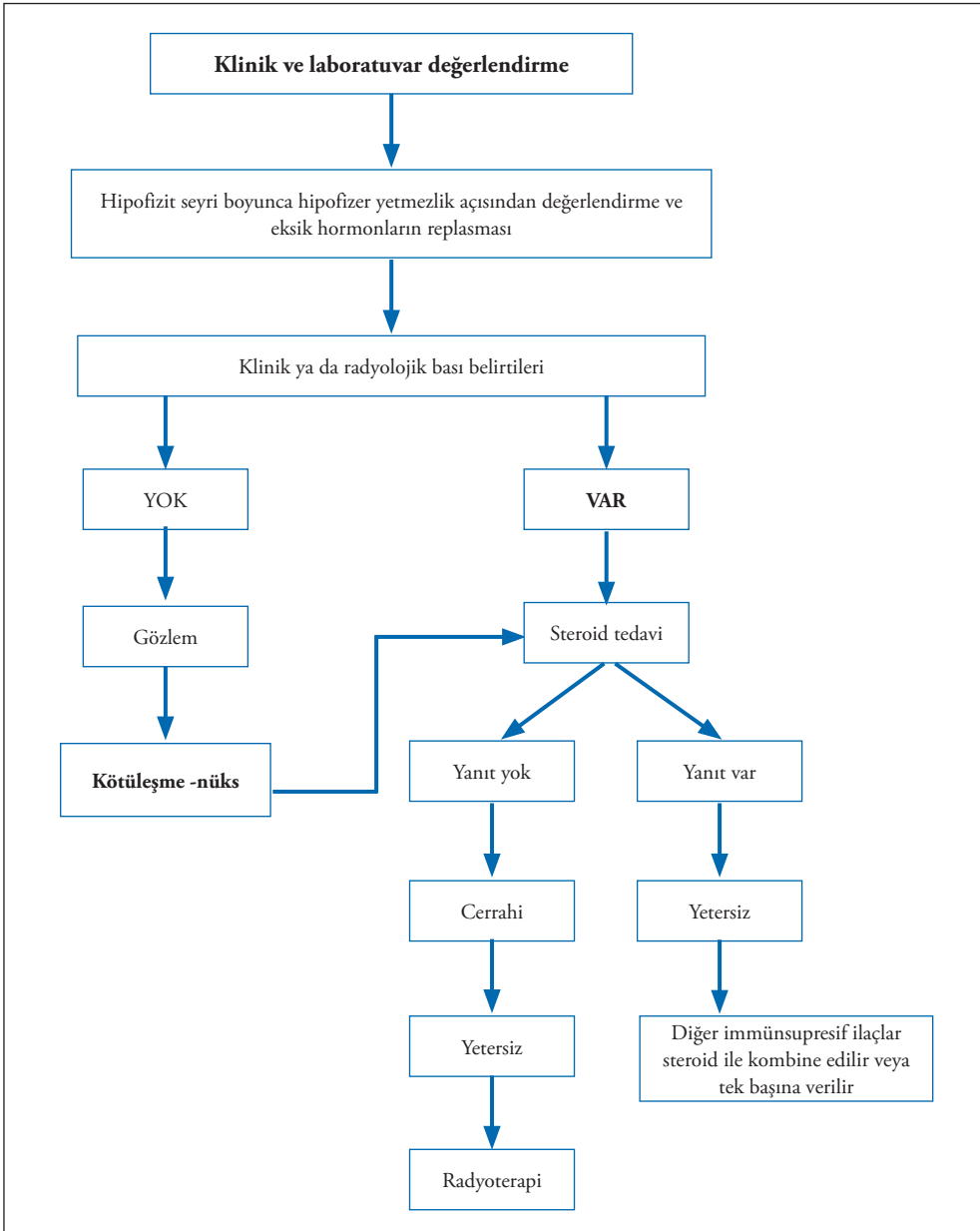
Anti-CTLA-4mAbs’ler arasında en sık hipofizit nedeni olarak ipilimumab bildirilmiş olmakla birlikte, son yıllardaki bir meta-analiz ipilimumab ve tremelimumab için aynı oranı (%2.6) vermiştir. Lenfositik hipofizitis aksine ipilimumab ile ilişkili otoimmün hipofizit daha çok erkeklerde ve ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. İlginç olarak, hipofizit ipilimumab’ın diğer yan etkilerinden daha geç ve 6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

Anti-PD-1Ab’ler (nivolumab ve pembrolizumab) ile hipofizit daha nadirdir (%0.6) ve daha geç [ort. 4.2 ay (1.4–11)] ortaya çıkmaktadır.

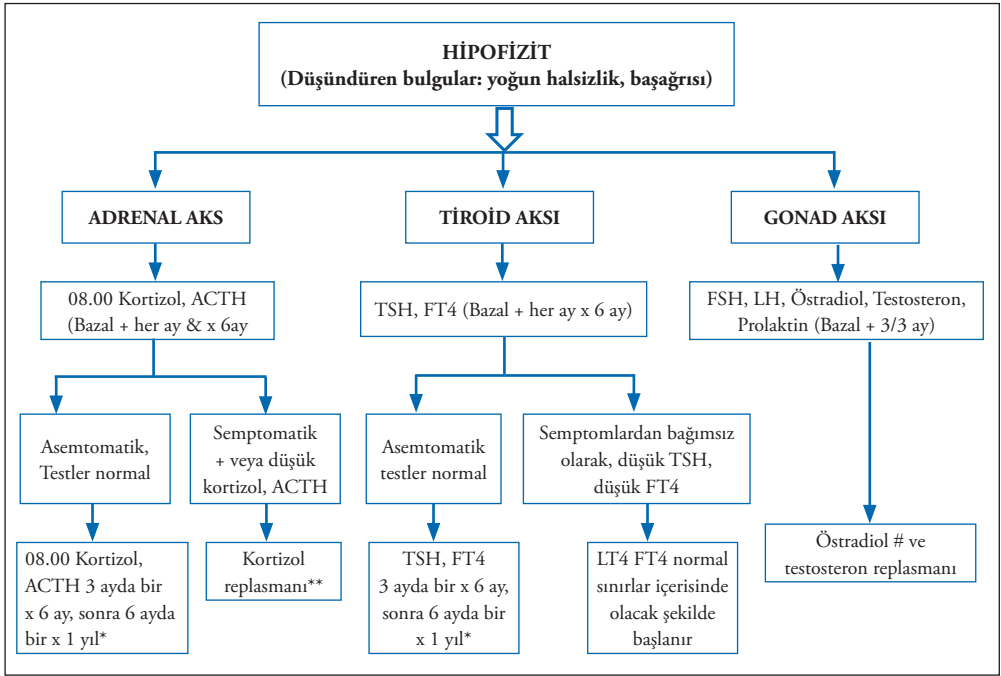
İlaçların immünite ilişkili endokrin yan etkileri hipofizite bağlı hipofizit, primer veya sekonder tiroid hastalığı, primer veya sekonder adrenal yetmezlik, tip 1 diyabete bağlı hiperglisemi ve nadiren hipoparatiroidizmi kapsamaktadır.

Genellikle baş ağrısı ilk bulgudur, görme ile ilgili semptomlar enderdir ve hipofiz boyutlarında ortalama 5 mm’lik bir fark bildirilmektedir. Hipofiz MR’ında sapta kalınlaşma ile birlikte hipofizin homojen veya heterojen büyümüş olduğu görülür. İlk belirti olarak radyolojik değişiklikler hormonal bozukluklar ve semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Çoklu hormon yetersizliği görülebilmekle birlikte, sekonder adrenal yetersizlik ve/veya santral hipotiroidi siktir. Büyüme hormonu ve PRL genellikle korunmuştur. Hipopituitarizmde replasman tedavi yapılır. Anti-CTLA-4 ilişkili hipofizitte gözlenen sekonder adrenal yetersizlik genellikle kalıcıdır ve ömür boyu tedavi gerektirir. Endokrinolojik bulgular toksik yan etki olarak kabul edildiklerinden ilacın kesilerek yüksek doz steroid tedavi verilmesi tavsiye edilmektedir.

Bu ilaçlara başlamadan ve başladıktan 8 ve 16 hafta sonra hastaların hormon profili taranması ve gereğinde hipofiz MR yapılması önerilmektedir. İmmünoterapi alan hastalarda hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takip önerileri Şekil 2’de yer almaktadır.



Şekil 1. Primer hipofizitte tedavi yaklaşımı⁽²³⁾



Şekil 2. İmmünoterapi alan hastalarda hipofiz aksın biyokimyasal değerlendirilmesi ve takip önerileri⁽²⁰⁾

(&) anti-CTLA-4, anti-PD-L1 tedavi alanlarda bazalde; (*) 2 yıllık takiplerde semptomlar devam ederse; (**) ciddi hastalığı (ağır hiponatremi, şiddetli baş ağrısı, hipofiz büyümesinden kaynaklanan görme bozuklukları) olanlarda yüksek doz steroid, hafif semptomları (halsizlik ve hafif baş ağrısı) olanlarda düşük doz steroid (hidrokortizon 20-30 mg/g); (#) selektif olarak premenapozal kadınlarda düşünülmelidir. **ACTH**, adrenokortikotropik hormon; **FSH**, follikül-stimulan hormon; **ft4**, free tiroxin; **LH**, luteinizan hormon; **TSH**, tiroid-stimulan hormon.

Kaynaklar

1. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, ve ark. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005; 26:599-614.
2. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13:412-416.
3. Bellastella G., Maiorino MI., Bizzarro A., ve ark. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 2016; 19:625-642.
4. Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, ve ark. Rabphilin-3A as targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:E946-54.
5. Yasuda Y, Iwama S, Kiyota A ve ark. Critical role of rabphilin-3A in the pathophysiology of experimental lymphocytic neurohypophysitis. *J Pathol.* 2018; 29. doi: 10.1002/path.5046.
6. Carmichael JD. Update on the diagnosis and management of hypophysitis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19:314-321.
7. Caturegli P, Iwama S. From Japan with love: another tessera in the hypophysitis mosaic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:1865-1868.
8. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, ve ark. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev.* 2008; 7:631-637.
9. Sugihara H. Review on Recent Topics in Hypophysitis. *J Nippon Med Sch.* 2017; 84:201-208.
10. Hashimoto K, Yamakita N, Ikeda T, ve ark. Longitudinal study of patients with idiopathic isolated TSH deficiency: possible progression of pituitary dysfunction in lymphocytic adenohypophysitis. *Endocr J.* 2006; 53:593-601.

11. Duan K, Asa SA, Winer D, ve ark. Xanthomatous Hypophysitis Is Associated with Ruptured Rathke's Cleft Cyst. *Endocr Pathol.* 2017; 28:83–90.
12. Bellastella G, Rotondi M, Pane E, ve ark. Predictive role of the immunostaining pattern of immunofluorescence and the titers of antipituitary antibodies at presentation for the occurrence of autoimmune hypopituitarism in patients with autoimmune polyendocrine syndromes over a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3750–3757.
13. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, ve ark. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med.* 2014; 6:230ra45.
14. Saiwai S, Inoue Y, Ishihara T, ve ark. Lymphocytic adenohypophysitis: skull radiographs and MRI. *Neuroradiology* 1998; 40:114–120.
15. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, ve ark. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1971-1980.
16. Bernreuther C, Illies C, Flitsch J, ve ark. IgG4-related hypophysitis is highly prevalent among cases of histologically confirmed hypophysitis. *Brain Pathol.* 2017; 27:839-845.
17. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, ve ark. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015; 13:211.
18. Villa NM, Farahmand A, Du L, ve ark. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 88:327-332.
19. Torino F, Barnabei A, Paragliola RM ve ark. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169:R153–R164.
20. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff A. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocrine Related Cancer* 2017; 24:T331–T347.
21. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, ve ark. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Hypophysitis and Endocrine Dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2016; 85:331-339.
22. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, ve ark. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3460-3469.
23. Karaca Z., Kelestimur F. The management of hypophysitis. *Minerva Endocrinologica* 2016; 41:390-399.
24. Asa SL, Mete O. What's new in pituitary pathology? *Histopathology* 2018;72:133-141.
25. Kanie K, Iguchi G, Bando H, ve ark. Two Cases of Atezolizumab-Induced Hypophysitis. *J Endocr Soc* 2017; 2:91-95.

HİPOFİZ APOPLEKSİSİ

Hipofiz apopleksisi, hipofiz bezinin akut enfarktüs veya kanamasıyla karakterize, nadir ve yaşamı tehdit edebilen acil klinik bir tablodur. Sella içi basıncın ani artışı nedeniyle akut olarak ortaya çıkar. Sıklıkla 50-60 yaş erkeklerde gözlenir. Hipofiz apopleksisi klinik olarak fonksiyon göstermeyen makroadenomalarda daha sık olmakla birlikte, prolaktinomalarda, akromegalide ve diğer adenomalarda da görülebilir. Vakaların yaklaşık %80'inde apopleksi öncesinde hipofiz adenomunun varlığı bilinmemektedir. Hipofiz adenomlarının kanama riski diğer intrakraniyal kitlelere göre daha fazladır. Nadir olarak hipofizit, hipofize metastaz, kraniofarengiyom, Rathke kleft kisti, sellar tüberküloz gibi hipofiz hastalıklarında da apopleksi bildirilmiştir. Vakaların %40'ında hipofiz apopleksisi ile ilişkilendirilen durumlar aşağıda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hipofiz apopleksisi ile ilişkili olduğu bildirilen durumlar

Hipertansiyon

Diabetes Mellitus

Radyoterapi

İnvaziv girişimler: Anjiyografi, spinal anestezi

Kontrastlı MR görüntüleme

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

İlaçlar: GnRH analogları, Somatostatin analogları, Dopamin agonistleri (Kabergolin, Bromokriptin), hormon uyarı testleri (TRH, İnsülin, CRH, GnRH ile)

Antikoagülanlar, antitrombotik tedavi, östrojen tedavisi

Kafa travması

Gebelik ve doğum

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

Hipofiz apopleksisinde endokrin fonksiyon bozuklukları sıktır. Özellikle en sık ve hayatı tehdit eden ACTH eksikliğidir. Gonadotropin eksikliği ve santral hipotiroidi ortaya çıkabilir. Bazı olgularda hiponatremi görülebilir. Diabetes insipidus nadir olup bazen geçicidir. Büyüme hormonu eksikliği de sık olmasına rağmen çoğu vaka serisinde araştırılmamıştır. Prolaktin düzeyinin prognostik önemi vardır ve düşük düzeyler hastanın düzelme olasılığının düşük olduğuna işaret eder.

Hipofizer apopleksiye tanı konulmasında genellikle gecikir. Olguların yaklaşık %80'inin geçişinde herhangi bir hipofiz sorunu yoktur. Apopleksinin klinik özellikleri daha yaygın olup diğer

nörolojik durumları taklit eder.Bu nedenle subaraknoid kanama, beyinde infarktüs, menenjit, kavernöz sinüs trombozu, migren, Rathke kleft kist kanaması gibi durumlarla karışabilir.

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

Tedavi ve izlem

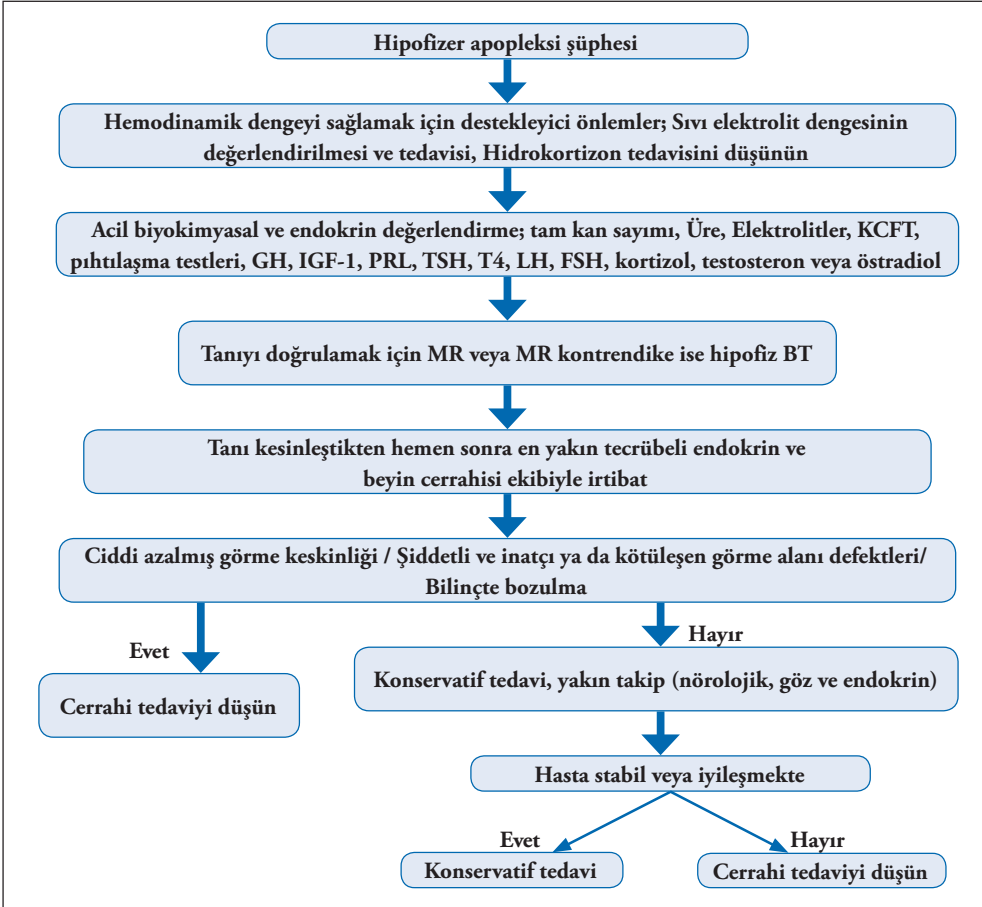
Hipofizer apopleksiye bağlı ACTH eksikliği hayatı tehdit eden acil tıbbi durumdur ve diğer nedenlere bağlı adrenal kriz gibi tedavi edilir. Burada acil hidrokortizon replasmanı hayat kurtarıcıdır. % 0,9 NaCl intravenöz bolus ile hemodinamik durumunun stabilizasyonu ve normal doku perfüzyonunun sağlanması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

Tanı kesinleştikten hemen sonra hipofiz alanında deneyimli en yakın endokrinoloji ve beyin cerrahisi ekibi ile temasa geçilmelidir. Hipofizer apopleksi tanısı konulan hastalara yalnızca medikal veya medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinden hangisinin uygulanacağı konusu hala tartışmalıdır. Çalışmalar erken cerrahi girişimin (ilk 8 gün içinde) görme keskinliği ve görme alanı defektlerinde anlamlı olarak daha fazla yarar sağladığını göstermiştir. Görme keskinliğinde ciddi derecede azalma ve ciddi ve kalıcı görme alanı defektleri olan, bilinç seviyesi bozulan hastalarda cerrahi müdahale düşünülmelidir. Diğer taraftan bilincin korunduğu, görme bulguları minimal ya da iyileşme gösteren hafif olgular multidisipliner yaklaşımla değerlendirildikten sonra konservatif olarak takip edilebilir. İngiltere endokrin derneğinin acil endokrin durumlarla ilgili klavuzunda hipofiz apopleksisine yaklaşım algoritması bizler tarafından da uygulanmaktadır (Şekil 1).

Hipofiz apopleksisinde hormon replasmanını düzenlemek ve tümör progresyonu ya da nüksünü değerlendirmek için uzun süreli takip gerekir. Hipofiz fonksiyonları ve göz muayenesi 4-6. haftada değerlendirilir. Tekrar edilen testler ile hayat boyu replasman tedavisinin gerekip gerekmeyeceği araştırılır. Eksik hormonların uygun şekilde yerine konulması gerekir (bkz. Hipofizer Yetmezlik bölümü). Hipofiz MR kontrolü nörolojik bulgular stabil oluncaya kadar 3-6 ay arayla, daha sonra 5 yıl süreyle yılda bir, 5. yıldan sonra 2 yıl arayla önerilir. Bu hastalar endokrin ve nörocerrahi ekibi olan merkezlerden yılda bir takip edilmelidirler.

ÖZET;

- Hipofizer apopleksi hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Hızlı resüsitasyon ve kortikosteroid replasmanı hayat kurtarıcı olabilir.
- Özellikle fonsiyonsuz makroadenomular başta olmak üzere fonksiyonlu adenomu olan hastalar da hipofiz apopleksi belirti ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir.
- Hipofizer apopleksi şüphesi olan hastalarda; acil kortizol, ACTH, sT4, TSH, diğer ön hipofiz hormon düzeyleri, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri için kan örneği alınmalıdır.
- Apopleksiden şüphelenildiğinde acil kan örneğinden istenen kortizol sonucu beklenmeden hastaya hemen yüksek doz parenteral glukokortikoid başlanmalıdır.
- Özellikle ACTH eksikliği sıkıtır ve hayatı tehdit eder.
- Ciddi olarak görme keskinliğinde azalma, şiddetli ve inatçı ya da kötüleşen görme alanı defektleri ve bilincin bozulması durumlarından herhangi birinin olması halinde erken cerrahi girişim (ilk 8 gün içinde) düşünülmelidir.

Şekil 1. Hipofiz apopleksisinde acil durum yönetimi⁽¹⁾

Kaynaklar

1. Baldeweg SE, Vanderpump M, Drake W, ve ark. Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of pituitary apoplexy in adult patients. *Endocr Connect.* 2016; 5:G12-G15.
2. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, ve ark. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev.* 2015; 36:622-645.
3. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172:R179-90.
4. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, ve ark. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015; 76:239-247.
5. Flseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, ve ark. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:3888-3921.
6. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59:259-264.
7. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176:R269-R282.
8. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016; 370:258-262.

HİPOFİZ YETMEZLİĞİ (HİPOPİTUITARİZM)

Giriş

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

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

Hipofiz Yetmezliği Nedenleri

Hipofiz yetmezliği kalıtsal (Tablo 1) ve edinsel (Tablo 2) bozukluklara bağlı gelişebilir. Oranı net olarak bilinmemekle birlikte erişkinde kalıtsal nedenli hipopituitarizm nadirdir.

İkibinli yılların başına kadar erişkinde edinsel hipopituitarizmin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmekteydi ve kafa travması ile Sheehan sendromu nadir nedenler arasında sınıflandırılmaktaydı. Ancak son 15 yılda yapılan çalışmaların meta-analizi yapıldığında, travmatik beyin hasarı sonrası kronik dönemde (olaydan en erken 6 ay-1 yıl sonra) %10-20 oranında hipopituitarizm geliştiği gösterilmiş ve bu hastalarda en sık GH, FSH/LH ve ACTH eksikliği bildirilmiştir. Bu oran dikkate alındığında ve trafik kazalarının tüm dünyada sık olması nedeniyle travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizm insidansı 31/100.000/yıl vaka olarak hesaplanmıştır. Bu durumda travmatik beyin hasarı hipofiz yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi gibi görünmektedir. Ancak bu bilgi epidemiyolojik çalışmalar ile doğrulanmalıdır ve muhtemelen kafa travması hastalarının çoğu endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmediği için hipopituitarizm tanısı konamamaktadır. Ayrıca ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı boksörlerde ve kickboksörlerde anlamlı oranda hipopituitarizm gösterilmiştir. Türkiye'nin farklı bölgelerindeki 3. basamak sağlık kuruluşlarına (14 üniversite hastanesi ve 5 eğitim araştırma hastanesi) başvuran 773 hastayı kapsayan kesitsel bir çalışmada hipopituitarizm etyolojisinde en sık nedenin fonksiyonsuz hipofiz adenomları/cerrahisi olduğu ve Sheehan sendromunun ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır. Hipopituitarizm etiyojisi ile ilgili yeni bilgiler ışığında, hipopituitarizmin edinsel nedenleri sınıflandırılırken hipofiz adenom cerrahisi de travmatik nedenler arasında sınıflandırılmıştır. Böylelikle "travmatik nedenler" artık hipofiz yetmezliğinin sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Hipofiz yetmezliğinin kalıtsal nedenleri

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

Tablo 2. Erişkinde hipofiz yetmezliğinin edinsel nedenleri**1. Travmatik:****Hipofiz adenomları nedeniyle cerrahi rezeksiyon****Kafa travmaları** (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayan kafa travmaları)**Radyoterapiye bağlı hasar****Subaraknoid kanama, inme****2. Neoplastik:****Hipofiz adenomları****Parasellar kitle**

- Rathke kisti
- Dermoid kist
- Meningiom
- Germinom
- Ependimoma
- Gliyom

Kraniyofarenjiyoma**Hipotalamik hamartom, gangliositoma****Hipofizer metastazlar****Hematolojik maligniteler****3. Vasküler:****Gebelikle ilişkili (Sheehan sendromu)****Anevrizma****Apopleksi****Diabet****Hipotansiyon****Arteritis****Orak hücre hastalığı****4. İnfeksiyon ile ilişkili:****Tüberküloz****Bakteriyal menenjit/ensefalit****Viral menenjit/ensefalit****Pnemosistis karini****Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)****Parazitler (toksoplazmosis)****5. İnfiltratif/İnflamatuvar:****Primer hipofizit**

- Lenfositik
- Granulomatöz
- Ksantomatöz

Sekonder hipofizit

- Sarkoidoz
- Histiyositoz X
- İnfeksiyonlar
- Wegener granülomatosis
- Takayasu hastalığı

Hemokromatozis**6. Fonksiyonel:****Akut kritik hastalıklar** (sepsis, kafa travması akut faz)**Nutrisyonel** (kalori kısıtlaması, malnutrisyon)**7. İlaçlar:****Anabolik steroidler****Glukokortikoid fazlalığı****GnRH agonistleri****Östrojen****Dopamin****Somatostatin analogları****8. İdiopatik:**

Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Özellikleri

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

ACTH eksikliği:

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

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

TSH eksikliği:

Çocuklarda: Büyüme gelişme geriliği, mental gelişim bozuklukları

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

GH (büyüme hormonu) eksikliği:

Çocuklarda: Büyüme ve gelişme geriliği

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

Gonadotropin (FSH/LH) eksikliği:

Çocuklarda: Gecikmiş puberte

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

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

Her iki cinstede kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilir.

Prolaktin eksikliği:

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

Hipofiz Yetmezliğinde Hormonal Tanı

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

Hipofiz yetmezliğinin kesin tanısı hormonal tanı ile yani hipofiz hormon eksikliklerinin tespit edilmesi ile mümkündür. Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenen etiyojilere yönelik görüntüleme (özellikle hipotalamo-hipofizer bölgenin MR ile görüntülenmesi), kalıtsal formlarda genetik ve etiyojije yönelik ek laboratuvar tetkikler ayırıcı tanı için gereklidir. Ancak, bu bölümde hipofiz hormon eksikliklerinin tanısında kullanılan bazal hormon düzeyleri ve dinamik endokrin testler (stimülasyon testleri) özetlenecektir.

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

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

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

Hipofiz hormon eksikliklerinin tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir:

TSH eksikliği (Santral hipotiroidi):

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

FSH/LH eksikliği (Hipogonadotropik hipogonadizm):

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

ACTH eksikliği (Sekonder adrenal yetmezlik, santral adrenal yetmezlik):

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

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

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

1. İnsulin tolerans testi (İTT):

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

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

Glukoz ve kortizol için bazal kan örneği alınır (-15. Dakika) ve 0.1-0.15 U/kg i.v. bolus regüler insülin verilir. Hastada semptomatik hipoglisemi (nöroglükopenik belirtiler ve kapiller kan ile belirlenebilir) geliştiği an 0. dakika kabul edilip kan örneği alınır ve test başlamış olur. Sonrasında 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ve kortizol değeri için kan örnekleri alınır. 45 dakika içinde semptomatik hipoglisemi gelişmez ise ilk uygulanan doz tekrar verilebilir. Önemli olan nokta, her ne kadar semptomlar ve kapiller kan ile hipoglisemi kabul edilip test başlatılsa da, plazma glukozu 40 mg/dl'nin altına düşmemişse yani herhangi bir dakikada biyokimyasal hipoglisemi olmamışsa test geçerli değildir. Ağır hipoglisemi semptomları gelişen ve nöroglükopeni bulguları olan hastalara iv dekstroz verilebilir.

Değerlendirme: Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın normal olduğunu söyleyebilmek için hipoglisemi sonrasında pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzerinde olmalıdır.

2. ACTH stimülasyon testi:

(a) Standart (250 µg) ACTH stimülasyon testi:

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

Değerlendirme: 18 µg/dl ve üzerinde ölçülen pik kortizol değerleri ACTH rezervinin normal olduğunu gösterir. Kortizol cevabı yeterli demek için pik kortizol değerinin 20 µg/dl ve üzeri olarak da kabul edenler vardır. ACTH stimülasyon testi adrenal bezin fonksiyonel durumunu direk, hipotalamo-hipofizer aksı ise indirekt olarak değerlendirir. Yeni ACTH yetmezliği gelişmiş vakalarda (ACTH eksikliğinin ilk 4 haftası) adrenal bezlerde henüz atrofi gelişmediği için dışarıdan verilen ACTH'ya kortizol cevabı yeterli olabilir ve bu vakalar yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilir.

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

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

Uygulama: Hazır 1 µg ACTH preparatı olmadığı için 250 µg ACTH'nın dilüe edilerek hazırlanması gereklidir. 250 µg (1 ml) synacthen, 250 ml'lik %0.9 serum fizyolojik içerisinde 1 ml boşaltılarak bu solüsyon ile karıştırılır. Hazırlanan solüsyonun her 1 ml'sinde 1 µg ACTH bulunur ve +4 derecede 2-3 ay kadar saklanabilir.

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

Değerlendirme: Kılavuzlarda pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzeri normal cevap olarak önerilmektedir.

3. Glukagon Stimülasyon testi (GST):

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

Glukagon i.m. yoldan uygulandığında ACTH salgısını uyarak HPA aksın değerlendirilmesini sağlamaktadır, fakat İTT'ye göre zayıf (özgüllüğü daha düşük) bir testtir. Son yıllarda ülkemizden ve yurtdışından GST'nin ACTH eksikliğinde daha düşük tanısal cut-off değerleri kullanıldığında özgüllüğü ve tanısal gücünün arttığını gösteren yayınların artmasından dolayı HPA aks değerlendirmesinde kullanılabilirliğini belirten yayınlar mevcuttur.

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

Değerlendirme: Literatürde pik kortizolün 18 µg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerde testin İTT ile karşılaştırıldığında özgüllüğü oldukça düşüktür. Ülkemizde sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan iki çalışmada GST'nin tanısal cut-off değerini 9.1 µg/dl ve üzeri olarak alındığında testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. A.B.D den yapılan 2 çalışmada GST'nin HPA aks değerlendirmesinde İTT'ye alternatif olarak kullanılabilmesi için kortizol tanısal cut-off değerinin 9 µg/dl ve üzeri olarak kullanılması

gerektiği yayınlanmıştır. Yine Almanya'dan yapılan diğer bir çalışmada adrenal yetmezlik tanısında GST için tanısal cut-off değeri 10 µg/dl kullanıldığında testin özgüllüğünün %95'in üstüne çıktığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, son literatür bilgisi ışığında GST için pik kortizolun 9-10 µg/dl ve üzeri değerler normal cevap olarak kabul edilebilir. Ancak son verilerin dahil edilmediği kılavuzlarda halen GST için tanısal pik kortizol değeri 18 µg/dl olarak yer almaktadır.

GH eksikliği (Erişkinde GH eksikliği):

Erişkinde GH eksikliği günümüzde klinik bir sendrom olarak kabul edilmektedir ve son 20 yıldır rekombinant GH ile tedavi imkanı olması nedeniyle GH eksikliğinin tanısı önem kazanmıştır. GH eksikliğinin klinik belirti ve bulguları daha önce bahsedildiği gibi non-spesifik olduğu için tanı ve tedavi için hasta seçiminde en önemli basamak nedene yönelik hikayedir. GH eksikliği tespiti için yapılacak tanısal testlerin gücü (yüksek özgüllük oranları) GH eksikliği ihtimali (pre-test probabilitiy) yüksek olan hastaların tanı için seçilmesine bağlıdır. Bu nedenle son Endocrine Society kılavuzunda erişkinde GH eksikliği için tanısal test yapılması önerilen hasta grupları aşağıda belirtilmiştir:

- Hipotalamik-hipofizer bölgede kitlesi olanlar ve/veya kitleye bağlı cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi hikayesi olan hastalar, travmatik beyin hasarı hikayesi olanlar ve GH dışında diğer hipofiz hormon eksikliği olanlar tanısal dinamik test yapılması için uygun hastalardır.
- Çocuklukta başlayan GH eksikliği tanısı alan ve hedeflenen boya erişen hastalar erişkin GH eksikliği tanısı için yeniden test edilmelidir (organik hipotalamik-hipofizer lezyonu olanlar veya belirlenmiş mutasyonu olanlarda yapılmayabilir).

İdiyopatik GH eksikliği erişkinde sık değildir ve bu tanı için sıkı kriterler kullanılmalıdır. Yanlış pozitif tanıyı önlemek için bu hastalarda en az 2 dinamik test ile GH eksikliği gösterilmelidir. Bu hastalarda IGF-1'in de düşük olması GH eksikliğinin doğru tanı ihtimalini artırır.

IGF-1 düzeyleri yorumlanırken yaşa göre belirlenmiş normal aralıklar dikkate alınması gereklidir. Ancak yaşa göre normal IGF-1 düzeyleri GH eksikliğini ekarte ettirmez ve GH eksikliği tanısı dinamik testler ile konulmalıdır. Çünkü GH eksikliği olan anlamlı sayıdaki hastada IGF-1 düzeylerinin normal veya düşük normal düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre düşük IGF-1 düzeylerinin GH eksikliğini düşündürür, ancak IGF-1 düzeylerinin malnütrüsyonda, kötü kontrollü diyabette, oral östrojen alımında ve karaciğer hastalıklarında düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Ülkemizden ve A.B.D.'den yapılan çalışmalar göstermiştir ki; GH dışında 3 veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda düşük IGF-1 düzeyleri (≤ 95 ng/ml) saptanan erişkinlerde GH eksikliği ihtimali %95'lerin üzerine çıkmaktadır.

GH epizodik olarak salgılanan bir hormon olması nedeniyle düşük düzeyde bazal GH ölçümü ve/veya herhangi bir zamanda GH düzeyinin referans değerden düşük ölçülmesi GH eksikliği tanısında yeterli değildir. Yukarıda bahsedildiği gibi IGF-1 düzeyinin de GH eksikliği için tanısal değeri kısıtlıdır. Bu nedenle GH eksikliği tanısı için ve GH-IGF-1 aksının değerlendirilmesi için dinamik (stimülasyon) testlere ihtiyaç vardır.

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

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

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

1. İnsulin tolerans testi (İTT):

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

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

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

2. Kombine GHRH + Arginin testi:

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

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

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

3. Glukagon stimülasyon testi (GST):

ACTH ve GH eksikliklerinin, İTT'de olduğu gibi birlikte değerlendirilebilmesi GST'nin avantajıdır. GH eksikliği tanısında İTT yapılamadığı zaman ilk sırada kullanılan GHRH'nın ülkemizde ve

dünyanın birçok ülkesinde bulunamaması nedeniyle bu teste ilgi artmıştır. Son yıllarda ülkemizden ve yurtdışından yapılan yayınlarda GST'nin GH eksikliğinde daha düşük tanısal cut-off değerleri kullanıldığında özgülüğü ve tanısal gücünün anlamlı derecede arttığı ve İTT'ye yaklaştığı gösterilmiştir. Son derlemelerde ve kılavuzlarda, İTT'nin kontrendike olduğu ve GHRH'nun bulunamadığı durumlarda erişkinde GH eksikliği tanısında GST'nin kullanımı artık önerilmektedir.

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

Değerlendirme: Literatürde pik GH'nun 3 µg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerinde testin İTT ile karşılaştırıldığında özgülüğü oldukça düşüktür. Ülkemizde sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan iki çalışmada GST'nin tanısal cut-off değerini 1.1 µg/dl ve üzeri olarak alırsak testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. A.B.D den yapılan çalışmalarda da GST'nin GH eksikliğinde İTT'ye alternatif olarak kullanılabilmesi için GH tanısal cut-off değerinin 1 µg/dl ve üzeri olarak kullanılması gerektiği gösterilmiştir. Son yayınlanan AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) kılavuzunda özellikle fazla kilolu ve obez hastalarda GST için tanısal cut-off değerinin 1µg/l olarak revize edilmesinin testin duyarlılık ve özgülüğünü belirgin derecede artıracığı vurgulanmıştır.

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

Hipofiz yetmezliğinde tedavi

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

Hipopituitarizmde hormon replasman tedavisi fizyolojik hormon salgısını taklit edecek şekilde verilmelidir. Tedavide GH eksikliği için kullanılan replasman tedavisi ve fertilité sağlanması için kullanılan gonadotropinler dışında hedef endokrin bez hormonları (periferik hormon) kullanılır. Hipofiz yetmezliğinde hormon replasman tedavisi Tablo 3'te özetlenmiştir. Her hipofiz yetmezliği olan hasta, hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

Tablo 3. Ön hipofiz yetmezliğinde hormon replasman tedavisi

Hormon eksikliği	Replasman	Doz*
ACTH	Hidrokortizon (hidrokortizon bulunamaz ise eşdeğer doz diğer glukokortikoidler, Tablo 5)	15-20 mg günlük total doz (2 veya 3 dozda)
TSH	L-tiroksin	75-150 µg / gün

Tablo 3. Ön hipofiz yetmezliğinde hormon replasman tedavisi

Gonadotropinler**		
Erkek	Testosteron içeren preparatlar	250 mg/3-4 haftada bir i.m. veya 50-100 mg/gün transdermal jel
Kadın	Konjuge östrojen veya Östradiol Valerate içeren preparatlar (endometriyal hiperplaziyi önlemek için tedaviye progesteron içeren bir ajan eklenmelidir)	0.625-1.25 mg /gün oral veya 1-2 mg/gün oral Transdermal östradiol 25-100 µg/24 saat
GH	Rekombinant GH	0.3-0.6 mg/gün s.c.
(*): Tedavi dozları hastaların serum hormon düzeyleri ve/veya klinik bulgularına göre titre edilir ve her hasta için optimal idame doz belirlenir. (**):Fertilite isteği olan hastalarda gonadotropin tedavisi uygulanmalıdır (detayları bu bölümde verilmemiştir).		

ACTH eksikliği tedavisi:

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

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

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

Daha uzun etkili glukokortikoidler (prednisolon, metilprednisolon v.s.) seçilmiş vakalarda (hidrokortizon bulunamıyorsa, hasta kompliyansı düşükse) hidrokortizona eşdeğer dozlarda (Tablo 5) sabahları tek doz olarak veya gerekirse 2 doz olarak verilebilir.

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

TSH eksikliği tedavisi:

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

GH eksikliği tedavisi:

Erişkinde GH eksikliğine bağlı kardiyovasküler risk faktörlerinde artış, lipid profilinde bozulma (yüksek LDL, düşük HDL kolesterol), vücut kompozisyonunda bozulma (artmış abdominal obezite, azalmış yağsız kas kitlesi ve artmış yağ oranı), yaşam kalitesi parametrelerinde bozulma ve kognitif fonksiyon bozukluğu, ve kemik mineral dansitesinde azalma çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. GH replasman tedavisi ile GH eksikliğine bağlı bu değişikliklerin kısa ve uzun dönemde düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak erişkinde GH eksikliğine bağlı kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmesine rağmen erişkinde GH replasmanının mortalite üzerine etkisi halen prospektif çalışmalar ile gösterilememiştir. Diğer önemli nokta da erişkinde GH replasman tedavisinin sonuçlarını görmek için en az 6 ay önerilen tedavi şemasına uygun tedavi yapılması gereklidir. Sonuçta son yıllarda elde edilen klinik ve moleküler kanıtlar GH-IGF-1 aksının erişkinde önemli fizyolojik fonksiyonlarının olduğunu göstermektedir. Bu nedenle GH eksikliği olan erişkinde hastalarda GH replasman tedavisi son kılavuzlarda önerilmektedir. **Ancak ülkemizin şartları göz önüne alındığında TEMD hipofiz gurubu olarak; GH replasman tedavisinden fayda görecektir, tanı bölümünde bahsedildiği gibi sıkı tanısal kriterler kullanılarak ağır GH eksikliği tanısı konulan, genç erişkin veya orta yaş hastalarda GH replasman tedavisi önerilebilir.**

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

Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Hipofiz yetmezliğinin klinik belirti ve bulguları nonspesifik olduğu için tanıdaki en önemli basamak nedene yönelik hikayedir.
- Hipofiz yetmezliğinin en sık klasik nedeni hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisine (cerrahi veya radyoterapi) bağlı hipofiz hasarıdır.
- Son yıllarda travmatik beyin hasarı ve spora bağlı kafa travması sonucu gelişen hipofiz hasarı da hipofiz yetmezliğinin sık nedenleri arasında kabul edilmektedir.
- Ülkemizde kadın hastalarda Sheehan sendromu halen en sık hipofiz yetmezliğinin nedenlerinden biridir. Bu nedenle obstetrik hikaye ve laktasyon durumu dikkatle sorgulanmalıdır.

Erişkin Hastalarda Hipofiz Hormon Eksikliklerinin Tespiti (Hormonal Tanı)

- TSH ve gonadotropin eksikliklerinde bazal hormonların ölçümü tanı için yeterlidir. sT4 düzeyi düşük, TSH düzeyi düşük veya uyumsuz olarak normal ise TSH eksikliği tanısı konulur. Erkeklerde düşük testosteron, kadınlarda düşük östradiol düzeyine düşük veya uyumsuz olarak normal gonadotropin düzeylerinin eşlik etmesi ile FSH/LH eksikliği tanısı konulur.
- ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormonlar genellikle yeterli olmaz (özellikle bazal GH düzeyinin GH eksikliği tanısında yeri yoktur) ve kesin tanı için stimülasyon testlerine ihtiyaç vardır.
- Bazal kortizol düzeyi (sabah saat 8-9 da ölçülmeli) 15 µg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksın normal olduğunu, 3 µg/dl altında bir kortizol düzeyi ise büyük olasılıkla adrenal yetmezlik olduğunu gösterir. 3-15 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde stimülasyon testlerin yapılması önerilir.
- İTT HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul gören bir testtir. Pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzeri ise HPA aks normal kabul edilir. Pik GH değeri 3 µg/l'nin altında olması ağır GH eksikliğini gösterir. Test mutlaka hekim gözetiminde yapılmalıdır ve kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda kontrendikedir.
- ACTH eksikliği tanısında İTT'nin yapılamadığı durumlarda ACTH stimülasyon testi (standard veya 1µg ACTH testi) yapılabilir. He iki testte de 18 µg/dl ve üzerinde ölçülen pik kortizol değerleri ACTH rezervinin normal olduğunu gösterir.
- İTT'nin yapılamadığı veya ACTH'nın ve/veya GHRH'nın bulunamadığı durumlarda Glukagon stimülasyon testi (GST) yapılabilir. Testin avantajı ACTH ve GH eksikliklerinin birlikte değerlendirilebilmesidir ve güvenli olmasıdır. Uygun tanısal cut-off değerler kullanıldığında GST'nin tanısal gücünün İTT'ye yakın olabileceği son yıllarda gösterilmiştir. ACTH eksikliği tanısında pik kortizol 9-10 µg/dl ve üzeri değerlerin normal cevap, GH eksikliği tanısında pik GH değeri 1 µg/l ve üzeri normal cevap olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et. al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55:735-740.
2. Vance ML. Hypopituitarism. N Engl J Med 1994; 330:1651-1662.
3. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, ve ark. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. JAMA 2007; 298:1429-1438.
4. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, ve ark. Hypopituitarism. Lancet. 2007; 369:1461-1470.
5. Tanrıverdi F, Schneider HJ . Aimaretti G et.al. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. Endocrine Reviews 2015; 36:305-42.
6. Tanrıverdi F, Unluhızarcı K., Kocyığıt İ., ve ark. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. Ann Intern Med 2008; 148:827-831.
7. Tanrıverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, ve ark. Etiology of Hypopituitarism in Tertiary Care Institutions in Turkish Population: Analysis of 773 Patients from Pituitary Study Group Database. Endocrine. 2014; 47:198-205.
8. Karaca Z, Ayhan L, Tanrıverdi F, ve ark. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. Pituitary. 2011; 14:134-140.
9. Molith ME ve ark. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:1587-1609.
10. Tanrıverdi F, Unluhızarcı K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with GH deficiency: benefits and cost effectiveness. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2006; 6:131-38.
11. Berg C, Meinel T, Lahner H ve ark. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. Eur J Endocrinol. 2010; 162:477-82.
12. Simsek Y, Karaca Z, Tanrıverdi F, ve ark. A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 82:45-52

13. Yuen KC, Biller BM, Katznelson L, et. al. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspects of two dosing regimens of the glucagon stimulation test in evaluating growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary*. 2013; 16:220-30.
14. Diri H, Karaca Z, Simsek Y, ve ark. Can a glucagon stimulation test characterized by lower GH cut-off value be used for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults? *Pituitary*. 2015; 18:884-92.
15. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, ve ark. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016; 19:332-41.
16. Yuen KC, Tritos NA, Samson SL, ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Endocr Pract*. 2016; 22:1235-1244.
17. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101:3888-3921.
18. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, et. al. French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76:239-47.

DIABETES İNSİPIDUS

Diabetes insipidus (Dİ), poliürik-polidipsik hastalıklar spektrumunda yer alan konjenital ya da edin- sel olabilen bir hastalıktır. 'Antidiüretik hormon' olarak da adlandırılan arginin vasopressin (AVP) hormonunun yetersiz sekresyonu (santral Dİ) ya da AVP'e renal tubuluslarda cevapsızlık (nefrojenik Dİ) nedeniyle ortaya çıkar. Sıklıkla santral Dİ görülür. Santral Dİ'un da çoğunluğu edinsel olup prevalansı 1:25000'dir. Diabetes insipidusun etyolojik nedenleri Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tablo 1. Diabetes insipidusun etyolojik nedenleri

1. Santral diabetes insipidus:

a) Edinsel:

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

b) Konjenital :

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

2. Nefrojenik diabetes insipidus:

a) Edinsel:

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

b) Konjenital:

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

3. Primer polidipsi:

- Psikojenik
- Dipsojenik (susama eşiğinin düşmesi sonucu)

4. AVP metabolizmasında artış; - Gebelik

Vazopressin'in Normal Fizyolojisi

AVP, dokuz aminoasitten oluşan bir peptid olup hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventri- küler nükleuslarda sentez edilir ve bu nükleuslardan çıkarak pituitar stalk boyunca ilerleyen aksion- larla posterior hipofize taşınır. Taşınmasında 'Neurophysin' denen taşıyıcı protein görev alır. Aksion

terminallerinde depolanan vazopressin maksimum antidiürez gerekliliğinde 7-10 gün, normal antidiürez gerekliliğinde ise 1 ay yetecek miktardadır.

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

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

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

Klinik Bulgular

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

Tanı

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

$$\text{Plazma osmolalitesi} = 2 (\text{Na; mEq/L}) + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2,8} + \frac{\text{kan glukozu (mg/dL)}}{18}$$

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

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

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

- a) Hastanın hazırlanması:
 - Teste 07:00'de başlanır.
 - Testten 12 saat önce çay, kahve, alkol, sigara kullanımı kesilir.
 - Gece yarısından sabah teste başlayıncaya kadar alınan su ve çıkarılan idrar miktarı ölçülür.
 - Test sabahı 06:30'da hastaya hafif bir kahvaltı (sadece kuru gıda) verilir.
- b) Dehidratasyona cevap:
 - Hasta saat başı tartılır, başlangıç vücut ağırlığının %5'ni kaybetmesi halinde test sonlandırılır.
 - Hipotansiyon ve/veya şuur bulanıklığı gelişmesi durumunda test sonlandırılır.
 - Saat başı idrar miktarı ve osmolalitesi ile plazma osmolalitesi ölçülür.
 - Olanak varsa AVP düzeyi ölçülür.
 - Yeterli dehidratasyon olduğunda plazma osmolalitesi >288 mOsm/kg'ın olur.

Plazma osmolalitesi düşük ve/veya test sırasında azalıyorsa hastanın su kısıtlaması yetersizdir.
- c) Eksojen Vazopressin'e cevap:
 - Plazma osmolalitesi >300 mOsm/kg (serum sodyum >145 mEq/l), ardışık iki idrar osmolalitesi stabil kalırsa (aradaki fark %10 üzerinde değilse) veya hasta vücut ağırlığının %3'nü kaybederse plazma osmolalitesi, sodyum ve AVP düzeyi için kan alınarak Desmopressin 2 µg i.m veya 10 µg intranasal uygulanır. Takiben 2 saat boyunca saat başı idrar volümü ve osmolalitesi ölçülür. Desmopressin sonrası idrar osmolalitesinde artış %100'den fazla ise komplet santral DI, %15-50 ise parsiyel DI olarak yorumlanır.
 - Test sonlandırıldığında yeme ve içme serbest bırakılır.

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

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

Poliürik sendromlarda laboratuvar sonuçları:

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

SDI: Santral diabetes insipidus, NDI: Nefrojenik Diabetes İnsipidus, PP: Primer polidipsi, N: Normal. (↑): Artar, (↓): Azalır, (↔): Değişmez.

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

Tanı amaçlı plazma AVP düzeyi ölçülebilir. Ancak teknik olarak stabilite sağlanabilmiş bir test olmadığından hâlâ tam kabul görmüş bir tanı aracı değildir. Son yıllarda, plazma copeptin düzeyinin tanıda kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Copeptin, AVP prohormonun glikoprotein yapılı c-terminalidir. Pek çok çalışmada Dİ ayırıcı tanısında güçlü bir direkt test olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Hipotonik poliürili bir hastanın bazal copeptin düzeyi >20 pmol/L ise nefrojenik Dİ, <2.6 pmol/L ise komplet santral Dİ tanısı konulabilir. Copeptin düzeyleri 2.6-20 pmol/L arasında olanlarda ozmotik olarak stimüle copeptin düzeyleri yorumlanmalıdır. Sodyum >147mEq/L iken copeptin >4.9 pmol/L ise primer polidipsi, <4.9 ise parsiyel santral Dİ düşünülmelidir. Çalışmalara dayanılarak yapılan bu değerlendirmelere rağmen copeptin'in osmoregulator bozukluklardaki rolü ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

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

Sellar/Suprasellar Bölge Cerrahisi ya da Travması Sonrası Ortaya Çıkan Diabetes İnsipidus

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

Gebelikte Diabetes İnsipidus

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

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

Nefrojenik Diabetes İnsipidus

Nefrojenik DI vazopressine renal cevapsızlık sonucu ortaya çıkar. Konjenital ya da akiz olabilir. Konjenital olan VR2 reseptörleri ve ya AQP-2 su kanallarındaki anomali sonucu ortaya çıkar. Lityum kullanımı AQP2 ve AQP3 ekspresyonunu azaltarak toplayıcı kanallardan su atılımına yol açar. Lityumla kronik olarak tedavi gören hastaların %20-40'ında nefrojenik DI gelişebilmektedir.

Santral Diabetes İnsipidusun Tedavisi

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

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

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

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

Desmopressin'in parenteral olarak kullanılabilen, 4 µg/ml içeren 2 ml ampul formu da vardır. Cerrahi süreçlerde yada diğer formların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir.

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

Karbamazepin: Antikonvülsan ilaçtır. ADH'a nefrojenik cevabı artırır. Medüller toplayıcı kanallarda AQP-2 ekspresyonunu artırarak idrar volümünü azaltır, idrar osmolalitesini artırır.

Yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

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

ÖZET;

- AVP hormonunun eksikliği ya da renal tubuluslerde AVP'ye cevapsızlık sonucu ortaya çıkar,
- Poliüri (>3,5 litre/24 saat) ve polidipsi görülür,
- İdrar hipotonik olup osmolalitesi <100 mOsm/kg, serum sodyum değeri >140 mEq/L'dir.
- Kesin tanı amacıyla "susuzluk testi" yapılır. Testin amacı, su kısıtlamasına ve kısıtlamayı takiben uygulanan Desmopressin'e cevabı değerlendirmektir.
- Son yıllarda kullanıma giren Copeptin, ticari kiti temin edilebilirse, ayırıcı tanıda büyük kolaylık sağlayacak gibi görünmektedir.
- Hipofiz MR ile nörohipofize ait parlak sinyalin varlığını değerlendirmek tanıyı desteklemede yol göstericidir.
- Santral Dİ tedavisinde AVP analogu olan Desmopressin (intranazal, tablet, parenteral, melt) kullanılır.

Kaynaklar

1. Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary. In:Sholomo Melmed, Kenneth S.Polonsky, P.Reed Larsen, Henry M.Klonenberg,Williams Textbook of Endocrinology.12th ed.Philadelphia, PA:Elsevier Saunders 2011; 296-304.
2. Frenske W, Allolio B. Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:3426–3437.
3. Yarman Sema.Hipofiz hastalıkları ve Vakaları. Diyabetes insipidus. 2016; 7:65-73.
4. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery.Nat Clin Pract Endocrinol Metab.2007; 3:489-494.
5. Saifan C, NasrR, Mehta S, ve ark. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. Review Article. SRN Nephrology.Volume 2013 (2013), Article ID 797620, 7 pages.
6. Oiso Y, Robertson GL, Noggaard JP, Juul KV.Clinical review:Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus.J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3958-3967.
7. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, ve ark.Hormonal replacement in hypopituitarism in adult.An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:3888-3921
8. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin dependent disorders of fluid homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12:168-176.
9. Robertson GL.Diabetes insipidus:Differential diagnosis and management.Best Pract Clin Endocrinol Metab 2016; 30:205-218.



UYGUNSUZ ADH SENDROMU

Uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) sendromu, ADH sekresyonunun uyarıcıları olan plazma osmolalitesinde artış ya da hipovolemi durumlarının olmamasına rağmen ADH sekresyonunun artması olup ilk kez 1957'de tanımlanmıştır. Ödemi olmayan övolemik hastada hiponatremi, artmış idrar osmolalitesi, artmış idrar sodyum atılımı ve azalmış plazma osmolalitesi ile karakterizedir. Hipotiroidi, adrenal ve renal yetersizlik, diüretik kullanımı, yetersiz tuz alımı öyküsü yoktur. Plazma osmolalitesindeki düşmeye rağmen ADH sekresyonu inhibe olmaz. Suyun ekskresyonu bozulmuştur. Artan su volümüne rağmen interstisyel alanda sıvı retansiyonu olmaz, bu nedenle de ödem veya hipertansiyon görülmez. Uygunsuz ADH sendromuna yol açan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Uygunsuz ADH sendromuna neden olan durumlar

- **İlaçlar** (Tablo 2)
- **Santral sinir sistemi hastalıkları;**kafa travması, hidrosefali, subdural hematoma, subaraknoidal kanama, serebrovasküler olay, hipoksik iskemik ensefalopati, perinatal hipoksi, tümörler, infeksiyonlar, kavernoöz sinüs trombozu, multipl skleroz, Guillan-Barre sendromu, Shy-Drager sendromu, deliryum tremens, akut intermitant porfiri, akut psikoz, epilepsi, ensefalitler, şizofreni, ventriküloatriyal şant obstruksiyonu, Wernicke ensefalopatisi.
- **Maligniteler;** Küçük hücreli akciğer kanseri ve mezotelyoma, ayrıca pankreas, duodenum, baş-boyun, mide-barsak, pankreas, genitouriner, endometrium, timoma, lenfoma, Ewing sarkom, olfaktor nöroblastom
- **Tümör dışı akciğer hastalıkları;**İnfeksiyonlar, pnömoniler, abseler, tüberküloz, sarkoidoz, aspergilus, astma, kistik fibroz, ateletazi, akut solunum yetersizliği, pnömotoraks, pozitif basınçlı ventilasyon,
- **Cerrahi;** Abdominal ve torakal cerrahi (muhtemelen ağrı kaynaklı)
- **İyatrojenik;** vazopressin, desmopressin, oksitosin kullanımı (V2 reseptör aktivitesini artırarak)
- **Hereditör sendromlar;** bilinen iki sendrom vardır. Biri su absorpsiyonundan sorumlu renal V2 reseptör geninde aktive edici mutasyon sonucu oluşan 'nefrojenik sendrom', diğeri santral osmolalite duyarlılığını ayarlayan 'transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4)' geninde mutasyon sonucu oluşan 'hipotalamik sendrom' (Reseptör duyarlılığı azalır, hiposmolaliteyi algılayamaz ve ADH sekresyonu devam eder.)
- **İnfeksiyonlar;** HIV, diğer
- **Diğer;** genel anestezi, bulantı, ağrı, stres (ADH sekresyonunu uyarırlar ya da böbrek toplayıcı kanallarında ADH'ı cevabı artırır), dev hücreli arterit, idiopatik.

Tablo 2. Uygunsuz ADH sendromuna neden olan ilaçlar

AVP sekresyonunu artıran ilaçlar: Asetilkolin, antineoplastikler (Adenine arabinosid, siklofosamid, ifosamid, vinblastin, vinkristin), barbitüratlar, bromokriptin, karbakol, klorpropamid, klofibrat, siklopropan, dibenzazepinler (karbamazepin, okskarbazepin, halotan, haloperidol, histamin, isoproterenol, lorcaïnide, opioidler (morfin), nikotin (tütün içmek), nitroz oksit, fenotiyazinler (tiyridazin), tiyopental, monoamin oksidaz inhibitörleri (tranilspromin), trisiklik antidepresanlar (amitriptyline, desipramine)

AVP'nin etkisini güçlendirenler: Klofibrat, griseofulvin, hipoglisemik ilaçlar (metformin, tolbutamide), oksitosin (yüksek dozda), prostaglandin sentez inhibitörleri (renal PGE₂ sentezini inhibe ederler; indometazin, asetil salisilik asit, non-steroid antiinflatuarlar), teofilin, triiodotironin, vazopressin analogları (AVP, DDAVP)

Bilinmeyen mekanizmalarla etkili olan ilaçlar: Antineoplastik ilaçlar (cisplatin, melfalan, metotreksat, imatinib), siprofloksasin, klomipramin, ecstasy, fenoksibenzamin, anti epileptikler (sodyum valproat, lamotrijin, levetracitam, gabapentin) SSRI (sertralın, fluoksetin, paroksetin; (özellikle >65 yaş kişilerde), tiyotiksen.

Hiponatremi serum sodyum düzeyinin <135 mEq/L olmasıdır ki klinik pratikte en sık rastlanan elektrolit bozukluğudur. Yatan hastaların yaklaşık %20'sinde hiponatremi gelişir. Uygunuz ADH sendromu hiponatreminin sık bir sebebi olup kronik hiponatremili vakaların yaklaşık %15-20'sini oluşturur.

Patofizyoloji

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

Semptomlar

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

Serum sodyum değerine göre hiponatreminin gruplandırılması

131 – 134 mEq/L	: Hafif düzeyli
126 – 130 mEq/L	: Orta düzeyli
<125 mEq/L	: Ciddi hiponatremi

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

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

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

Hiponatreminin akut ya da kronik gelişmiş olması önemlidir. Organizmanın plazma-beyin osmolalite farkını ayarlaması 24-48 saat sürer. Bu nedenle akut ve kronik hiponatremi tanımlamasında 48 saat eşiği kullanılır. Hiponatremi gelişme süresi < 48 saat ise akut, ≥ 48 saat ise kronik hiponatremidir. Hiponatremi hızlı geliştiğinde (48 saatten daha kısa sürede) beyin hücreleri hiposmolar ortama adapte olamayacağı için tahrip olabilirler, beyin ödemi, intrakraniyal basınçta

artış gibi ciddi bulgular ortaya çıkar. Uzun sürede geliştiğinde ise kompensatuar mekanizmalar devreye girer. Ayrıca beyin, hücrelerinin içindeki ozmotik aktif partiküllerin (çoğunlukla potasyum ve organik tuzlar) sayısını azaltır. Böylece beyin volümünü restore eder, bu hastalarda klinik bulgular daha silik olabilir.

Uygunsuz ADH sendromlu hasta övolemitir. Ancak kalp yetersizliği ya da siroz gibi durumlarda hem renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin hem de AVP sekresyonunun aktive olabileceği, bu nedenle hastanın hipervolemik ve bazen de hipovolemik olabileceği, hem sodyum hem de su retansiyonu gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu durumda eğer AVP uyarısı ön planda ise hiponatremi gözlenecektir.

Tanı

Tanıda ilk aşama, hiponatreminin gerçek hiponatremi olduğunu belirlemektir. Serum sodyumunu değerlendirirken özellikle tiyazidler olmak üzere diüretikler kesilmeli, günlük NaCl alımı 5-6 gramı aşmamalıdır. Hiperlipidemi, ve hiperproteineminin psödohiponatremiye neden oldukları akılda tutulmalıdır. Normalde plazma volümününün %7'sini yağlar ve proteinler oluşturur. Hiperlipidemi ve hiperproteinemide plazma solüt miktarı belirgin bir şekilde değişmeyip su oranı değiştiğinden gerçekte sodyum düzeyi ve osmolalite normaldir. Hiperglisemi ise solüt artışı nedeniyle hiperozmolaliteye bağlı hücre içinden ekstrasellüler mesafeye su kaymaları sonucu dilüsyonel hiponatremiye neden olur. Plazma glikoz düzeyindeki her 100 mg/dl artış serum sodyum konsantrasyonunu 2.4 mEq/L azaltır. Hiperglisemi varlığında “düzeltilmiş sodyum değeri” aşağıdaki formüle göre hesaplanır ⁽¹¹⁾.

$$\text{Düzeltilmiş Na} = \text{Ölçülen Na (mEq/l)} + 2.4 \times [\text{Glukoz (mg/dl)} - 100 \text{ (mg/dl)}] / 100 \text{ (mg/dl)}$$

Bu formüle göre standart serum glukoz konsantrasyonu (100 mg/dl) üzerindeki her 100 mg/dl'lik glukoz artışı için ölçülen serum sodyumuna 2.4 ilave edilir.

Diğer önemli husus ise kullanılan sodyumun ölçüm yöntemidir. Bunlardan “Flame fotometrik” ölçüm serum sodyum değerini düşük verebildiği için “İon-selektif elektrodlar” yöntemi kullanılmalıdır.

Uyumsuz ADH sendromunun tanısı (Bartter ve Schwartz kriterlerine göre)

Mutlak kriterler:

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

Destekleyici kriterler:

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

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

Ayırıcı tanı

- Serebral tuz kaybı
- Hipotiroidi
- Adrenal yetersizlik
- Hipopituitarizm
- Psikojenik polidipsi
- Walderstorm's hipergammaglobulinemi

Tedavi

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

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

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

Tedavide genel prensipler:

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

Tedavi yöntemleri**1. İndirekt etkili olanlar:**

- Sıvı kısıtlanması: Günlük su alım miktarı (oral, parenteral, metabolik üretim) günlük atılan su (idrar, gaita, solunum) miktarının altında olmalıdır. Bu amaçla oral alımının 500-800 ml azaltılması yeterli olabilir. Bu hastalara 500-1000 ml/24 saat sıvı verilebilir.
- Altta yatan patolojinin düzeltilmesi
- Hipertonik salin; verilecek sodyum renal yolla atılacağından etkisi geçici de olsa gereğinde %3 salin (513 mEq/L sodyum içerir) uygulanır (Tablo 3). Sodyum açığı aşağıdaki formülle hesaplanabilir;
Sodyum açığı=[Hedeflenen Na(mEq/L)-hastanın Na değeri (mEq/L)] x Total vücut suyu*
(*kadında; vücut ağırlığı x 0.5, erkekte; vücut ağırlığı x 0.6)
- Loop diüretikler: Furosemid 10-40 mg/saat olarak oral ya da iv verilebilir.
- Medikal üre: 10-49,0 g/gün oral alımı osmotik diürezle su atılımını sağlar. Ülkemizde bulunmamaktadır.
- Democlycline (600-1200 mg/gün) ve lityum(600-900 mg/gün) sık olarak kullanılmamaktadır.
- Hemodiyaliz: Hiponatremiye eşlik eden ciddi hipervolemi kardiyak risk oluşturduğunda uygulanabilir.

Tablo 3. Uygunsuz ADH sendromunda hiponatreminin %3 NaCl ile tedavisi**Ciddi / Ağır hiponatremide akut veya kronik olmasına bakılmaksızın ilk 1 saatte;**

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

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

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

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

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

2. Doğrudan etkili olanlar:

Vaptan'lar (Renal vazopressin-2 antagonisti): ADH'nun V2 reseptöre bağlanmasını inhibe ederek elektrolit atılımını etkilemeden serbest su atılımını artırır. Bunlar arasında Conivaptan (parenteral, V-1 reseptör antagonist etkisi de var) ve Tolvaptan'ın (oral) erişkin uygunsuz ADH sendromu tedavisinde kullanımları Avrupa ve Kuzey Amerika'da onaylanmıştır. Bu ilaçlar Hiponatremiyi düzeltmede etkin olan bu ilaçların yan etkileri azdır ancak pahalıdırlar.

Prognoz

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

Kaynaklar

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, ve ark. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-G47.
2. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *1967* 42(5):790–806
3. Cooke CR, Turin MD, Walker WG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): pathophysiologic mechanisms in solute and volume regulation. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:240-251.
4. Naeini RS, Witty MF, Seguela P, Bourque CW. An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction. *Nat Neurosci* 2006; 9:93-98.
5. Ellison, David H., Berl, Tomas."The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis". *N Engl J Med* 2007; 356 : 2064–2072.
6. Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med* 2006; 119 S21–S29.
7. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, ve ark. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med.* 2016 129:537.e9-537.e23. doi: 10.1016
8. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, ve ark. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol Suppl.* 2011;164:725–732
9. Peter Gross Clinical management of SIADH *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3: 61–73.
10. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism.* 2016;30:175-187.
11. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399–403.
12. Verbalis JG1, Goldsmith SR, Greenberg A, ve ark. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013; 26:S1-42.
13. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012; 2:77-83.
14. Gargani L1, Schmidt PH, Gheorghiane M. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011; 9:1505-13.

HİPOFİZ HASTALIKLARI VE KEMİK

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

Cushing Sendromu (CS) ve Kemik

Eksojen veya endojen hiperkortizolemi kemik kaybına neden olmaktadır. Endojen hiperkortizolemi de %50–59 oranında osteoporoz bildirilmiştir.

Hiperkortizolemi osteoporozunda patogenezi: Endojen hiperkortizolemi değişik mekanizmalarla osteoporoz ve kırıklara yol açabilmektedir. Kortizolün kemik üzerine en önemli etkileri osteosit, osteoblast ve osteoklast apoptozunu artırmasıdır. Özellikle mekanosensör görevi yapan osteositlerin ölümü ile kemik yoğunluğunda azalma olmadan da kırıklar oluşmaktadır. Patogenezi osteoblast fonksiyonlarında azalma, barsaktan kalsiyum emiliminin azalması, böbreklerden kalsiyum atılımının artması, gonadal steroid sentezinde azalma, kas kitlesi ve gücünün azalması, büyüme hormonu salgı ve etkisinin azalması da rol oynamaktadır. Bu etkiler dışında BMP-2 (Bone morphogenetic protein 2) azalması ve PPAR γ -2 (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2) artışı ile kemik iliğinin stromal hücreleri adipositlere farklılaşmakta, Wnt/ β -katenin yolunda inhibisyon oluşmaktadır. Kortikosteroidler RANKL artışı yaparlar, ama osteoprotegerin ile ilgili bulgular çelişkilidir. Cushing hastalığı (CH) olan kişilerin aynı kortizol seviyelerine farklı duyarlılık göstermesi ise bireylerdeki HSD11B1 gen polimorfizmleri ile açıklanmaktadır. Patogenezi yer alan tüm bu mekanizmalar sonucunda CH'nda vertebra, kalça, kaburga, pelvis kırılmalığında 5 kat artış görülmektedir.

Cushing hastalığında osteoporoz kliniği ve laboratuvar: Bazen CH'nın ilk belirtisi kırıklar olabilir. Cushing hastalığında kırık oranı %30–50 civarındadır. Bu nedenle özellikle genç bir insanda vertebrada osteoporoz ve kırık olması durumunda rutin CS taraması maliyet-etkin bulunmaktadır. Cushing hastalığında osteoporoz sıklığı, ACTH-bağımsız CS'na göre biraz daha düşüktür. Bunun nedeni CH'nda artan DHEA düzeylerinin kemik üzerindeki koruyucu etkisinin olabileceğidir. Kırık risk faktörleri arasında yaş, hastalığın süresi, kemik mineral yoğunluğu (KMY), daha önce olan kırık öyküsü sayılabilir. Cushing sendromunda KMY genellikle osteopenik seviyededir; bir başka deyişle kemik kitlesinde %10–25 düzeyinde bir azalma söz konusudur. Ancak bu hastalarda osteopenik seviyede dahi kırıklar görülmekte ve genellikle vertebrada olmaktadır. Spinal deformite indeksi, trabeküler kemik skoru (TBS) gibi yeni yöntemler DXA'ya göre daha hassas bir şekilde kırık riskini göstermekte, CH'nda mikromimari yapının bozulduğunu ortaya koymaktadır.

Cushing hastalığında muayenede boyun 2 cm'den fazla kısalması ve kifozun olup olmadığına saptanması önemlidir. Hastada osteoporozu yol açabilen diğer ek faktörlerin çeşitli tetkiklerle araştırılması zorunludur. Kemik mineral yoğunluğu DXA ile değerlendirilmeli, laboratuvar tetkikleri olarak ise 25(OH) vitamin D₃, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, parathormon, tiroid ve gonad fonksiyonları, 24 saatlik idrarda kalsiyum tayini yapılmalıdır. Torasik ve lomber vertebra lateral grafisi ya da daha iyisi VFA-DXA ile vertebral fraktür değerlendirilmesi önerilir.

Kemik döngüsü belirteçleri: Hastalığın seyrinde değişiklikler gösterebilmektedir. Cushing hastalığı kemik yapım ve yıkım döngüsünde yavaşlama ile birliktedir. Diğer bir deyimle kemikte yapım-yıkım dengesinin eşleşmemesi, yani devam eden yıkıma karşılık yapım olmaması sebebiyle kaybedilen kemiğin yerine konulamaması söz konusudur.

Osteokalsin, CH'nın kemikler üzerindeki etkisini gösteren en iyi belirteçtir. Bu belirteç hastalığın aktif döneminde baskılanmakta ve hastalık tedavi edildiğinde yükselerek aylarca yüksek düzeyde kalabilmektedir. Diğer kemik döngü parametreleri ile ilgili çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır.

Kortizol arttıkça, kemik rezorpsiyon göstergesi olan β -CTX 'de artmaktadır. Bazı çalışmalarda hiperkortizoleminin tedavisi ile kemiklerde geri kazanımın mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu geri kazanım 10 yıla kadar sürebilmektedir. Endojen CS'na bağlı osteoporoz reversibl oluşu ile, ekzojen hiperkortizoleminin neden olduğu osteoporozdan farklıdır. Bununla beraber, CH'nın tedavisini takiben kemikler her zaman eski haline dönmemektedir. Hatta hastalık iyileştikten sonra bile kırık riski yüksektir. Özellikle postoperatif dönemde kortikosteroid replasman dozunun gereksiz yüksekliği ve replasman süresinin uzunluğu, kemiğin iyileşmesini geciktirmektedir. Cushing hastalığı veya ektopik ACTH sendromunda hastalığın sonlandırılıp, hastanın şifaya kavuşması her zaman istenildiği kadar çabuk gerçekleşmemekte, ardı ardına değişik tedavi şekilleri gerekmektedir. Bu durumda hastanın kemikleri çok daha uzun süre kortizole maruz kalmaktadır.

Tedavi

Hiperkortizolizme bağlı kırıkların genellikle ilk yılda ortaya çıkması, hastalığın bir an önce tedavi edilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bir yandan CH'na çözüm aranırken, bir yandan da kemiklerle ilgili önlemler alınmalıdır. En azından düzeltilebilir faktörlerden olan negatif kalsiyum dengesinin ve varsa D hipovitaminozunun tedavisi önem kazanmaktadır. Beslenme, egzersiz ve rehabilitasyon osteoporoz tedavisinin vazgeçilmez unsurları olup sigara ve alkol gibi zararlı alışkanlıklar terkedilmelidir. Hastaların en kısa zamanda mobilize hale getirilmeleri kaybedilen kas kitlesinin yerine konulmasında önemlidir. CS'unda hipogonadizm hemen her zaman görülmektedir. Seks steroidleri, hiperkortizolizmin kemikler üzerindeki olumsuz etkilerini önleyebilir. Ancak seks steroidlerinin kırık önleyici etkileri üzerine randomize çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca CH olan kadınlara östrojen verilmesi zaten tromboza eğilimli olan bu hastalarda komplikasyonlara yol açabilir. Hiperkortizolizme bağlı meydana gelen fonksiyonel büyüme hormonu (GH) yetersizliğinin de osteoporozda katkıda bulunabilme olasılığı teorik olarak büyüme hormonu tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak hiperkortizolemi ile birlikte GH'nu tedavisinin karaciğer ve periferik dokularda insülin direnci yaratabilmesi potansiyel göz önüne alınmalıdır. Hiperkortizolizmin düzeltilemediği vakalarda osteoporoz ilaçlarının kullanılması gerekir. Ancak hangi hastalarda nasıl bir tedavi verilmesi gerekliliği tartışmalıdır. Ekzojen CS'nun aksine endojen hiperkortizolizmde, başvuru rehberleri yoktur. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Uluslararası Osteoporoz Derneği (IOF) endojen hiperkortizolizmde FRAX'ın glukokortikoid dozlarına göre modifiye edilmiş şeklinin kullanılmasını önermektedirler. Bununla birlikte, ekzojen glukokortikoidin hangi dozunun CH'ndaki endojen glukokortikoid miktarına denk geldiğini söylemek güçtür. Her iki cinste 50 yaş üzerinde 10 yılda vertebra kırığı riski %20 nin üzerinde olduğundan bu hastaların veya 70 yaş üzeri KMY -1,5 SD den daha düşük ve/veya geçirilmiş kırığı olanlarda ve ektopik CS gibi daha ağır formlarda osteoporoz tedavilerine gerek

vardır. Premenopozal kadınlar ve 50 yaşından küçük erkeklerde kırık yoksa sadece kalsiyum ve D vitamini tedavisi yapılmalıdır. Uzun süredir devam eden spesifik tedavilere yanıtız subklinik CH'nda da osteoporoz tedavisi gereklidir. Çünkü subklinik CH'nda da aşıkır CS'da olduğu gibi kırık riski 3–5 kat artmış bulunmaktadır.

İlaç tedavileri: Cushing hastalığında alendronat'ın yarar sağlayabildiği gösterilmiştir. Ancak Alendronat ve diğer bisfosfonatlar, bu hastalıkta zaten düşük olan kemik döngüsünü ıleri derecede baskılamakta, hasta tedavi edilip hiperkortizolemi düzeltilse bile kemik döngüsü toparlanamamaktadır. Ayrıca alendronat ve klodronat'ın kırık verileri mevcut değildir. Bu sebeple çok kesin indikasyon olmadıkça CH'nın seyri sırasında bisfosfonatlardan kaçınılması, en kısa sürede CH'nın kesin ve kalıcı tedavisinin yapılması gerekmektedir. Denosumab kemikte daha kısa süreli kaldığı için CH'nın aktif olduğu dönemde kullanılıp, hastalık remisyona girdikten sonra kesilirse kemik döngüsünü aşırı baskılamayacaktır. Gerçekten de denosumab ile ilgili çalışmalar ilacın glukokortikoid osteoporozunda yararlı olduğunu göstermektedir. Cushing hastalığında asıl sorun kemik yapımında azalma olduğuna göre teorik olarak en iyi tedavi teriparatid olmalıdır. Fakat bu konuda hâlâ yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır.

Sella Tümörleri ve Kemik

Sella tümörleri aşırı hormon sekrete etmeseler dahi bası sebebiyle hipofizer hormon eksikliklerine yol açarlar. Bu eksiklikler KMY'nu olumsuz yönde etkiler.

Kraniyofarenjiyom ve Kemik

Kraniyofarenjiyomalı çocukların KMY'da Z-skorlarının düşük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde premenopozal kraniyofarenjiyomalı kadınların KMY'ları azalmıştır. Bu hastaların çoğunda hipogonadizm mevcuttur ve seks hormon replasmanı kemik kaybını önlemektedir.

Prolaktinoma ve Kemik

Osteoblastlarda prolaktin (PRL) reseptörleri vardır. PRL, osteoblast proliferasyonu üzerine inhibitör etki göstermekte, kemik yapımı ve mineralizasyonu üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Diğer yandan PRL, osteoklastik aktiviteyi uyarmaktadır. Prolaktinomalı hastalarda kemik yapım-yıkım döngüsü, osteoklastik aktivite lehine artmıştır. Prolaktin ayrıca RANKL ve osteoprotegerin artışına sebep olmaktadır. Sonuç olarak lomber vertebrada belirgin kemik kaybı görülmektedir. Prolaktinomalı hastalarda vertebra ve vertebra dışında kırıklar görülebilir. Vertebra fraktürleri, hastalık süresi, hastanın yaşı, serum PRL düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Kemik mineral yoğunluğu kırık geçirenlerde daha düşük bulunmuştur. Prolaktinomalı hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksektir. Bilindiği üzere yüksek VKİ osteoporozdan koruyucu bir faktördür. Prolaktinomalı hastalarda yüksek VKİ'ne rağmen kemik kaybı olması dikkat çekicidir. Postmenopozal prolaktinomalı kadınlarda vertebral kırık riskinin artışı, hiperprolaktinemisinin gonad fonksiyonlarından bağımsız olarak kemikleri etkilediğini düşündürmektedir. Benzer şekilde prolaktinomalı erkeklerde vertebra kırık riski artmaktadır ve testosteron seviyeleri ile kırık riski arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Kesitsel çalışmalar tedavi ile kırık riskinin azalabileceğini gösterse de özellikle hiperprolaktinemisi uzun süre devam eden erkek hastalarda medikal tedaviden bağımsız olarak kırık riski yüksektir.

Postmenopozal kadınlarda prolaktinomaya rastlanma oranı daha az olmakla beraber bu tümörler agresif olmaya meyillidir ve dopamin agonistlerine daha dirençlidir. Pre- ya da postmenopozal prolaktinomalı kadınların dopamin agonistleri ile tedavi edilmesi ile KMY'nda düzelme ve vertebra fraktürlerinde azalma sağlamaktadır. Buna rağmen, tedavi edilen prolaktinomalı kadınların hepsinde KMY düzelmeyebilir. Amenoreik olan mikroprolaktinomalı premenopozal kadınlarda dopamin agonistleri verilemiyorsa, hormon replasman tedavisi verilebilir. Prolaktinomalı hastalarda tedavi sonrası kırık riskini değerlendiren prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Sonuç olarak menopoza giren kadınlarda dopamin agonistlerinin kesilmesine karar vermeden önce kemiklerle ilgili bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Erkeklerde ve premenopozal kadınlarda hipogonadizmin bir an önce düzeltilmesi en önemli prensiptir. Bunun yanı sıra CH'nda anlatıldığı gibi genel osteoporoz önlemlerine dikkat etmek gerekir. Sigara, aşırı alkol ve kafein tüketiminin azaltılması, egzersiz programlarına ağırlık verilmesi, düşmelerden kaçınılması gereklidir. Hiperprolaktineminin sebep olduğu osteoporozda spesifik bir tedavi önerilmemekte, genel osteoporozda ne yapılıyorsa aynı tedavilerin uygulanması gerekmektedir. FRAX çözümlemesi hangi hastaların osteoporoz tedavisine ihtiyaç duyduğunu gösterecektir.

Büyüme Hormonu Salgılayan Adenom ve Kemik

Büyüme hormonu osteoblast hücre serisinin proliferasyonunu, mezenkimal prekürsörlerin yağ doku yerine osteoblastlara dönüşümünü sağlar. GH direkt veya IGF-1 üzerinden indirekt yollarla osteoblastların fonksiyonlarını artırır. GH bir yandan osteokalsin karboksilasyonunu uyarır, diğer yandan da RANKL ve osteoprotegerin yapımını stimüle eder. GH ve IGF-1, 1-alfa hidrokksilaz enzimini uyararak böbrekte 1,25 dihidroksikolekalsiferol sentezini artırmaktadır. Bunun sonucunda barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi, böbrek tubuluslarından fosfor emilimi uyarılır ki bu nedenlerle akromegalik hastalarda hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri görülür. Büyüme hormonu fazlalığı kemiğin yeniden yapılanmasını uyardığı için aktif akromegalide kemik yapım-yıkım belirteçleri artmıştır. Bununla birlikte KMY, iskelet bölgesine, gonadal fonksiyonlara ve hastalık aktivitesinin durumuna göre değişkenlik gösterir. Akromegalik hastalarda KMY azalması bile vertebra kırık riski artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda radyolojik vertebra kırıkları %39–59 arasında bildirilmiştir. Bu oran genel popülasyondaki %14'lük vertebra fraktür oranından daha yüksektir. Aktif akromegalide hastalığın devam süresi ile ilgili olarak kırık riski artmaktadır. Vertebra kırıkları hastalığın süresi ve IGF-1 düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Kür sağlanan hastalarda bile daha önceden geçirilmiş kırık varsa, hipogonadizm mevcutsa veya takiplerde femur boynu KMY azalıyorsa kırık riski artmaktadır. Bu yüzden hastalar iyileştikten sonra bile özellikle femur DXA çekimleri ile takip edilmelidir. Akromegalide kemik kaybı diyabetes mellitus, aşırı glukokortikoid ve tiroid replasmanı veya sekonder hipogonadizmle ilgili olabilir. Diabetik akromegalilerde vertebral kırıklar %72 vakada görüldüğü halde, diyabetik olmayanlarda kırık oranı %43,6 olarak bildirilmiştir. Diabetik olanlarla olmayanlar arasında KMY farkı saptanmamıştır. Tümör basısına bağlı olarak veya ameliyat sonrası hipogonadizm meydana geldiğinde kadınlarda oranla erkeklerde daha fazla kırık riski ortaya çıkmaktadır. Akromegalinin tedavisi ile genellikle kemik kazanılabilirse de daha önce geçirilmiş kırıklar ve devam eden hipogonadizm, KMY'ndan bağımsız olarak kırık riski oluşturmaktadır.

Akromegalide KMY ölçümü: Sadece DXA ile KMY değerlendirmesi akromegalide yeterli olmamakta, ayrıca vertebranın radyolojik olarak da incelenmesi gerekmektedir. Çünkü akromegalide omurgada görülen dejeneratif değişiklikler ve osteofitler, yanlış olarak KMY'nun yüksek görünmesine

sebeptir. Buna karşılık yüksek rezolüsyonlu periferik kantitatif tomografi (HR-pQCT) ve kantitatif tomografi (QCT) ile kemik yoğunluk ölçümleri trabeküler kemikte mikromimarinin bozulduğunu göstermekte, kırık riskinin daha doğru olarak kestirilmesini sağlamaktadır.

Akromegalik kemik hastalığında yapılması gerekli tetkikler: Serumda kalsiyum, fosfor, alkalen fosfat, 25 (OH)D₃, 1,25 (OH)2D₃ (kalsitriol), parathormon, gonad ve tiroid fonksiyonları, vertebra grafileri veya DXA ile vertebral kırık değerlendirilmesi (VFA), 24 saatlik idrarda kalsiyum.

Akromegalide kemik belirteçleri: Akromegali yüksek kemik döngüsü ile karakterizedir. Yapım ve yıkım hızlanmıştır. Osteokalsin ve kemik kökenli alkali fosfat gibi yapım belirteçlerinin yanı sıra üriner N-terminal telopeptidler (NTX), C-terminal telopeptidler (CTX), üriner hidrokspirolin gibi yıkım belirteçleri artmıştır. Cerrahi olarak adenom çıkarıldıktan sonra veya GH-reseptör blokerleri ile tedaviyi takiben kemik döngüsü yavaşlamaktadır. KMY değişikliği olmaksızın akromegali hastalarının üçte birinde radyolojik vertebra fraktürleri olur. Akromegalide hayat kalitesinin kötüleşmesinde kemik kırıklarının da katkısı vardır. Akromegali dışında genel popülasyonda osteoporozla bağlı vertebra kırıkları, sebebi ne olursa olsun, her iki cinste mortaliteyi 4,4 kat artırmaktadır. Bu durumda özellikle aktif akromegalide artmış mortaliteye, kemik kırıklarının da katkısının olabileceği düşünülebilir. Akromegalinin tedavisi ile kemikte bir iyileşme görülse de, hipogonadizmi devam eden bireylerde veya daha önce kırık geçirmiş olanlarda fraktür riski yüksek olarak devam etmektedir.

Tedavi; Akromegalide görülen kemik hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Aktif akromegalinin en kısa sürede tedavisi ile kemiklerin de iyileşmesi umut edilir. Hipogonadizmin ve diyabetin kontrol altında tutulması, replasman dozlarının fizyolojik değerlerin üstüne çıkmaması kemikleri koruyacaktır. Çeşitli çalışmalarda akromegalide D vitamini eksikliğinin %35–63 gibi sıklıkla bildirildiği dikkate alınır, hastaların D vitamini eksikliği bakımından değerlendirilerek tedavi edilmelerinin önemi ortaya çıkar.

Hipopituitarizm ve Kemik

İzole GH eksikliği ve multipl hipofiz hormon yetersizlikleri, düşük kemik kitlesine yol açmaktadır. Erişkinde GH eksikliğine en sık yol açan neden hipofiz adenomlarıdır. Bunu takiben en sık GH eksikliği yapan nedenler; kraniyofarenjiyom, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanamalarıdır. Diğer sebepler daha nadirdir. Çocukluk ve adolesans çağlarında GH doruk kemik kitlesinin kazanılmasında ve boy uzamasında önemlidir. GH yetersizliği olan hastalarda kemik yapım-yıkım döngüsü yavaşlamakta, KMY azalmaktadır. Kemik kütle kaybı hastalığın başlangıç yaşı ve hastalığın süresi ile bağlantılıdır. Çocukluk çağında başlayan GH eksikliğinde vertebra KMY düşüktür. Bunun sebebi henüz doruk kemik kitlesine ulaşmadan hastalığın başlamış olması ve hastalık süresinin uzunluğu olabilir. Çocukluk çağı kanserlerini atlatıp yaşayanlarda osteoporoz önemli bir sorundur.

“Erişkin yaş başlangıçlı” GH eksikliğinde ise osteoporoz erkeklerden çok, kadınlarda görülmektedir. Bunun sebebi kadınlarda hipogonadizmin yetersiz tedavi edilmesi olabilir. Erişkin yaşta başlayan GH eksikliğinde KMY normal de bulunabilir. Buna rağmen GH eksikliği olan erişkinlerin yarısında KMY’den bağımsız olarak vertebra kırıkları görülür. GH tedavisinde ortalama 4,6 yıl gecikme, erken tedaviye başlayanlara oranla kırık riskinde artışla sonlanmaktadır. En büyük veri kaynağı

durumundaki KIMS'de 264 hasta değerlendirilmiş, GH eksikliği olanlarda kontrol grubuna göre kırık riskinin 2,7 kat arttığı gösterilmiştir. Kemik kaybının başlıca belirleyicileri hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, beden kitle indeksi, gonadal durum ve GH yetersizliğinin şiddetidir. Belki hipotiroidi ve hipoadrenalizm de osteopeniye katkıda bulunmaktadır ama bunun mekanizması açık değildir. GH eksikliği ve hipopitüitarizmin kırık riskini artırdığına dair birçok çalışma vardır.

Büyüme hormonu eksikliğinde GH tedavisinin kemikler üzerine etkisi: GH tedavisinde bifazik etki görülmektedir. İlk 6–12 ayda kemik rezorpsiyonu hızlanmakta, tedaviye daha uzun devam edildiğinde anabolik etki daha ön plana çıkmaktadır. Bunun yanı sıra rekombinan GH (rGH) kas performansını artırarak kırık riskinin azalmasında rol oynamaktadır. Ekzojen GH tedavisi femur ve vertebrada KMY artışı sağlamaktadır. Hatta randomize kontrollü bir çalışmada bu artışların 15 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir. Ama bu çalışmanın kırık verileri mevcut değildir. GH tedavisinin özellikle erişkin başlangıçlı GH eksikliğinde ve erkeklerde kırık riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Hipopitüitarizmli hastalarda hormon replasmanlarının gereğinden yüksek dozlarda yapılması osteoporozu yol açabilir. Hormon replasman tedavilerinin yeterliliğini gösterecek objektif kriterlerin eksik olması doz aşımalarının gerçek sebebi olabilir. Hipopitüitarizmde kemik kaybının başlıca sebebi GH eksikliği olduğu için ekzojen GH tedavisi yararlı olabilir.

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

Kaynaklar

1. Randazzo ME, Grossrubatscher E, Ciaramella PD, ve ark. Spontaneous recovery of bone mass after cure of endogenous hypercortisolism. *Pituitary* 2012;15:193–201.
2. Shimon I. Screening for Cushing's syndrome: Is it worthwhile? *Pituitary* 2015;18:201–205.
3. Warriner AH, Saag KG. Glucocorticoid related bone changes from endogenous or exogenous glucocorticoids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:510–516.
4. Mancini T, Doga M, Mazziozzi G, ve ark. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004;4:249–252.
5. Minetto M, Reimondo G, Osella G, ve ark. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteopor Int* 2004;15:855–861.
6. Toth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2013;79:1–11.
7. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, ve ark. Restoration of coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long term study. *Eur J Endocrinol* 2006;154:109–118.
8. Scillitani A, Mazziozzi C, Di Somma C., ve ark. Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: when and how? *Osteopor Int* 2014;25:441–446.
9. Mancini T, Porcelli T, Giustina A, ve ark. Treatment of Cushing's disease: overview and recent findings. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:505–516.
10. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, ve ark. Joint IOF-ECST GIO guidelines working group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteopor Int* 2012;23:2257–2276.
11. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, ve ark. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 62:1515–1526.
12. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, ve ark. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:655–662.
13. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, ve ark. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest* 2008;31:267–276.

14. Dore RK, Cohen SB, Lane EB, ve ark. DENOSUMAB RA Study Group. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *An Rheum Dis* 69:872–875.
15. Okinaga H, Matsumo A, Okazaki R. High risk of osteopenia and bone dearrangement in postsurgical patients with craniopharyngiomas, pituitary adenomas and other parasellar lesions. *Endocr J* 2005;52:751–756.
16. Mazziotti G, Chiavistelli S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:171–180.
17. Naliato EC, Violante AH, Caldas D., ve ark. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* 2008;11:21–28.
18. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, ve ark. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2011;14:299–306.
19. Zhao Y, Gan X, Luo P, ve ark. The risk of osteopenia in premenopausal women with various sellar tumors. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:945–448.
20. Iacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women. *Endocrine* 2015;48:76–78.
21. Mazziotti G, Porcelli T, Mormando M ve ark. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine* 2011;39:288–293.
22. Di Somma C., Colao A, Di Sarno A., ve ark. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:807–813.
23. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015;173:131R151.
24. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29:535–569.
25. Madeira M, Neto LV, Torres CH, ve ark. Vertebral fracture assessment in acromegaly. *J Clin Denstom* 2013;16:238–243.
26. Anthony JR, Ioachimescu AG. Acromegaly and bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:476–482.
27. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, ve ark. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011;164:475–483.
28. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, ve ark. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly. A prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4808–4815.
29. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, ve ark. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4):475–483.
30. Jalava T, Sama S, Pylkkanen I, ve ark. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003;18:1254–1260.
31. Doga M, Bonadonna S, Gola M, ve ark. Growth hormone deficiency in the adult and bone. *Pituitary* 2006;9 305–311.
32. Höglér W, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency, bone density, structures and fractures.: scrutinizing the evidence. *Clin Endocrinol* 2010;72:281–289.
33. Stocholm K, Laursen T, Green A, ve ark. Morbidity and GH deficiency: a nation-wide study. *Eur J Endocrinol* 2008;158:447–557.
34. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, ve ark. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2006;21:520–528.
35. Mo D, Fleseriu M, Qi R, ve ark. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(5):331–338.
36. Wuster, C., Abs, R., Bengtsson, B. A. ve ark. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001;16:398–405.
37. Bolanowski M, Halupczok J, Przybyłowska AJ. Pituitary disorders and osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2015;11:1–7.
38. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:852–860.
39. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:852–860.
40. van Bunderen CC, Nadege C, van Varsseveld NC, Erfurth EM, Ket JCF, Drent ML. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clinical Endocrinology* 2014; 81: 1–14



SİSTEMİK HASTALIKLARDA HIPOFİZ

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

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

İnfektif etyolojik ajanlar arasında ise bakteri (*Treponema pallidum*), mantar ve HIV dahil viral enfeksiyonlar bulunmaktadır.

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

SİSTEMİK GRANÜLOMATÖZ ve İNFLAMATUVAR HASTALIKLAR

SARKOİDOZ

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

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

Hipotalamo-hipofizer sarkoidoz genellikle asemptomatiktir. Tesadüfen saptanan ve nedeni açıklanamayan anormal hormon düzeyleri sonrası yapılan dinamik endokrin testlerle ya da hipotalamus ve/veya hipofiz infiltrasyonuna sekonder endokrin fonksiyon bozukluğuna ait klinik bulgularla keşfedilir. Endokrin bozukluklar olguların %3-32'sinde ortaya çıkar ve en sık (%25-33) görüleni diabetes insipidus'tur (DI). Hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi ve diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ortaya çıkabilir. Yaygın olmayan semptom ve bulgular arasında aşırı yeme, ani ölüm ve vücut ısı ayar bozukluğu da yer alır (Tablo 1).

Tablo 1. Nörosarkoidozda sıklık sırasına göre klinik semptom ve bulgular

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

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

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

Nörosarkoidoz olgularının bir kısmında, BOS'da lizozim ve β_2 mikroglobulin bildirilmiştir. Ancak bunların spesivitesi serum-ACE yüksekliğinden daha düşüktür. Diğer taraftan, BOS'da lenfosit alt tiplerinin tayini (artmış T4-T8 oranı), oligoklonal bantlar ve IgG indeksi NS'un

tanısında ve multipl skleroz gibi diğer hastalıklarla ayırıcı tanısında kullanılmıştır, ancak bunların da spesifitesi düşüktür. Kesin tanı için gerektiğinde sinir sisteminden biyopsi yapılabilir.

Nörosarkoidoz'da tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturmaktadır. Kortikosteroidler etkin bir şekilde yüksek CD4-CD8 (T4-T8) lenfosit oranını baskılar, IL-2 üretimini azaltır ve kollajen sentezini inhibe eder. Tedavi süresi genellikle uzundur ve hasta steroidle bağlı yan etkilere maruz kalır. Kortikosteroid tedavi altında MR bulguları düzelir veya kaybolur; ancak granülatöz lezyon gerilese bile çoğu endokrin bozukluk kalıcıdır. Bu hastalarda hormon replasman tedavisi gerekir. Steroide dirençli veya yanıtı olmayanlarda adjuvan veya alternatif tedavi olarak radyoterapi ve/veya diğer immünoşpresif ajanlar gerekebilir. Bu hastalarda azatioprin, siklosporin, klorokin ve siklofosamid denenebilir. Bu tedavilerin başarı oranları farklılık gösterir.

ÖZET;

Hipotalamus ve hipofiz aksının fonksiyon bozukluğunda özellikle inflamatuvar ve / veya infiltratif bir hastalıktan şüphelenildiğinde NS'un ayırıcı taniya dahil edilmesi hastalığın hızlı ve uygun tedavisi açısından çok önemlidir. İzole sap tutulumu lenfoma, kanser metastazı ve langerhans hücreli histiositozu taklid edebilir. Nörosarkoidozlu hastaların çoğunda tedavi ile endokrin fonksiyonların normale dönmediği bilinmesine rağmen MSS tutulumu bir tedavi indikasyonudur.

Kaynaklar

1. Porter N, Beynon HL, Randeve HS. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis, Review. Q J Med. 2003; 96:553–561.
2. Bihan H, Christozova V, Dumas JL, ve ark. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2007; 86:259-268.
3. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23:639-650.
4. Langrand C, Bihan H, Raverot G, ve ark. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients, Q J Med. 2012; 105:981–995.
5. Gul N, Tanakol R, Yarman S. Three cases with hypogonadism, polyuria and polydipsia as presenting manifestations of Neurosarcoidosis (Poster presentation). 13th Pituitary Congress, June 12-14, San Francisco, CA, USA, 2013.
6. Martin-Grace J, Murialdo G, Tamagno G. Hypothalamic-pituitary alterations in patients with neurosarcoidosis. EMJ Neurol. 2015; 3:51-56.

TÜBERKÜLOZ

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

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

ÖZET;

Hipofiz Tbc'unda klinik tanı zordur. Bu nedenle Tbc gelişme riski yüksek kişilerde veya sistemik Tbc öyküsü bulunanlarda radyolojik olarak bir intraselar kitle (anormal patern artışı) veya sap tutulumu görüldüğünde ve axial T2-FLAIR-ağırlıklı görüntülerde sinyal baskılanması yoksa akla tüberküloz gibi kronik enflamatuvar bir patoloji gelmelidir. Bu tür olgularda cerrahi öncesi anti-Tbc tedavinin denenmesi yararlı olabilir.

Kaynaklar

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

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ (LCH)

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

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

LCH yetişkinlerde daha nadir görülür ve klinik bulguları çocuklardan farklıdır. Yetişkinde Dİ ve deri, akciğer ve kemik tutulumlarının yaygın olmasına karşılık karaciğer, dalak, lenf bezi ve kemik iliği tutulum sıklığı daha azdır. Erişkin multisistem LCH'da ön hipofiz hormon eksikliği (%50) ve Dİ (%21) daha siktir. Diabetes insipidus LCH tanısından önce, aynı anda veya daha sonra ortaya çıkabilir. İzole hipofiz sapı tutulumunun sıklığı bilinmediğinden tüm Dİ olanlarda LCH mutlaka düşünülmelidir. Hipopitüitarizm multipl (%47) ve tek (%12) hormon eksikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Hipotalamo-hipofizer sistem tutulumlarına genellikle patolojik radyolojik bulgular (%87) eşlik eder. Bu görüntüler, sap kalınlaşması (%47), hipofiz infiltrasyonu (%35), kısmi veya tam empty sella (%24), hipotalamusta tutulum (%18) ve sapta atrofidir (%12). Sadece Dİ' u olanlar multisistem tutulum açısından da düzenli ve uzun süreli takip edilmeli ve böylece zamanında diğer hormon replasmanları da yapılmalıdır.

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

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

Multisistemi etkileyen nadir bir non-LCH olan "Erdheim Chester hastalığı"nda da hipofiz tutulumu bildirilmiştir. Hastalığın en yaygın sistemik bulguları kemik lezyonları, bazen Dİ'a yol açan hipofiz sapı infiltrasyonu, akciğer fibrozu, kalp yetmezliği ve ekzoftalmidir.

ÖZET

Hipotalamo-hipofizer bölgede radyolojik olarak yapısal bir lezyonu olan ve DI ile başvuran multisistem LCH'lu yetişkin hastalar hipopituitarizm için yüksek risk altındadır. Generalize hipotalamik tutulum da hastalığın belirgin bir bozukluğudur. Multisistem tutulumlu LCH ve DI'lu olan hastalarda zamanla gelişebilecek ön hipofiz yetmezliğinin belirlenmesi ve uygun hormon replasmanının sağlanması için mutlaka düzenli ve uzun süreli endokrin takipler gerekmektedir. Ayrıca LCH ve maligniteler (akut lenfoblastik lösemi ve lenfoma, solid tümörler, alkilleici ajanlar/radyoterapiyi takiben miyeloid lösemi) arasında bir ilişki bildirildiğinden takip ve kontrollerde bu durumun dikkate alınması önerilmektedir.

Kaynaklar

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

WEGENER GRANÜLOMATOZU (Granulomatosis with polyangiitis; GPA)

Etiyolojisi bilinmeyen ve nekrotizan küçük damar vaskülitisi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte sıklıkla anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile birlikte. Klasik olarak üst solunum yolu, akciğer, böbrek, kulak, burun ve boğaz tutulumlarıyla tanımlanır. Bununla birlikte multisistemik bir hastalık olması nedeniyle herhangi bir doku veya organ da hastalıktan etkilenebilir. Mukokutanöz bölgeler, eklem ve gözün de sık tutulduğu bildirilmiştir.

Hastalıkta ilk defa hipofiz tutulumu (1953) santral diabetes insipidus (Dİ) olarak ortaya çıkmıştır. Hipofiz tutulum sıklığı %8'dir ve kadınlarda daha sıktır. Hastalık sistemik olmadan endokrin klinik semptomlar ile ortaya çıkabilir ya da hastalığın sistemik bulguları nedeniyle endokrin bulgular genellikle bir süre gizli kalabilir. Hipofiz hastalığı çoğunlukla GPA tanısından birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkar ve literatürdeki vakaların çoğunda parsiyel ön hipofiz tutulumu ile birlikte santral Dİ bulunmaktadır. Literatürde sadece ön veya arka hipofiz tutulumları da mevcuttur.

Sekiz hastadan oluşan bir seride santral hipogonadizm ve Dİ en sık bildirilen endokrin bozukluklardır. Bu çalışmada, tedavi ile sistemik hastalık gerileyip, radyolojik bulgular kaybolursa da hipopituitarizmin devam edebildiği bildirilmiştir.

Hastalığa bağlı izole hipofiz tutulumu nadirdir ve vakaların %96'sında genellikle hipofiz tutulumu diğer organ (%73 akciğerler, %67 böbrek ve %39 üst solunum sistemi) tutulumları ile birlikte. Hipotalamo-hipofizer bölge görüntülemelerindeki patoloji (%90) genellikle hipofiz büyüme, sapta kalınlaşma ve nörohipofizin hiperintens sinyalini kaybeder. Tek başına hipofiz radyolojisi ile kesin tanı konulamaz, bu bulgular klinik ve endokrinolojik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olabilir.

GPA'da kesin tanı, histolojik olarak alınan biyopsi örneğinde, klinik bulgularla uyumlu fibrinoid dejenerasyonlu granülom ve nekrotizan vaskülitin görülmesi ile konur. Hastaların %85'inde sitoplazmik-ANCA pozitifdir.

Tedavide immunosupresif ilaçla (siklofosfamid) sistemik hastalık iyileşmesine rağmen hormonal eksiklikler %17 oranında düzelmektedir. Geri dönüşümsüz hasara neden olmak için tanıya geç kalınmamalı ve bir an önce tedaviye başlanmalıdır. Erken tanı ve tedavi ile hipofiz nekrozu ve geri dönüşümsüz hasar önlenir. Kalıcı endokrin bozukluk muhtemelen irreversibl vaskülitte bağlıdır ve replasman tedavisi gerektirir. Hipofiz tutulumlu GPA'lı hastaların uzun dönemde prognozu bilinmemektedir.

ÖZET;

Santral Dİ ve hipopituitarizmlili hastalarda hipofiz bozukluğuna yol açan sık nedenler dışlanıp vaskülitte şüphe edildiğinde GPA mutlaka hatırlanmalıdır. Endokrin bulgular hastalığın sistemik belirtileri tarafından kolaylıkla gizlenebilir. Diğer taraftan sadece hipofiz tutulumu olanlarda da mutlaka sistemik tarama yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, ve ark. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 15;116:488-498.
2. Nishio M, Uetani K, Suruda T, Kobayashi H, Funasako M, Ohata M. A case of Wegener's granulomatosis complicated by hypopituitarism. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30:981-985.
3. Vittaz L, Ramanoelina J, Mahr A, ve ark. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. Two cases. *Presse Med.* 2004; 18;33:1585-1590.

4. Dutta P, Hayatbhat M, Bhansali A, Bambery P, Kakar N. Wegener's granulomatosis presenting as diabetes insipidus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114:533-536.
5. Yong TY, Li JY, Amato L, ve ark. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. *Pituitary*. 2008; 11:77-84.
6. Santoro SG, Guida AH, Furioso AE, Glikman P, Rogozinski AS. Panhypopituitarism due to Wegener's granulomatosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55:481-485.
7. De Parisot A, Puéchal X, Langrand C, ve ark. Pituitary Involvement in Granulomatosis With Polyangiitis: Report of 9 Patients and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e748.

DİĞER SİSTEMİK HASTALIKLAR

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

Takayasu Hastalığı

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

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

Crohn Hastalığı

Klinik olarak yaygın kolon inflamasyonu ile karakterize olan Crohn hastalığının inflamatuvar kitle olarak hipofizi tuttuğu ve izole hormon eksikliklerine yol açtığı olgular bilinmektedir.

Görünüşte iki farklı inflamatuvar süreç olmasına rağmen embriyolojik gelişimlerinin ortak olması nedeniyle bu tutulumların birlikte görülebileceği ve bu nedenle hipotalamus ve hipofiz ekseninde belirgin değişikliklerin olabileceği ileri sürülmektedir.

Cogan Sendromu

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

ÖZET;

İzah edilemeyen granülomatöz hipofizitin ayırıcı tanısında yukarıda adı geçen hastalıklar da hatırlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Tóth M., Szabó P, Rácz K., ve ark. Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease. *Clinical Endocrinology* 1996; 45:499-503.
2. Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF, Giustina A. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23:639-650.
3. Freeman HJ, Maguire J. Sellar inflammatory mass with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24:58-60.
4. de Bruin WI, van't Verlaat JW, Graamans K, de Bruin TW. Sellar granulomatous mass in a pregnant woman with active Crohn's disease. *Neth J Med*. 1991; 39:136-141.
5. Ransley PG. Crohn's disease of Rathke's pouch? *Guys Hosp Rep*. 1974; 123:187-196.
6. Kalambokis G, Vassiliou V, Vergos T, Christou L, Tsatsoulis A, Tsianos EV Isolated ACTH deficiency associated with Crohn's disease. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27:961-964.
7. Kanatani M, Nakamura A, Kurokawa K, ve ark. Hypopituitarism Associated with Cogan's Syndrome; High-dose Glucocorticoid Therapy Reverses Pituitary Swelling *Jpn J Med*. 1991; 30:164-169.

İMMUNGLOBULİN G₄-İLİŞKİLİ HASTALIK (IgG₄-RD)

Son zamanlarda tanımlanan IgG₄-RD birden fazla organın IgG₄(+) plazma hücreleri ile yoğun infiltrasyonu ve yüksek serum IgG₄ seviyeleri (>140 mg/dl) ile karakterize olan bir hastalıktır. Hastalık 50 yaş üzeri erkeklerde daha sıktır, epidemiyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Şimdiye kadar 46 IgG₄ ile ilgili hipofizit olgusu bildirilmiştir ve bunların çoğu Japonya'dandır. Cinsiyetler arasında yaş, serum IgG₄ seviyeleri ve IgG₄ ile ilişkili hastalık sayısı bakımından anlamlı farklılıklar bildirilmiştir.

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

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

Hastalığa bağlı multisistem tutulumun 1-20 yıl arasında ortaya çıktığı bilinmektedir. Klinik tablo tutulan organa göre değişir veya hastalığın neden olduğu kütleli lezyonlar sıklıkla malignite ile karıştırılır.

Hastalığa özgü histopatolojik bulgular; dokunun IgG₄(+) plazma hücreleri ile infiltrasyonu, storiform fibrozis ve obliteratif flebitin bulunması, IgG₄(+) hücre sayısı/IgG hücre sayısı \geq 40 ve büyük büyütmede (HPF) IgG₄(+) hücre sayısının >10 olmasıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda tipik histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgulara rağmen serum IgG₄ düzeyi normal bulunmuştur. FDG-PET tarama hastalığın yaygınlığını belirlemede son derece yararlıdır.

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

Radyolojik olarak IgG₄-ilişkili hipofizit de dahil olmak üzere hipofizit etyolojisi ayırt edilemez. Tanıda, serum IgG₄ ölçümünün yararı hipofiz biyopsisinden azdır. Hipofiz lezyonlarında hastalığa özgü histopatolojik bulgulardan storiform fibrozis ve obliteratif flebit görülmediği gibi pankreas dışı lezyonlarda büyük büyütmede IgG₄(+) hücre sayısının ne kadar olması hakkında kesin bir fikir birliği de yoktur.

IgG₄ ile ilişkili hipofizitin tanı kriterleri Leporati ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ tarafından 2011 yılında önerilmiştir.

1. Kriter: Hipofiz histopatolojisi

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

2. Kriter 2: Hipofiz MRG

Hipofizde kitle ve / veya hipofiz sapında kalınlaşma

3. Kriter: Biyopsi ile kanıtlanmış diğer organ tutulumları

Diğer organların IgG₄ pozitif lezyonlarıyla birliktelik

4. Kriter: Seroloji

Serumda IgG₄ yüksekliği (>140 mg / dl)

5. Kriter: Glukokortikoidlere cevap

Hipofiz kütesinin küçülmesi ve semptomların steroidler ile düzelmesi

Teşhis: Aşağıdakilerden herhangi birinin gerçekleşmesiyledir.

1. Kriter
2. ve 3. Kriterler
- 2., 4. ve 5. Kriterler

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

ÖZET;

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

Kaynaklar

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

İNFEKTİF ETYOJİYE BAĞLI HASTALIKLAR

Sifiliz

Bu bulaşıcı hastalıkta hipofiz tutulumu çok nadir olduğundan genellikle hipofizit araştırılmasında dikkate alınmamaktadır. Oysa ilk sifilitik hipofizit tanısı HIV ile enfekte olmuş akiz sifilizli bir olguda hipofizin parafin kesitlerinde immünohistokimyasal olarak bol miktarda *Treponema pallidum*'un gösterilmesi ile konulmuştur.

Diğer taraftan HIV ile enfekte olan hastalarda sifilizin nörolojik tutulumunun (akut hipofizit) klinik seyri (hipopitüitarizm) hızlanmaktadır. Bu nedenle HIV hastalarında açıklanamayan bir klinik durumla karşılaşıldığında, özellikle ilave risk faktörleri biliniyorsa, sifilizin mutlaka dışlanması önerilmektedir.

Sifilizin yeniden ortaya çıkışı bağlamında, alışılmadık yoğun baş ağrısı ile birlikte hipofiz lezyonu olan bir kişide bu tanının düşünülmesi önerilmektedir.

Mantar İnfeksiyonu

Hipofizde nadiren aspergilloz ve koksidioidomikoz gibi mantar infeksiyonları bildirilmiştir.

HIV İnfeksiyonu

Literatürde hipofiz yetmezliğinin nadir bir sebebi olarak infektif hipofizite bağlı hipofiz absesi gelişen bir HIV olgusu bulunmaktadır.

GENEL OLARAK

- Sistemik hastalığa özgü klinik ve radyolojik bulguların tipik olmadığı olgularda hipofizit tanısı koymak oldukça güçtür.
- Sistemik granümatöz veya infeksiyöz hastalık öyküsü bilinenlerde ise mevcut hastalıkla uyumlu olmayan bir klinik tablo (diabetes insipidus, hipopitüitarizm ve nörolojik semptomlar) ortaya çıktığında ve bununla uyumlu radyolojik bozuklukların (sellada kitle, sapta kalınlaşma) birlikte bulunması halinde sekonder hipofizit tanısı koymak daha kolaydır.
- Sistemik hastalık öyküsü olmayanlarda ise ani başlangıçlı Dİ veya nörolojik bulguların giderek hızla kötüleşmesi ve radyolojik olarak sellar/suprasellar kitle tespit edilmesi halinde granümatöz hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Spinner CD, Noe S, Schwerdtfeger C, Todorova A, ve ark. Acute hypophysitis and hypopituitarism in early syphilitic meningitis in a HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:481.
2. Bricaire L, Van Haecke C, Laurent-Roussel S. The Great Imitator in Endocrinology: A Painful Hypophysitis Mimicking a Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2837-2840.
3. Moore LA, Erstine EM, Prayson RA. Pituitary aspergillus infection. *J Clin Neurosci.* 2016; 29:178-180.
4. Harbeck B, Klose S, Buchfelder M, Brabant G, Lehnert H. Hypopituitarism in a HIV affected patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119:633-635.

SİSTEMİK LENFOMA

Hipofize metastaz yapan tümör etyolojisinde sistemik lenfoma sıklığı % 0.5' dir. Hipotalamo-hipofizer sistemi en sık tutan lenfoma alt grubu diffüz büyük B-hücreli lenfomadır (%35) ve bunu Burkitt lenfoma izler. Lenfomanın hipopitüitarizm bulguları ile birlikte ortaya çıkışı oldukça nadirdir. Vakaların çoğunda hipopitüitarizm lenfoma bulgularından sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak Burkitt lenfoma nadiren hipopitüitarizm ile prezante olabilir.

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

FDG-PET sistemik lenfomada hipofiz, sap ve hipotalamustaki lezyonları göstermeyebilir. Radyolojik olarak lenfomalı hastaların büyük bir kısmında kavernöz sinüs infiltrasyonu veya sap tutulumu vardır (%81). Aksine nonfonksiyone hipofiz adenomlarında lenfomada belirtilen radyolojik bulgular çok daha azdır (%9.6) ve bunlarda suprasellar büyüme oldukça sıktır. Hipofiz lenfomasının ayırıcı tanısında genellikle hipofiz adenomlarında görülmeyen dural kalınlaşma önemli bir bulgudur. Diğer taraftan hipofize metastaz yapan malignitelerin de radyolojik olarak lenfomadan ayırt edilebilmesi güçtür. Bu durumda ayırıcı tanı ancak hipofiz biyopsisi ile mümkündür. Ancak hipofiz biyopsisi görüntü rehberliğinde yapılsa bile etrafındaki önemli nörovasküler yapıların zedelenme riski yüksek olduğundan sıklıkla uygulanmaz.

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

ÖZET;

Hipotalamo-hipofizer sistemi tutan lenfoma hipopitüitarizm ile karşımıza gelebilir. Hipofizin lenfoma infiltrasyonunun adenom veya diğer hipofiz kitlelerinden ayırt edilmesi çok zordur. Burada en doğru tanı sistemik hastalığın genel klinik bulgularına ve laboratuvar özelliklerine dayanılarak konulur.

Kaynaklar

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997; 89:3909-1398.
2. Ogilvie CM, Payne S, Evanson J, Lister TA & Grossman AB. Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual presentation of a treatable disease. Pituitary 2005; 8:139-146.
3. Yang J, Zhao N, Zhang G & Zheng W. Clinical features of patients with non-Hodgkin's lymphoma metastasizing to the pituitary glands. Oncology Letters 2013; 5:1643-1648.
4. Ahmadi J, North CM, Segall HD, Zee CS & Weiss MH. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas. AJR. American Journal of Roentgenology 1986; 146:257-262.
5. Coulter I, Garrrioch S & Toft A. An atypical cause of trigeminal neuralgia and panhypopituitarism. British Journal of Radiology 2010; 83:1087-1089.
6. Pekic S, Milicevic S, Colovic N, Colovic M & Popovic V. Intravascular large B-cell lymphoma as a cause of hypopituitarism: gradual and late reversal of hypopituitarism after long term remission of lymphoma with immunotherapy. Endocrine 2008; 34:11-16.
7. Valeros KA, Khoo E. Anterior panhypopituitarism in diffuse large B-cell stage IV lymphoma. J Clin Neurosci. 21:1464-6, 2014.



YAŞLANMA ve HIPOFİZ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yaşlanma ve ADH hormon

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

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

Buna karşın su kısıtlaması ve volüm azalmasına abartılı ADH ve atrial natriüretik peptit yanıtı olur. Dolayısıyla yaşlı bireyler hipernatremi ve hiponatremi gelişme riskine gençlere göre daha yatkındırlar. Bu risk anestezi, akut miyokart enfarktüsü, inme, cerrahi, ateşli hastalık, travma, yanık, kanama ve koma gibi kritik hastalık durumlarında daha da artar. Yaşlılarda su dengesindeki fizyolojik değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaşlılarda su dengesindeki fizyolojik değişiklikler

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

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

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

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

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

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

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

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

Yaşlanma ve Hipopitüitarizm

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

Etyoloji

Yaşlılarda hipopitüitarizmin nedenleri genel popülasyonla benzerlik gösterir.

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

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

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

Klinik bulguların ortaya çıkışı

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

Tanı

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

Tablo 2. Yaşlılarda önerilen hipofiz fonksiyon testleri

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

Tedavi

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

Hormon Eksikliklerinin Yaşlılara Özgü Klinik Tanı ve Tedavileri

1. ACTH Eksikliği

Yaşlılarda ACTH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 3'de özetlenmiştir.

Klinik

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

Tanı

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

- Kortizol düşüklüğü ile birlikte uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyi ACTH rezervinin azaldığını gösterir.
- Sabah kortizol düzeyinin 3-18 $\mu\text{g/dL}$ olduğu durumlarda dinamik test gerekir.
- Altın standart dinamik test insülin tolerans testidir (İTT). Ancak yaşlılarda, nörolojik (konvülsiyonlar) ve kardiyovasküler (aritmî, iskemi) riskler nedeniyle önerilmemektedir.
- Yaşlılarda, İTT yerine düşük doz (1 μg i.v.) ACTH stimülasyon testi önerilmektedir. Düşük doz ACTH testinin santral hipoadrenalizmde spesifitesi 250 μg i.v. ACTH testine göre daha yüksektir. Normal yanıt $\geq 18-20$ $\mu\text{g/dL}$ 'dir.
- Kronik ACTH eksikliğinde adrenal korteks atrofiye uğrayacağı için ACTH testine yanıt alınmaz. Ancak yeni gelişen ACTH eksikliği (apopleksi gibi) veya parsiyel ACTH eksikliği gibi durumlarda, adrenal bezler henüz yeterince atrofiye uğramadığından ACTH testine normal yanıt alınabilir. Bu durumda kortizol ölçümünün 8 saatlik veya 2 günlük ACTH infüzyonu sonrası yapılmasını önerenler vardır.
- ACTH rezervinin değerlendirilmesinde metirapon testi de güvenilir bir testtir. Ancak postural hipotansiyon riski nedeniyle hastanede yatırılarak ve kan basıncı ve kalp hızı kontrol edilerek yapılması gerekir. Ülkemizde metirapon bulunmamaktadır.
- DHEA ölçümlerinin santral hipoadrenalizm tanısında kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Tedavi

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

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

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

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

Hipopituitarizmi olan yaşlılarda DHEA replasmanı konusunda yeterli veri yoktur.

Tablo 3. Yaşlılarda ACTH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

Belirti ve bulgular	Hayatı tehdit eden adrenal kriz (güçsüzlük, bulantı, ateş, şok) Kilo kaybı Enerjinin azalması Hipotansiyon Hipoglisemi Hiponatremi Hiperkalemi
Tanı	Sabah kortizolü ≤ 3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ Düşük doz ACTH testi sonrası kortizol $< 18-20$ $\mu\text{g}/\text{dL}$
Tedavi	Hidrokortizon (15-25 mg/gün) ile replasman
Takip	Klinik değerlendirme (yetersiz/fazla replasman bulguları) 6 ayda bir sabah ve öğleden sonra kortizol ölçümü (son hidrokortizon dozundan 12 saat sonra)

2. TSH Eksikliği

Yaşlılarda TSH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 4'de özetlenmiştir.

Klinik

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

Tanı:

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

Tedavi:

- L-tiroksin düşük dozlarda başlanır (0.25-0.5 µg/kg), doz 3-4 haftada bir yavaş artırılarak tam doza (1.2-1.6 µg/kg) çıkarılır.
- Yaşlılarda doz ihtiyacı daha düşüktür. Bu durum metabolik klirensin azalması, kilonun azalması ve diğer komorbid durumlara bağlıdır.
- ACTH eksikliği de varsa yeterli glukokortikoid replasmanı yapıldıktan sonra L-tiroksin başlanmalıdır.
- Takipte sT4 düzeylerinin normalin üst sınırına yakın tutulması önerilir. Fazla doz kemik kaybı ve atrial fibrilasyon riskini artırır.

Tablo 4. Yaşlılarda TSH eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

Belirti ve bulgular	Nöropsikiyatrik bozukluklar Enerjide azalma Kilo değişkenliği Bradikardi ve hipotansiyon Artromiyalji Miyopati ve nöropati Hipotermi ve hiponatremi Ciltte kuruma ve seste kalınlaşma Eklem, plevral, perikardiyal ve peritoneal efüzyon
Tanı	sT4 ↓ ve TSH (↓ veya normal) sT3 ve TRH testinin sensitivitesi düşük
Tedavi	L-T4 replasmanı (1.2-1.6 µg/kg), sT4 düzeyi 3.-4. quartilde tutulmalı
Takip	6 ayda bir sT4 kontrolü

3. Gonadotropin Eksikliği (LH ve FSH)

Yaşlılarda gonadotropin eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 5'de özetlenmiştir.

Klinik

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

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

Tanı

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

Bu durumda LHRH testi yapılabilir.

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

Tedavi

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

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

Tablo 5. Yaşlılarda gonadotropin eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

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

4. Büyüme Hormonu (GH) Eksikliği

Yaşlılarda büyüme hormonu eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi Tablo 6'da özetlenmiştir..

Klinik

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

Tanı:

- Bilinen hipofiz hastalığı olan bir kişide IGF-1 düzeyi yaşa özgü normal aralığın altında ve 3 veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği var ise GH eksikliğinin testle ortaya çıkarılmasına gerek yoktur. Bunun haricinde, IGF-1 düzeyi düşük olan bir kişi katabolik hastalığı, kontrolsüz diyabeti, karaciğer hastalığı olmadığı ve östrojen tedavisi almadığı sürece uyarı testi ile araştırılmalıdır.
- GH eksikliğinde altın standart dinamik uyarı testi, insülin tolerans testidir (ITT). Ancak yaşlılarda, nörolojik (konvülsiyonlar) ve kardiyovasküler (aritmî, iskemi) riskler nedeniyle önerilmemektedir. Bunun dışında arjinin+GHRH testi de doğruluk oranı yüksek bir testtir. Ancak ülkemizde GHRH bulunmamaktadır.
- Yaşlılarda GH eksikliği tanısında yukarıdaki testler yerine glukagon stimülasyon testi önerilmektedir. Glukagon 1 mg i.m. verilmesini takiben 90, 120, 150, 180, 210 ve 240 dakikalarda glukoz ve GH ölçülür. Maksimum GH artışı 2 ve 3. saatler arasında olur. GH ≤ 3 $\mu\text{g/L}$ bulunması eksiklik göstergesidir.

Tedavi:

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

Tablo 6. Yaşlılarda büyüme hormonu eksikliğinin belirti, bulgu, tanı ve tedavisi

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

5. ADH Eksikliği

Klinik

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

Tanı

- Genç erişkinlerle aynıdır.
- Serum glukoz, potasyum, kalsiyum bakılmalı; diabetes mellitus, hiperkalsemi ve hipokalemi dışlanmalıdır.
- 24 saatte idrar miktarının >3L olması Dİ'ü düşündürmelidir. Ayırıcı tanıda primer polidipsi, santral ve nefrojenik Dİ yer alır. Primer polidipside serum sodyumu genellikle düşük, Dİ'de yüksek veya normaldir.
- Altın standart tanı testi su kısıtlama testidir. Ancak yaşlılarda dehidratasyon riski daha yüksek olduğundan bu test çok dikkatli uygulanmalıdır. Test sırasındaki idrar ozmolalite değişimleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Su kısıtlama testinde idrar ozmolalitesindeki değişimler (normal: 50-1200 mosm/kg)

	Santral Dİ	Nefrojenik Dİ	Primer polidipsi
Su kısıtlama	Değişmez	Değişmez	Artar
Desmopresin	Artar	Değişmez	Değişmez

Tedavi

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

Yaşlanma ve Hipofiz Tümörleri

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

Klinik

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

Tanı

Genç erişkinlerle aynıdır.

Tedavi

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

Yaşlılıkta Hipofizer Fonksiyonları Değerlendirmedeki Güçlükler

Teknik Sorunlar

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

Ko-morbiditeler

- Kardiyovasküler
- Nörolojik
- Hepatik
- İnfeksiyonlar
- Neoplaziler
- Uyku bozuklukları

Hasta ile İlgili Sorunlar

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

Kaynaklar

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





