



HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU

HAZIRLAYAN
TEMED HİPOFİZ ÇALIŞMA GRUBU
(Soyad alfabetik sırasına göre)

Ferihan Aral
Fahri Bayram
Erol Bolu
Zeynep Cantürk
Abdurrahman Çömlekçi
Selçuk Dağdelen
Tomris Erbaş
Erdoğan Ertürk
Zeliha Hekimsoy
Pınar Kadioğlu
Nur Kebapçı
Neslihan Kurtulmuş
Fatih Tanrıverdi
Vedia Tonyukuk Gedik
Neslihan Başçıl Tütüncü
Emine Sema Yarman

HİPOFİZ HASTALIKLARI TANI, TEDAVİ ve İZLEM KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2009



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2098

president@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

Tuna Matbaacılık San ve Tic. A.Ş.

Bahçekapı Mah. 50.Sok., No:7 Şaşmaz, Ankara

Tel. (0312) 278 3484 (pbx)

Faks (0312) 278 3046



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



Değerli Meslektaşlarım,

Kanıt dayalı tanı ve tedavi rehberlerinin ana amacı hekimlerin klinik uygulamaları sırasında, yenilenen ve kanıt dayalı bilgiler ışığında karar vermelerini sağlayarak tıbbi hataları en az düzeye indirmek ve maliyetlerin gereksiz artışıını önlemektir. Güncellenen veriler bazen çelişkili sonuçlar doğurabilir ve literatürü o konuda çok yakından izleyemeyen hekimlerde tereddütlere yol açabilir. TEMĐ tarafından hazırlanan endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları rehberleri tanı ve tedavi için kanıt dayalı ve ülke verilerini de göz önünde bulunduran yol haritaları oluşturarak bu tür çelişkilere de bir cevap verebilme hedefini gütmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Çalışma gurupları üyelerinin öz-verili çalışmaları ile hazırlanan rehberlerin literatürdeki değişiklikleri izleyerek gerektiğçe yenilenmesi planlanmaktadır. Bu rehberler gıda ve ilaç endüstrisinden destek alınmaksızın Derneğimiz tarafından basılmaktadır ve bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Hazırlanan rehberlerin yararlı olması dileği ile tüm katkıda bulunanlara şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Prof. Dr. N. Sema Akalın

TEMĐ Başkanı



PROLAKTİNOMA	5-15
AKROMEGALİ	16-21
CUSHİNG SENDROMU	22-29
HİPOPİTÜİTARİSM	30-35
ERİŞKİNDE GH TEDAVİSİ	36-39
HİPOFİZ BEZİ FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	40-43
KRANİOFARENJİOMA	44-45
DİABETES İNSİPİDUS	46-52

PROLAKTİNOMA

Prolaktin hormonunun (PRL) normalden daha yüksek miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi endokrinolojik tetkikler sırasında en sık rastlanılan patolojik durumdur. Erkeklerde normal PRL değeri 20 ng/ml'nin, kadında ise gebelik ve emzirme dışında 25 ng/ml'nin altındadır.

Hiperprolaktinemi, sekonder amenore veya oligomenore ile başvurmuş hastaların % 15-20'sinde, galaktore ve infertiliteli hastaların % 30'unda ve amenore-galaktoreli hastaların % 75'inde tespit edilir. Erkeklerde en sık rastlanan yakınma libido azalması ve/veya erektil disfonksiyondur, jinekomasti ve galaktoreye nadiren rastlanmaktadır.

Hiperprolaktinemisinin nedenleri arasında ilk üç sırada ilaçlar (özellikle anti-psikotikler, antidepresanlar ve trankilizanlar), primer hipotiroidi ve prolaktinoma yer almaktadır (Tablo 1). Hiperprolaktinemi ayırıcı tanısına her iki cinste ilaç kullanımı ve kadınlarda gebelik dışlanarak başlanmalıdır. Ardından tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Hiperprolaktinemide stres faktörünü ortadan kaldırmak için hastaya kanül takılarak, yarım saat arayla 3 defa kan alınması ve ortalama PRL değerinin hesaplanması daha doğru olacaktır. Prolaktinomali hastalarda rastlanan semptomlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hiperprolaktinemisinin klasik semptomları olmayan bir hastada hipofiz adenomu olsun veya olmasın makroprolaktinemi de akla gelmelidir. Prolaktin molekülü monomerik PRL (23 kDa), big PRL (50 kDa) ve big-big PRL (150-170 kDa; makroprolaktin)'den oluşur. Hiperprolaktinemilerin % 8-34'ünü makroprolaktin oluşturur ve genellikle klinik semptom ve bulguya neden olmaz. Hiperprolaktinemisi (25-150 ng/ml) bulunduğu halde klinik semptom ve bulgusu olmayan kişilerde gereksiz girişimlerden önce mutlaka makroprolaktinemi araştırılmalıdır. Makroprolaktin likid kromatografi veya polietilenglikol (PEG) ile çöktürme ile aranabilir. PRL ölçen bir çok yöntemin makroprolaktin ile çapraz reaksiyon verebileceği, bu nedenle en pratik ve hassas ölçümün PEG ile çökme yapıldıktan sonra Wallac Delfia Assay olduğu unutulmamalıdır. Klasik semptomları olan hastalarda makroprolaktin ölçümünün mutlaka yapılması veya yapılmaması kesinlik kazanmamıştır.

PRL seviyelerine göre olası sebepler hakkında fikir yürütülebilir (Tablo 3). Tümör boyu ve PRL seviyeleri iyi korelasyon gösterir ve bir makroadenomda PRL seviyeleri genellikle 200 ng/ml ve üzeridir. Eğer hipofiz MR'da tespit edilen makroadenom ile PRL seviyeleri arasında korelasyon yok ise adenom nonfonksiyonel bir adenom olabilir ve bu durumda PRL yüksekliği sap basısına bağlanır. Bir diğer olasılık ise "hook effect -kanca etki" dir. Laboratuvar yöntemiyle ilgili olan bu sorunda PRL seviyeleri yalancı olarak düşük çıkmaktadır. Bu durumda serumun 1:100 oranında sulandırılarak yeniden çalışılması uygun olur.

İlaçlara bağlı hiperprolaktinemilerde ise değer 25-100 ng/ml gibi geniş bir aralıkta bulunabilir. İlaçlara bağlı PRL yüksekliği düşünülüyorsa, ilacı başlayan hekime de danışarak, ilacı 72 saat kesip tekrar PRL seviyelerine bakmak yeterli olur. Şekil 1(a, b) de hiperprolaktinemili hastaya yaklaşım ve tedavi akış şemaları özetlenmiştir. İnsülin hipoglisemisi, levodopa ve TRH gibi uyarı testlerinin prolaktinoma tanısında yararı yoktur.

Tedavi

Mikroprolaktinomada semptom yok ise tedavi şart değildir ancak izlenirler, semptomatik olduk-

larında tedavi verilir. Makroadenomlar mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi indikasyonları tümörün basısına bağlı veya hiperprolaktineminin sebep olduğu infertilite, amenore/oligomenore, osteoporoz, rahatsız eden hirsutizm veya galaktore gibi semptomlardır. Dopamin agonistleriyle tedavi prolaktinomalarda birinci seçenek tedavidir. Diğer özel durumlar ve tedavi seçenekleri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Medikal tedavi tümör çapı, gonad fonksiyonları ve fertilité isteğine göre düzenlenir. Bu amaçla ergo türevi (Bromokriptin; BRC) veya nonergo agonisti (Kabergolin; KAB) kullanılır. Medikal tedavi ile PRL düzeyi 2-3 hafta içinde düşmeye başlar ve yaklaşık 1-2 hafta civarında tümör çapında küçülme gözlemlenebilir. Tümör boyundaki küçülme bazı vakalarda aylar sürebilir. Mikroadenomalarda %80 PRL düzeyleri normale döner ve %90'ın üzerinde fertilité sağlanır. Başlangıç BRC (2.5 mg tbl) dozu genellikle gece yatarken 0.625- 1.25 mg'dır, 3-5 gün veya haftada bir tedricen 1.25 mg arttırılır. Genellikle 5-7.5 mg/gün ikiye bölünmüş dozlar ile yeterli klinik cevap alınabilmektedir. Yaklaşık bir ay sonra PRL kontrolü yapılarak doz ayarlanabilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, ortostatik hipotansiyon ve depresyondur. Yan etkiler nedeniyle ilacın yatmadan önce yiyeceklerle birlikte alınması önerilir. Kabergolin (0.5 mg tbl) ile tedaviye haftada 0.25- 0.5 mg/1-2 kez başlanır, PRL normale dönene kadar doz ayda bir arttırılır ve genellikle maksimum doz haftada 7 mg'dır. Dopamin agonisti ilaçlardan biri tolere edilemediğinde ya da ilaca direnç oluştuğunda bir diğerine geçilmelidir. Menopoza giren hiperprolaktinemi kadınlarda PRL normalleşebilir, hiperprolaktinemi tedavisinin devamı açısından yeniden değerlendirilir. Postmenopozal dönemde mikroadenomların tedavisi gerekmez, takibe alınırlar.

Şikayeti olmayan ve gebelik istemeyen mikroadenomlarda eğer osteoporozu da yoksa medikal tedavi verilmeyebilir. Yıllık serum PRL düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Şayet PRL anlamlı olarak yükselmiş ya da adenomun büyümesine bağlı klinik semptomlar ortaya çıkmış ise hipofiz MR mutlaka çekilmelidir. Mikroadenomlar genellikle (%93) büyümmezler, uzun dönemde makroadenoma dönme ihtimalleri çok düşüktür (%5-10) ve %30'unda hiperprolaktinemi kendiliğinden kaybolur. Gebelik isteyen mikroprolaktinomalı hastaya tedavi altında düzenli iki siklus sağlanana kadar kontrasepsiyon önerilir ve ardından gelişen amenorede hamilelik daha rahat araştırılabilir. BRC mikroadenomlu hamilelerde abortus riskinde, ektopik gebelik veya konjenital malformasyonda artışlara neden olmaz. Gebelikleri sırasında kabergolin alan hastalardaki sonuçlar da BRC alan gebelerin sonuçlarına benzemektedir, fakat gebeliklerinde kabergolin kullanan hastaların sayısı BRC kullananlardan azdır. Kabergolinin kullanıldığı deney hayvanlarında artmış teratojenite yoktur. Bromokriptin veya kabergolinle artmış risk olmasa bile embriyoyu iacılara olabildiğince az maruz bırakmak gerekir. Adeti geciken hastada gebelik varlığı belli olana kadar ilaçlar kesilmelidir. Gebe kalan mikroadenomlarda BRC kesilebilir. Gebelikte mikroadenomun semptomatik büyüme olasılığı çok düşük olduğundan düzenli görme alanı muayenesi gerekmez. Bunlarda laktasyonla da tümör büyümesi beklenilmediğinden doğumu takiben tekrar ilaç önerilmemektedir. Kabergolinin yarı ömür uzun olduğundan PRL seviyeleri ilaç kesildikten 120 gün sonraya kadar düşük kalabilir.

Radyoterapi dopamin agonistlerine cevap alınmayan ya da cerrahi kür sağlanamayan oldukça nadir prolaktinomalı hastalara uygulanır. İdyopatik hiperprolaktinemi semptomatik ise medikal tedavi verilir yoksa takip edilir. Psikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemide DA tedavi genellikle tavsiye edilmez, bu olgularda DA başlanmadan önce psikiyatri görüşü alınmalıdır.

Tablo 1: Hiperprolaktinemi nedenleri**A) Hipotalamus hastalıkları**

Tümörler: Kraniofaringioma, germinoma, 3.ventrikül tümörleri, glioma, hamartoma, metastazlar

İnfiltratif hastalıklar: Sarkoidoz, tüberküloz, histiositoz

Psödötümör cerebri**Kranial ışınlama****B) Hipofiz hastalıkları**

Mikro-makroprolaktinomalar

Akromegali

Cushing hastalığı

Hipofiz sapı kesisi

Hipofiz sapı basısı

Boş sella sendromu

İnfiltratif hastalıklar: Dev hücreli granüloma, sarkoidoz

C) İlaçlar**Antipsikotikler / Nöroleptikler**

Fenotiazin (Chlorpromazin, Fluphenazin, Promazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Thiethylperazin)

Butirofenon (Haloperidol)

Atipik antipsikotikler (Riperidone, Molindone, Quetiapine)

Antidepresanlar:

Trisiklik (Chlomipramine, Amitriptyline, Desipramine, Amoxapine, Maprotiline, Imipramine)

MAO inhibitörleri (Clorgyline, Pargyline, Olanzapine)

SSRI (Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri; Fluoxetine)

Diğerleri

Opiatlar**Kokain**

Antihipertansifler: α -metildopa, rezerpin,

kalsiyum kanal blokerleri (Verapamil)

Gastrointestinal ilaçlar: Metoklopramid, domperidon, sulpirid, simetidin, H₂-reseptör blokerleri ?

Proteaz inhibitörleri ?**Östrojenler****D) Primer hipotiroidi****E) Kronik böbrek yetmezliği****F) Kronik karaciğer hastalığı****G) Nörojenik (Göğüs duvarı ve spinal kord lezyonları, meme uyarısı)****H) Psikolojik veya fiziksel stresler****I) Gebelik****İ) İdiopatik**

Tablo 2: Prolaktinomada klinik bulgular

Hiperprolaktinemiye bağlı	Adenom basısına bağlı
Kadınlarda	
Amenore	Baş ağrısı
Galaktore (% 80)	Görme alanı defekti
İnfertilite	Hipopituitarizm
Seksüel disfonksiyon	
Kilo artışı	
Hafif hirsutizm	
Osteoporoz	
Erkeklerde	
Libido kaybı	
İmpotans	
İnfertilite	
Jinekomasti	
Galaktore (nadir)	

Tablo 3: Prolaktin seviyelerine göre tanı olasılıkları

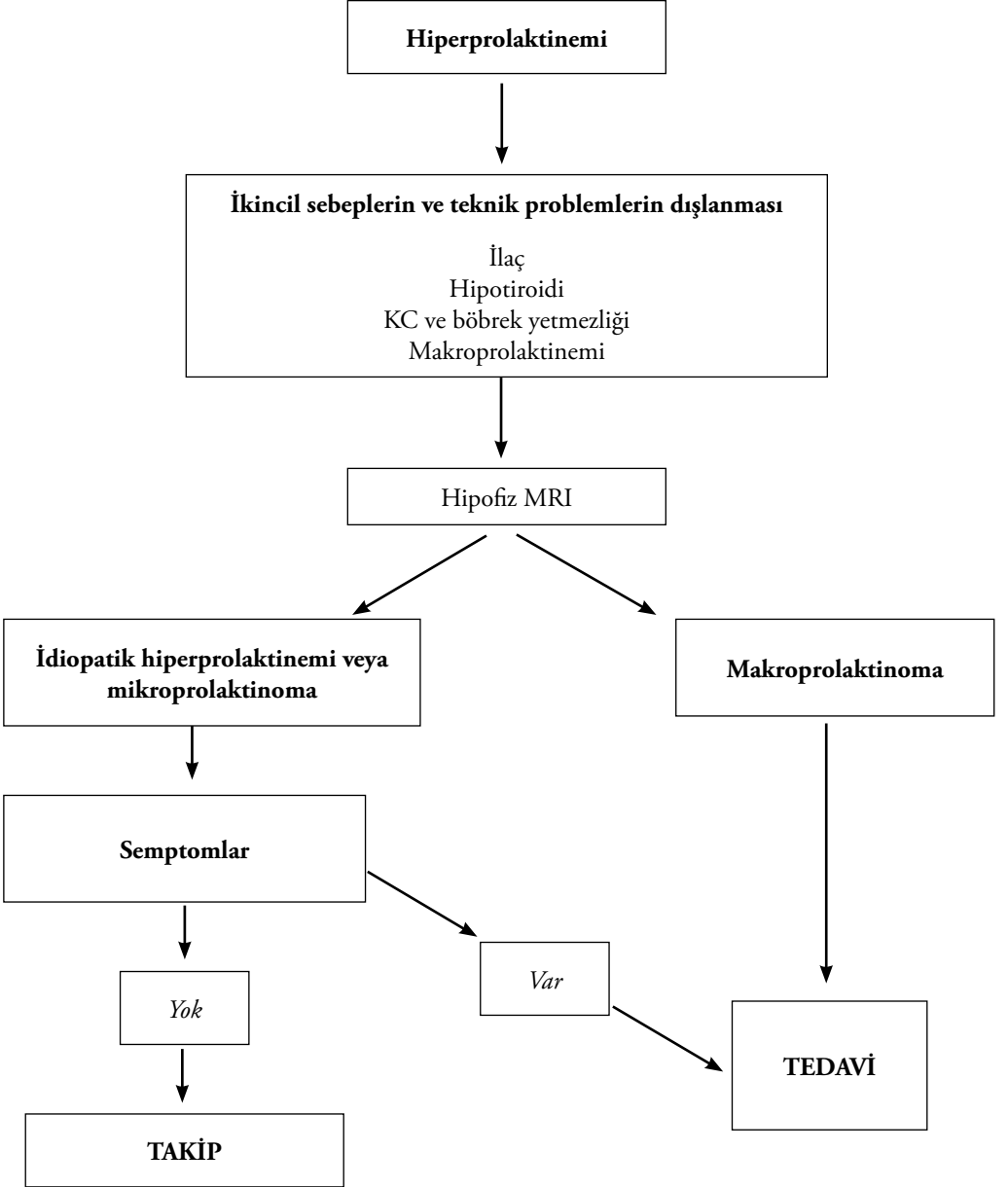
Prolaktin seviyesi (ng/ml)	Neden
> 150 (genellikle)	Prolaktinoma
50-300	Mikroprolaktinoma
200-5000 (genellikle >250)	Makroprolaktinoma
25-100	Psikoaktif ilaçlar, östrojen veya idiyopatik, fiziksel ve psikolojik stres
25-150 (nadiren >150)	Sap basısı

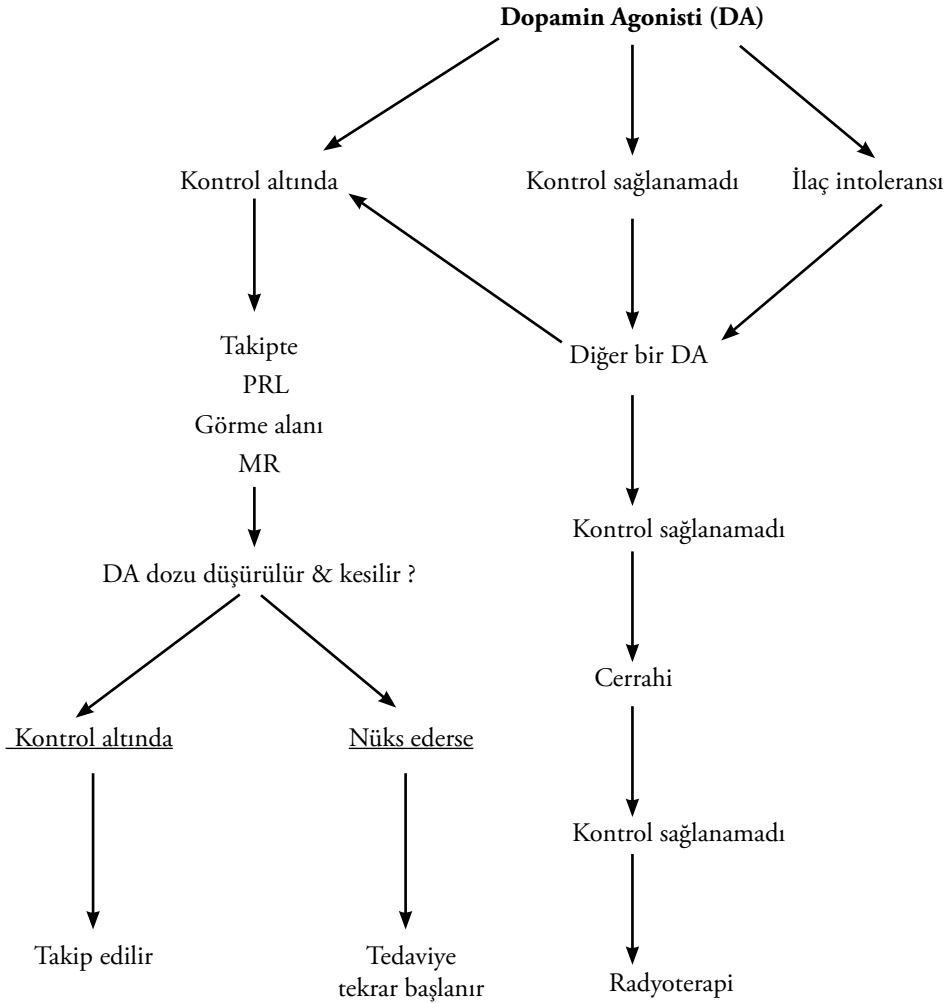
Not: Bu tanısal değerlere rağmen yine de prolaktinomaların PRL seviyelerinde farklı yükselmelere yol açabileceği dikkatten kaçmamalıdır.

Tablo 4: Prolaktinomada tedavi seçenekleri

1. Medikal (Dopamin agonistleri: Bromokriptin ve kabergolin)	
Prolaktin normalleşmesi:	% 80
Fertilizasyonun sağlanması:	% 90
2. Cerrahi (endikasyonlar)	
<ul style="list-style-type: none"> • Makroadenomlarda nörolojik bulgularla birlikte olan apopleksi • Medikal tedaviye cevapsızlık 	
○ Gonadal fonksiyonu normale çevirmek için gerekli PRL düşüşünün sağlanamaması (ilaç intoleransı veya direnci)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nörolojik semptomlara neden olan kistik makroprolaktinomalar (genellikle dopamin agonistleri ile küçülmezler) • Yeterli PRL düşüşü sağlandığı halde tümör büyümesinin devam etmesi • Medikal tedavi ile görme alanı defektinin düzelmemesi • Makroadenomda gebelik istenmesi • Medikal tedavi altındaki gebelikte tümörün büyümesi. • Hastanın tercihi 	
3. Radyoterapi:	
<ul style="list-style-type: none"> • İnvazif makroadenom (postoperatif prolaktin yüksek ve bromokriptin direnci olan) 	

Şekil 1 a: Hiperprolaktinemi tanı



Şekil 1b : Prolaktinomalarda önerilen tedavi şeması

Şekil 1a ve b : Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JHA, Giustina A. Guidelines of pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006; 65: 265-273 dan tercüme edilmiştir.

AKROMEĞALI

Akromegali, hipofiz bezinde büyüme hormonu salgılayan adenomun neden olduğu nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı milyonda 3-4/yıl olarak bilinir. Prevalansı ise milyonda 40 ile 70 arasında seyredir. Nadiren MEN-1, McCune Albright sendromu, ailesel akromegali ve Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile birlikte görülür. Hastalığın başlaması ile tanı arasında geçen sürenin 6-10 yıla kadar uzayabileceği bilinmektedir.

Akromegali, büyüme hormon aşırı sekresyonunun oluşturduğu metabolik etkiler ve hipofiz adenomunun oluşturduğu direkt kitle etkisi ile morbidite ve mortalitede artış ile seyredir. Akromegalik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları ve kansere bağlı olarak mortalitenin 2-4 kat kadar arttığı bilinmektedir. Büyüme hormon düzeylerinin tedavi ile 2.5 µg/L'den daha düşük değerlere indirilmesi sonucunda akromegalide artmış mortalite oranlarının, normal populasyonun mortalite oranlarına kadar azaldığı gösterilmiştir. IGF-1 değerlerinin normal değerlere indirilmeside mortalite riskini azaltmaktadır.

Akromegalik hastalar genel olarak yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme, başağrısı, halsizlik, aşırı terleme ve gonadal disfonksiyondan yakınır. Volum yüklenmesi ve vasküler sistemdeki yapısal değişikliklerin etkisi ile oluşan hipertansiyon akromegalik hastaların %30'unda görülür. Akromegalide genellikle kardiyak hastalıklar, hiperkinetik sendrom ile başlar. Aşırı kalp yetmezliği ise tedavisiz kalan hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 düzeylerinin tedavi ile azalması sonucunda kardiyak kitlede ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlenir. Akromegalik hastalarda görülen hipertansiyon ve diabetes mellitus'un koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine katkısı bulunmaktadır.

Uyku apne sendromu akromegalik hastaların %90'unda tespit edilmekte ve horlama ile birlikte seyretmektedir. Synovial dokuda ve eklemlerde oluşan genişlemeler hipertrofik artropatiye neden olur. Karpal tunel sendromu akromegalik hastaların %20'sinde görülür. Akromegalide premalign kolon polipi görülme sıklığı artmakta ve hastaların %30'unda tespit edilmektedir. Retrospektif çalışmalarda ise kolon kanser görülme riskinin arttığı gösterilmiştir.

Tanı

Akromegali tanısı klinik ve biyokimyasal sonuçlar eşliğinde konulmalıdır. Akromegaliden şüphelendiği zaman, serum IGF-1 değerinin ölçümü ilk basamak olmalıdır. IGF-1 değerleri yaş ve cinsiyet gözönüne alınarak değerlendirilmelidir. Akromegalik hastalarda artmış pulse sıklığı yüksek GH değerlerine neden olmakla birlikte, random GH ölçümü akromegali tanısında genellikle anlamlı değildir.

OGTT sırasında GH değerlerinin ölçülmesi, akromegali tanısında standart olarak kabul edilmektedir. Bu test 75 gr glukozun oral olarak verilmesi ve glukoz ile büyüme hormonu değerlerinin 0, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ölçülmesi ile yapılır. Akromegalik hastalarda OGTT sırasında, en düşük GH değeri 1 µg/L'den daha yüksek olarak tespit edilir. OGTT sırasında GH supresyonunun olmaması sadece akromegali için spesifik değildir. Puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anorexia nervosa ve diabetes mellitus'ta yetersiz GH supresyonu görülebilir. Akromegali tanısı için OGTT sonuçları yanında mutlaka klinik bulgular ve serum IGF-1 değerleride gözönüne alınmalıdır.

GH ve IGF-1 değerleri ile klinik bulgular akromegaliyi desteklediği zaman hipofiz görüntülemesi MR ile yapılmalıdır.

IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri akromegalide yükselir, fakat tanıda değeri yoktur. GHRH serum değerlerinin ölçülmesi ektopik akromegali tanısında faydalıdır. TRH ve GHRH stimülasyon testleri ise akromegali tanısında nadiren kullanılır.

Tedavi

Akromegalide tedavi hedefleri:

1. GH ve IGF-1 değerlerinin normale gelmesi
2. Hipofiz adenomunun kitle etkisinin kaldırılması (başağrısı ve optik sinir baskısı gibi)
3. Hipofiz fonksiyonlarının korunması ve adenomun oluşturduğu endokrin yetersizliklerin ortadan kaldırılması
4. Hipertansiyon, kardiyomiyopati, uyku apnesi ve artrit gibi birlikte seyreden diğer hastalıkların kontrol altına alınması
5. Hipofiz adenomunun rekürrensini önlenmesi

Cerrahi tedavi

Akromegalik her hastada cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Görme kaybı veya çift görme gibi ciddi kitle etkisi olan hastalarda acil cerrahi tedavi gerekir. Kardiyomiyopati, kontrolsüz diabetes mellitus, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri nedeni ile anestezi riski taşıyan hastalar cerrahi tedavi için uygun durumda olmayabilirler. Cerrahi tedavi için uygun olmayan bu hastalarda ilk olarak medikal tedavi uygulanabilir. Medikal tedavinin uygulanmasını takiben anestezi ve cerrahi riskleri azalan ve cerrahi girişim için uygun hale gelen bu hastalara cerrahi tedavi planlanır.

Adenomun boyutu ve cerrahi tedavi öncesinde serum GH değerleri cerrahi remisyonu belirleyen kriterlerdir. Küçük invaziv olmayan tümörlerde (mikroadenom) cerrahi remisyona kolaylıkla sağlanabilir. Ayrıca, bazal GH değerlerinin 45 µg/L'den daha düşük olması cerrahi remisyonun sağlanabileceğini gösterir. Araştırmalarda cerrahi remisyonun diğer bir belirleyicisinin cerrah ve cerrahi ekibin deneyimi olduğu gösterilmiştir. Reoperasyonların minimal düzeye indirilmesi amacıyla deneyimli cerrahların seçilmesi önem taşımaktadır.

Deneyimli hipofiz cerrahının aşağıdaki kriterleri sağlaması gerektiği bildirilmektedir.

- a. Daha önceden 100 hipofiz operasyonu yapmış olması
- b. Yılda 20'den fazla hipofiz cerrahisi yapıyor olması
- c. Endokrinolog, nöropatolog ve radyasyon onkologu ile birlikte ekip yaklaşımı halinde çalışıyor olması

Cerrahi tedavi sonrasında, klinik olarak düzelmeye günler içinde görülebilir. Başarılı adenom rezeksiyonundan sonraki bir saat içinde GH değerleri normale döner. Postoperatif kür'ün değerlendirilmesi için en uygun zaman cerrahiden sonraki 3. ay olarak kabul edilmektedir. Serum IGF-1 düzeyleri genel olarak postoperatif 3. ayda stabilize olur fakat postoperatif 12. aya kadar da stabilizasyon gecikebilir. Mikroadenomların cerrahi tedavi sonrasında biyokimyasal kür akromegalik hastaların

%70'inde sağlanabilmektedir. Buna karşın makroadenomu veya invaziv adenomu olan hastaların %50'sinde cerrahi tedavi sonrasında GH hipersekresyonu devam etmektedir.

Akromegalik hastalarda, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın ve posterior hipofiz fonksiyonlarının cerrahi girişimden hemen sonra değerlendirilmesi gerekir. Tiroid ve gonadal aksların değerlendirilmesi ise postoperatif 4-12. haftalarda yapılabilir. Parsiyel yetersizliklerin tespiti için dinamik testlerin yapılması gerekebilir.

Cerrahi tedavi uygulanan akromegalik hastaların yaklaşık üçte birinde OGTT sırasında en düşük GH değerleri 1 µg/L'den düşük olmasına rağmen kalıcı yüksek IGF-1 değerleri tespit edilebilmektedir. Cerrahi tedavi sonrasında normal IGF-1 ve düşük GH değerleri olan fakat GH düzeyleri OGTT sırasında 1 µg/L'nin altına düşmeyen hastaların kür olmadığı buna karşın akromegalinin kontrol altında olduğu kabul edilir.

Medikal tedavi

Akromegalide somatostatin analogları (octreotid, lanreotid), dopamin agonistleri ve pegvisomant medikal tedavi amacı ile kullanılırlar.

Cerrahi tedavi sonrasında GH ve IGF-1 değerleri yüksek seyreden hastalarda tedaviye somatostatin analogları eklenmelidir. Octreotid, SSTR2 ve SSTR5'lere bağlanır ve GH sekresyonunu doğal somatostatine göre 45 kat daha fazla oranda inhibe eder. Subkutan olarak uygulanan octreotid, altı aylık tedavi sonrasında akromegalik hastaların %50'sinde GH değerlerini 5 ng/ml'nin altına düşürür. IGF-1 düzeyleri ise hastaların %70'inde normale döner. Octreotidin uzun etkili formlarının her 28 günde bir intramüsküler uygulanması ile akromegalik hastaların %70'inde GH değerleri 2.5 µg/L'nin altına iner. Hastaların %60-70'inde ise normal IGF-1 değerlerine ulaşılır. Octreotid tedavisi ile akromegalik hastaların klinik bulgularında (parestezi, yumuşak doku şişliği, baş ağrısı ve uyku apne sendromu gibi) belirgin düzelme olur. Bunun yanı sıra octreotid tedavisi ile kan basıncında, sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve egzersiz kapasitesinde düzelme gösterilmiştir. Yavaş salınımlı lanreotidin uzun etkili depo preparatları akromegalik hastaların %60'ında GH değerlerini 2.5 µg/L'nin altına indirmekte ve hastaların 2/3'ünde IGF-1 değerlerini kontrol altına almaktadır. GH salgılayan makroadenomlarda transphenoidal cerrahi öncesinde octreotid tedavisi uygulanması ile cerrahi kürede artış olduğu gösterilmiştir. Akromegalik hastaların bazılarında, somatostatin analoglarına klinik yanıt rezistans gelişebilir. Bu rezistansın nedeni somatostatin reseptör subtiplerinin ekspresyonda azalma veya farklı subtip ekspresyonu olabilir. Somatostatin analogları geçici karın ağrıları, bulantı ve malabsorptif diareye neden olur. Klinik olarak önemli olabilecek şekilde safra çamuru ve safra taşı oluşumunu artırır.

GH reseptörü ile GH'unun bağlanmasını engelleyen, GH reseptör antagonisti pegvisomant, GH'nun etkisini direkt olarak önlemekte ve IGF-1 düzeyleri azaltmaktadır. Klinik çalışmalarda 10-20 mg/gün pegvisomant enjeksiyonlarının akromegalik hastaların %90'ında IGF-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Somatostatin analoglarına cevap vermeyen ve IGF-1 düzeyleri yüksek olan akromegalik hastalarda kullanılabilirler. Pegvisomant kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ilk altı ay boyunca her ay, daha sonra ise her altı ayda bir kontrol edilmelidir. Pegvisomant tedavisi ile tümör büyümesi olabileceği için her altı ayda bir tümör boyutlarının takibi açısından hipofiz MR çekilmelidir. Günlük enjeksiyonlar şeklinde kullanılması, adenom boyutunu küçültmemesi ve maliyeti

kullanımını kısıtlayıcı etkenler olabilir.

Dopamine 2-reseptör selektif antagonisti kabergolin, IGF-1 düzeylerini akromegalik hastaların %35'inde 300 ng/ml'ye kadar azaltabilmektedir. Buna rağmen dopamin agonistlerinin etkisi, somatostatin analoglarına ve GH reseptör antagonistlerine göre daha azdır. Dopamin agonistleri akromegali ile birlikte hiperprolaktinemi olan hastalarda daha etkilidir. Hastaların yarısında tümörde küçülme olduğu gösterilmiştir. Dopamin agonistleri gastrointestinal yan etkilere, baş ağrısına ve ortostatik hipotansiyona neden olabilmektedir.

Radyoterapi

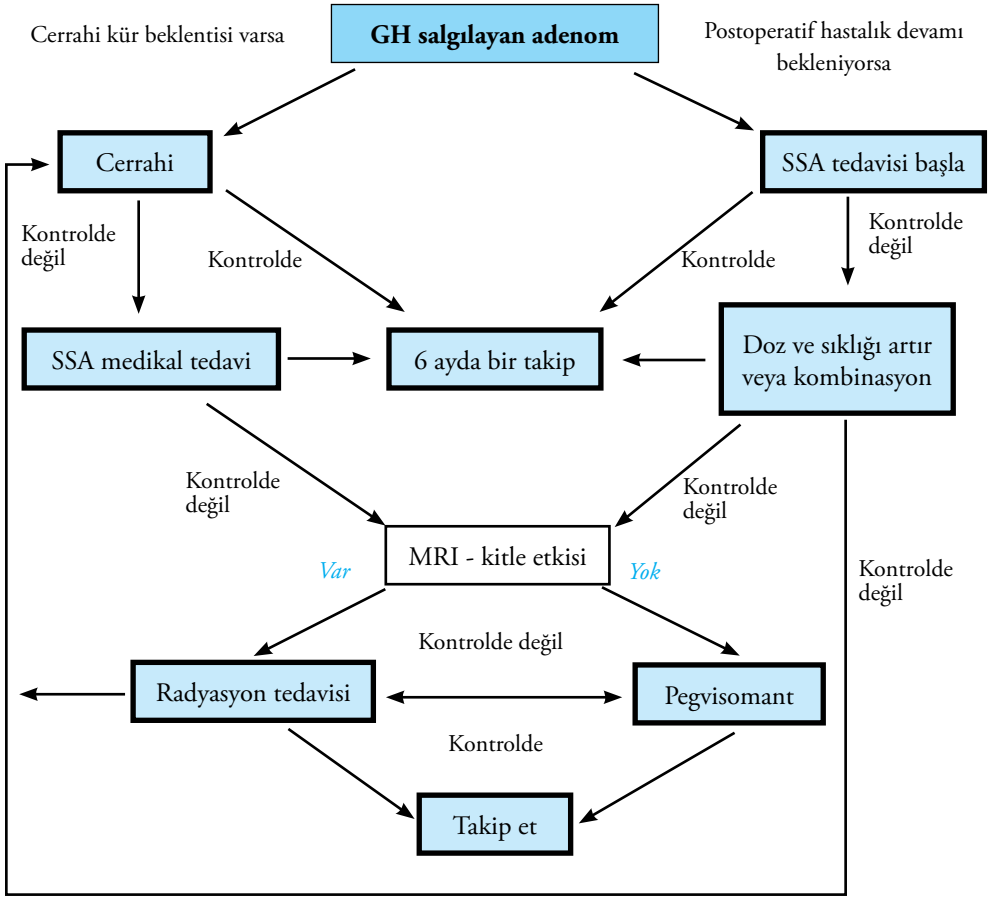
Radyoterapi, cerrahi tedavi sonrasında rezidüel GH hipersekresyonu olan hastalarda, hastalığın kontrolü için medikal tedavi ile birlikte adjuvan tedavi olarak uygulanır. Konvansiyonel fraksiyone radyasyon tedavisinin, biyokimyasal ve tümör boyutu üzerindeki etkisinin tam olarak görülmesi 10-20 yıla kadar uzayabilir. Gamma knife, proton beam ve Linac gibi sistemler ile daha yüksek radyasyon, lokal olarak hipofiz adenomu üzerine verilebilmektedir. Stereotaktik yöntemlerin kullanılması için rezidü adenom ile optik sinir veya kiazma arasındaki mesafenin 5 mm'den daha fazla olması gerekir. Uzun süreli takipte konvansiyonel radyasyon tedavisi alan hastaların hemen tamamında hipopituitarizm gelişmektedir. Gamma knife radyocerrahi ile hastaların %30'unda hipofiz hormon eksikliği geliştiği gösterilmiştir. Radyoterapi sonrasında daha nadir olarak görme kaybı, sekonder malign tümör ve radyasyon nekrozu gelişebilir. Radyoterapi alan hastaların hipofiz fonksiyonlarının (hipopituitarizm gelişimi) yaşam boyu takip edilmesi gerekir.

Monitorizasyon

Akromegalik hastalarda tarama amaçlı ekokardiyografi ve kardiyak stres testlerin kullanımı ile yeterli veri yoktur. Hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan akromegalik hastalarda, kan basıncı, kan şekeri ve lipid düzeylerinin kontrolü için standart beslenme tedavileri ve tıbbi tedaviler kullanılmalıdır. Kolorektal kanserlerin ve kolon poliplerinin gelişimi açısından akromegalik hastaların tanı aldıkları zaman kolonoskopi ile değerlendirilmeleri gerekir. İlk kolonoskopide kolon polipi veya kanseri tespit edilmeyen hastaların her 5 yılda bir kolonoskopi ile değerlendirilmeleri gerekir. İlk kolonoskopide lezyon tespit edilen hastaların ise lezyonun sayısına, boyutuna ve histolojik sonucu gözönüne alınarak uygun şekilde tedavi ve düzenli takipleri yapılmalıdır. Son yıllarda akromegalik hastalarda tiroid kanser görülme riskinin arttığını gösteren araştırmalar yayınlanmaktadır. Bu nedenle akromegalik hastalarda tiroid USG ve gereken nodüllere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinin yapılması uygun olur.

Tablo 1: Akromegali tedavisinde kullanılan ilaçlar

	Başlama dozu	Maksimum doz	Yan etkiler	Monitöriyasyon	Endikasyon
Octreotid	50 mikrog / 8 saat subkutan	200 mikrog / 8 saat	Bulantı, karın ağrısı, safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Octreotide LAR	10 mg / 4 hafta intramuskuler	30 mg / 4 hafta	Bulantı, karın ağrısı, safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Lanreotid	60 mg / 2 hafta intramusküler	120 mg / hafta	Bulantı, karın ağrısı, safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Lanreotid autojel	60 mg / 4 hafta intramuskuler	120 mg / 4 hafta	Bulantı, karın ağrısı, safta taşı	GH, IGF-1 USG (safra kesesi)	Somatostatin analoguna cevap veren adenom
Pegvisomant	10 mg / gün subkutan	40 mg / gün	Baş ağrısı, halsizlik, KCFT bozulma	IGF-1 Her yıl MR Her ay KCFT (ilk 6 ay) sonra her 6 ayda bir KCFT	Somatostatin analoguna cevap vermeyen yüksek IGF-1 değerleri
Kabergolin	1 mg / hafta oral	4 mg / hafta	Bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı	GH, IGF-1	GH ve PRL salgılayan adenom



Şekil: Akromegalik hastalarda tedavi algoritmi

(SSA: Somatostatin analogu)

Guidelines for Acromegaly Management: An Update (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509–1517, 2009) adapte edilerek alınmıştır.

CUSHING SENDROMU

Tanım

Cushing sendromu (CS) adrenal korteksten aşırı miktarda üretilen glukokortikoide kronik olarak vücudun maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür.

Etyoloji

ACTH-bağımlı CS	%80-85
Cushing hastalığı	80
Ektopik ACTH sendromu	10
Nedeni bilinmeyen	5
ACTH-bağımsız CS	%15-20
Adrenal adenom	10
Adrenal karsinom	5
Makronodüler hiperplazi (AIMAH)	<2
Primer pigmente nodüler adrenal hastalık (PPNAD; Carney kompleksi)	<2
McCune Albright sendromu	<2
Gastrik-inhibitör-peptid (GIP)reseptör veya β -adrenerjik reseptörler ektopik ekspresyonu	(çok nadir)

Klinik özellikler

Obezite -gövdesele şişmanlık	% 95
Aydede yüzü	90
Plethora	90
Libido kaybı	90
Deride incelleme *	85
Adet düzensizliği	80
Hipertansiyon	75
Hirsutizm , akne	75
Depresyon / psikoz	70
Deride kolay çürük oluşumu *	65
Glukoz intoleransı	60
Miyopati (proksimal) *	60
Osteopeni / kırık	50
Böbrek taşı	50
Çocukta linear büyümede azalma	70-80

CS'da sık görülen bu klinik bulguların (* hariç) tanısız spesivitelere düşüktür. Buna karşılık (*) işaretli olanlar CS'da en değerli klinik bulgular olup Psödo-Cushing sendromunun (klinik fenotipik bulguların benzerlik gösterdiği durumlar; nöropsikiyatrik hastalıklar, alkol bağımlılığı, yeme bozuklukları, kötü kontrollü diyabet, multipl skleroz, gebelik gibi) ayırıcı tanısında yardımcı olur.

Proksimal miyopati oturup- kalkma veya merdiven inip-çıkma sırasında belirginleşir. Eski fotoğrafların seri olarak değerlendirilmesinde tanıda yardımcı olabilir.

Klinik fenotipte "plethora" kırmızı yüz daima görülmez, bulguların daha az olduğu durumlarda, özellikle kilo artışı, bozulmuş glukoz toleransı ve hipertansiyon yeni ve birlikte ortaya çıkmış ise CS'ndan şüphelenilmelidir. Özellikle genç metabolik sendromu olan ve konvansiyonel tedaviye dirençli hastalarda CS mutlaka taranmalıdır. Bunların yanısıra nedeni bulunamayan osteopeni, osteoporoz ve kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitus'ta gluokortikoid fazlalığı da araştırılmalıdır.

Cushing sendromu kimlerde taranmalıdır ?

1. Aşağıda sıralanan ve glukokortikoid fazlalığına işaret eden klinik bulguları olanlar:
 - a. Anormal yağ dağılımı (özellikle supraklaviküler ve temporal bölgelerde)
 - b. Proksimal kas güçsüzlüğü (miyopati)
 - c. Stria (geniş >1cm, mor renkli)
 - d. Yeni ortaya çıkan huzursuzluk, psikiyatrik semptomlar algılamada-kavramada ve hafızada azalma
 - e. Oligoamenore / amenore, infertilite veya libido azalması/infertilite
 - f. Çocuklarda kilo artışı ile birlikte boyuna büyümenin durması.
2. Yaş grupları ile kıyaslandığında açıklanamayan veya mutad olmayan klinik bulguları bulunanlar:
 - a. Osteopeni riski olmayan genç bir kişide nontravmatik kırık oluşumu
 - b. Hipertansiyonun genç yaşta ortaya çıkması
 - c. Genç bir kişide cilt atrofisi (cildin incilmesi ve kolay ekimoz oluşumu)
3. Metabolik sendrom tanısı konulanlar
4. Sürrenal insidentaloması olanlar
5. Tip 2 diyabeti kontrol altına alınamayan hastalar.

Cushing sendromu biyokimyasal parametrelerindeki patern değişkenlikleri ve klinik bulgularının nonspesifik olabilmesi nedeniyle tanı koymada klinisyenler için ciddi sorun yaratabilmektedir.

Endojen CS'nun tanısına dikkatli bir anamnez ile başlanmalı (oral, parenteral, inhaler ve topikal kortikosteroidler dışlanarak) ve fizik muayene titizlikle tipik bulgular araştırılarak yapılmalıdır. Laboratuvar tetkiklerin genişliği klinik bulgulara göre düzenlenir. Ayrıca, bazı hastalarda aşırı kortizol salınımının episodik (siklik CS) olabileceği bu nedenle taramaların periodik olarak tekrarlanması gerekliliği hatırlanmalıdır. Klinik olarak CS şüphelenilen ancak başlangıç tarama testleri normal olan vakalar mutlaka daha sonraki bir tarihte yeniden tetkik edilmeli ve başlangıçta invaziv işlemler mutlaka ertelenmelidir.

Cushing sendromunda tanı

Biyokimyasal olarak CS 'nun iki karakteristik özelliği vardır. Biri hipofiz-adrenal aksın normal diürenal ritminin kaybolması diğeri ise kortikosteroidin "feedback"ine karşı oluşmuş dirençtir.

İlk basamak tarama testi olarak birkaç test kullanılmakta ise de bunların hiçbiri CS'unu kesinlikle ayırd edebilme kapasitesine sahip değildir.

Cushing sendromu tanısında kullanılan testler

A)Tarama testleri

Overnight DXM supresyon testi

23 veya 24⁰⁰ de 1mg Dekort " 2x0.5 mg tbl" verilip,
08-09⁰⁰ Kortizol < 5 µg/dl (RIA; normal) yalancı (+) %30
< 1.8 µg/dl (HPLC; normal) sensitivite % 100, spesifite % 85

UFC (idrar serbest kortizolü) : 10-45 µg /24 st (IRMA; normal)

HPLC ölçüm "gold standard"

> 4 x normalin üst sınırı (patolojik)

> 250-300 µg /24 st (kesin tanı)

Yaygın olarak kullanılmasına rağmen sensitivite düşük olduğundan hafif hastalığı atlar, genellikle 3-4 ölçüm yapılmalıdır. !!!

Siklik- Cushing sendromunda (yalancı -)

Kronik anksiyete, depresyon, alkolizm, gebelikte (hafif yüksek)

Üniversal olarak, tek başına tarama testi olarak kullanılmamaktadır !!!!!

Faktisöz CS" şüphesinde HPLC ölçümü idrarda sentetik glukortikoidleri tayin edebilir.

Gece yarısı kortizolü (23-24⁰⁰) < 1.8 µg/dl (HPLC; normal)

sensitivite %100, spesifite % 85

> 1.8 µg/dl (uykuda cutt-of)

> 7.5 µg/dl (uyanık iken cutt-of)

CS tanı değeri % 95, sensitivite % 94, spesifite %100

Gece yarısı tükrük kortizolü (23⁰⁰)

Serum serbest kortizolü yansıtır ve midnight kortizole bir alternatiftir.

Oda ısısında bir hafta stabil kalır.

Normal değer aralığı ölçüme bağlıdır ve cut-of'u merkezlere göre farklılıklar gösterir.

Tanısal sensitivite ve spesivite'si yüksektir.

Tanıyı onaylamada ve ayaktan takipte yararlı olabilir.

B) Kesin tanı testleri

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

(09⁰⁰ dan itibaren 6 saatte bir 0.5 mg DXM / 2 gün)

		<u>Normal</u>
2.gün	UFC *	< 10 µg/24st
	17-OHS*	< 3 mg/24 st -idrar
3.gün (08-09 ⁰⁰)	Kortizol < 5 µg/dl (RIA)	
	<1.8 µg/dl (HPLC; sensitivite %95-98)	

*İdrar testleri çoğu merkezde terkedilmiştir.

DXM metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı (örn.; anti-konvülzan, rifadin), malabsorpsiyon veya glukokortikoid direnç sendromlarında sonuçlar yanıltıcıdır !!!!!.

Düşük doz (2 gün 2 mg) DXM supresyon testi + CRH testi

DXM testine 12.⁰⁰ başlanır ve son doz 06.⁰⁰ alınır ve aynı gün 08.⁰⁰ CRH (100 µgr) İV yapılır 15 dk sonra serum kortizol > 1.4 µg/dl (=Cushing sendromu) sensitivite ve spesivite %100

C) Ayırıcı tanı testleri

ACTH ölçümü (09⁰⁰)

< 10 pg/ml (ACTH-bağımsız)

> 15 pg/ml (ACTH-bağımlı)

Ektopik ACTH > 8 x hipofizer ACTH

(≥500 pg/ml) % 10 hipofizer !!!

Endokrinolog için en zor kararlardan biride hipofizer (Cushing hastalığı) ve hipofizer olmayan (ektopik) ACTH ayırımını yapmaktır. ACTH salgılayan hipofiz dışı nöroendokrin tümörler (karsinoid tümörler) Cushing hastalığının klinik bulgularından bazılarını taklid edebilirler. Yüksek doz DXM supresyon testi ile suprese olur ve hipofizer ACTH değerleri gösterebilirler. Ayrıca bu tümörler sıklıkla küçük (<1cm) olduklarından modern yöntemlere rağmen görüntülenemeyebilirler. Diğer taraftan hipofiz insidentalomalarında karar vermeyi karmaşık hale getirebilir. Bu durumda ayırıcı tanıda görüntüleme den ziyade biyokimyasal değerlendirilme önemli olmalıdır.

Yüksek doz (2 gün 8 mg veya tek doz 8 mg) DXM supresyon testi
(6 saatte bir 4 tbl /2 gün) veya (23-24⁰⁰ de 16 tbl)

3.gün veya ertesi gün kortizol (08-09.⁰⁰) < %50 bazal kortizol (+ yanıt)

Cushing hastalığı % 83 (+) yanıt

Ektopik ACTH sendromu % 98 (-) yanıt

CRH testi (100 µg veya 1 µg /kg , İV)

0, 15.- 30. ve 60.dk ACTH yanıtı

ACTH \geq %50 ; kortizol \geq %20 artış = (+) yanıtı

Cushing hastalığı	> % 90	(+) yanıt
Ektopik ACTH sendromu	% 90	(-) yanıt
	% 10	(+) yanıt

Bilateral inferior petrozal sinüs ornekleme (BİPSS) + CRH (100 µg İV)

(0., CRH- 2., 5., ve 10.dk ACTH)

Santral/Perifer ACTH	0.dk (bazal)	CRH sonrası
Cushing hastalığı	>2	>3
Ektopik-ACTH sendromu	<2	<3

Cushing hastalığında: sensitivite % 96, spesifisite % 100

Santral sol-sağ ACTH gradienti >1.4 (% 75-80 adenomun bulunduğu bölgeyi gösterir)

Yalancı (+): nadir

Yalancı (-): anormal venöz drenaj

Komplikasyon: % 0.005 (nörovasküler)

Hipertansiyonu kontrol altına alınamayan hastaya BİPSS yapılmamalıdır !!!.

Sonuç olarak; klinik şüphe veya riskli grupları taramada farklı merkezlerde farklı testler uygulanmakta ise de günümüzde çoğunlukla ilk önce

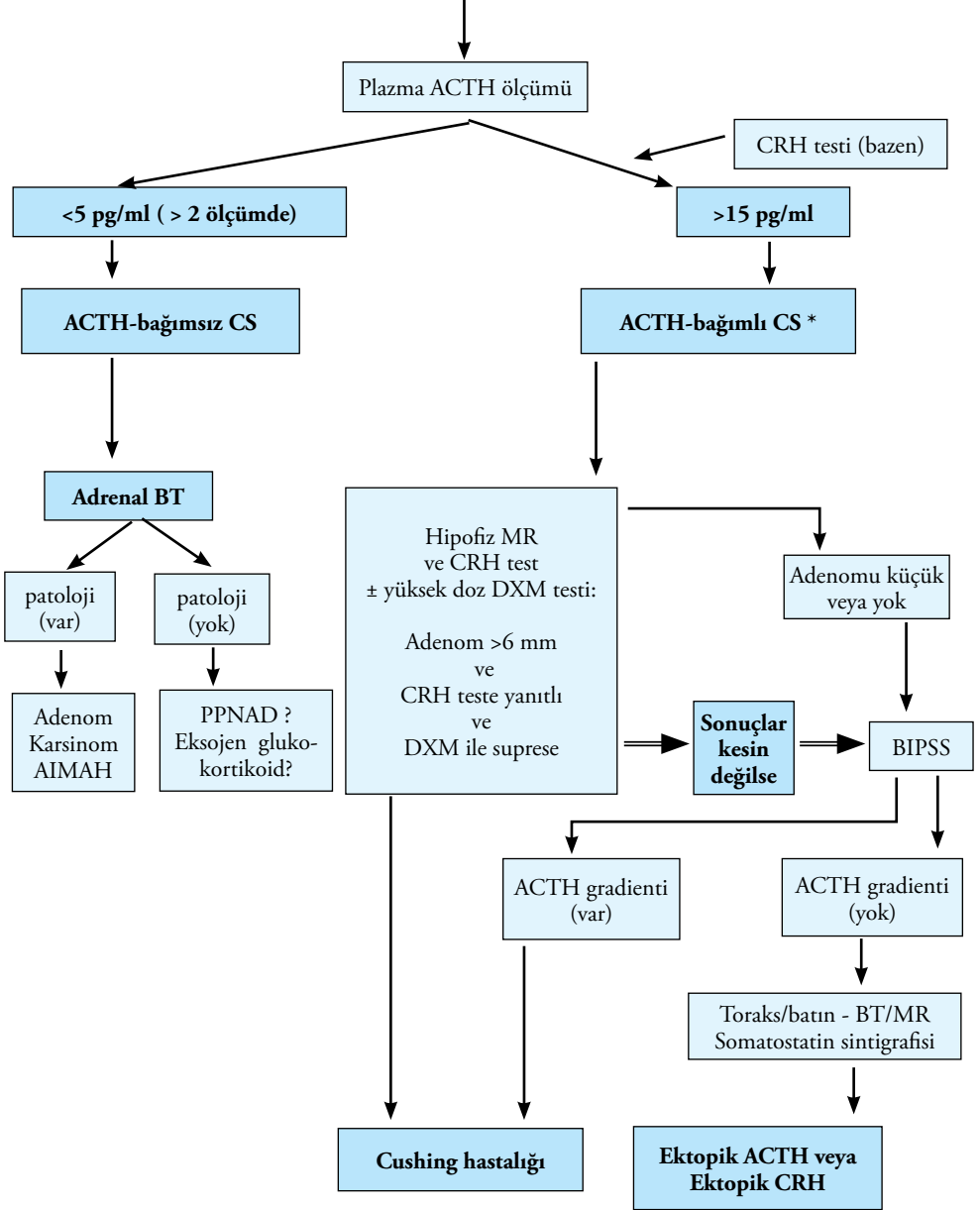
1. Düşük doz deksametazon (2 gün 2 mg DXM) supresyon testi
2. Gece yarısı plazma veya tükürük kortizolü
3. 24 saat idrar serbest kortizolü (UFC-HPLC ile). Bu 3 tetkik yapılarak hiperkortizolizm / CS onaylanmaktadır.

CRH, Desmopressin (AVP) testleri: Bazen gerekebilir. CRH ve AVP, her ikisinde hipofizden ACTH salgılatırlar. CRH ayırıcı tanıda AVP'den daha üstündür. Bu nedenle birlikte yapılmasının tek başlarına yapılmalarından çok daha anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Desmopressin testi (10 µg/İV) (serum kortizolü \geq %37 artış = Cushing hastalığı) kullanılmıştır ancak yalancı (+) yüksekliğin fazlalığı ve gastrointestinal yan etkiler nedeni ile kısıtlı olarak ACTH bağımlı CS'nun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

CUSHİNG SENDROMUNDA AYIRICI TANI

Cushing Sendromu



(*): Ektopik ACTH tanısı kesin ise (örn.; küçük hücreli akciğer kanseri) BIPSS gerekmez.

Cushing sendromunda görüntüleme

- Hipofiz MR (adenomların % 70 'ini gösterir)
- Ektopik ACTH sendromu
 - Toraks HRCT/Batın MR
 - Octreotid sintigrafisi
 - PET
- Sürrrenal BT/MRI
 - Bilateral hiperplazi, adenom veya karsinom
 - PPNAD
 - Bilateral makronodüler hiperplazi

Cushing sendromunda tedavi

Cushing hastalığı

- Transsfenoidal adenomektomi
 - Remisyon (09⁰⁰ kortizol <1.8 µg/dl -HPLC)
 - Mikroadenomlarda % 80
 - Makroadenomlarda <% 50
 - Nüks (% 5)
- Birinci ameliyatta başarı sağlanamaz ise
 - a) İkinci ameliyat veya total hipofizektomi (özellikle yaşlılarda)
 - b) Hipofiz ışınlaması (konvansiyonel RT/gamma-knife) + steroid hormon sentezini inhibe eden ilaçlar verilir.
 - Metyrapone (2-4 gr/gün)
 - Ketoconazole (2 x 300-600 mg/gün)
 - Mitotane (3-6 gr /gün, oral, 4 doza bölünerek)
 - Aminoglutethimide (3 x 250 mg/gün)
 - Cyproheptadine (3 x 250 mg/gün)
 - Trilostane (200-1000 mg/gün)
 - Etomidate (0.3 mg/kg/saat/ IV)

Medikal tedaviye rağmen tümör aktif ise veya neden tam olarak tespit edilemediğinde bilateral adrenalectomi ile hiperkortizolemi hemen ortadan kaldırılır. Günümüzde Nelson sendromu için (tümörün periyodik MR taramalarının mümkün olması nedeniyle) profilaktik radyoterapi daha az kullanılmaktadır. Daha sonra gelişecek Nelson sendromuna cerrahi veya radyoterapötik olarak yaklaşılabılır.

Ektopik ACTH sendromunda

- Tespit edilen primer tümörün (steroid koruma altında) çıkarılmasıdır
- Tümör tespit edilemediğinde
 - Ağır hastalarda bilateral sürrenalektomi
 - Kliniği ağır olmayanlarda veya “sıklık Cushing sendromu” nda steroid hormon sentezini bloke eden ilaçlar verilerek görüntüleme takipleri yapılabilir.

Cushing sendromunda

Etyolojiye göre tek taraflı veya bilateral sürrenalektomi uygulanır.

Cushing sendromunda ameliyat sırasında ve sonrasında takip

Ameliyat günü (tüm etyolojik nedenlere yönelik) hastalar steroid korumasına alınır. Hidrokortizon 200-300 mg iv/gün/dort doza bölünerek, veya eşdeğeri metilprednizolon (20 mg hidrokortizon = 4 mg metilprednizolon) verilir. Ancak bilateral sürrenalektomide glukokortikoid ve mineralokortikoid etkinin eşitliği nedeniyle hidrokortizon verilmelidir.

Ameliyat sonrası parenteral doz her gün %50 azaltılarak 50 mg hidrokortizona inildiğinde ve oral beslenmeye geçildiğinde eşdeğer prednizolon dozuna geçilir. Bu süre zarfında steroid eksikliği bulguları (halsizlik, ateş, hipotansiyon, bulantı, kusma, artralji, iştahsızlık, deride pullanma gibi) yakından izlenmeli, semptomatik olanlara bir önceki doza tekrar geri dönülerek daha sonra azaltma yapılmalıdır.

Başarılı transfenoidal adenomektomi sonrası HPA aksın toparlanması ~ 6-8 ay sürer (12 aya uzayabilir) bu nedenle hastanın kortizol düzeyleri yakın takip edilmelidir. Replasman altında kortizol değeri zaman zaman ölçülmeli ve 10 µg/dl tespit edildiğinde replasman kesilmelidir.

Bilateral sürrenalektomili hastalarda ise hidrokortizon dozu 100 mg/gün altına inildiğinde mineralokortikoid etkisinin kaybolduğu bilinmektedir. Bu hastalarda oral prednisolona geçildiğinde replasman tedavisine mineralokortikoid (9α-Fluorohidrokortizon; 0.1 mg Astonin-H veya Florinef tbl) ilave edilmelidir.

Bilateral sürrenalektomili hastalara stres durumlarında (infeksiyonlar, gastroenterit, ameliyatlar gibi) almakta olduğu replasman dozunun kendilerine yeterli olmayacağı ve mutlaka doktoru ile temasa geçmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Hatta mümkünse hastalığına ait bir bilgiyi yanında taşımasında önerilmelidir.

HIPOPİTÜİTARİZM

Tanım

Hipopitüitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise panhipopitüitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopitüitarizm adı verilir. Hipopitüitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir. Hipopitüitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında üç ile beş hormon eksikliği rapor edilmiştir. Normal bireylere göre hipopitüitarizmli hastalarda mortalite oranı 1.2 ile 2.2 kat arttığı gösterilmiştir.

Hipopitüitarizm nedenleri

Hipopitüitarizm kalıtsal (tablo 1) ve edinsel (tablo 2) bozukluklara bağlı gelişebilir.

Tablo 1. Hipopitüitarizmin kalıtsal nedenleri

Gelişimsel neden
Genetik KAL mutasyonu Prader-Willi sendromu Lawrence-Moon-Biedl sendromu
Reseptör Melanokortin reseptörü GHRH reseptörü CRH reseptörü GnRH reseptörü Leptin ve leptin reseptör defekti
Yapısal Pitüiter aplazi Pitüiter hipoplazi SSS kitleleri, ensefalosel
Transkripsiyon faktör defekti PITX2 Prop1 Pit-1(POU1F1) HESX1 LH3 DAX1
Hormon mutasyonu GH-1 Bioinaktiv GH FSH β LH β POMC TSH β

Tablo 2. Hipopitüitarizmin edinsel nedenleri

<p>Travmatik Cerrahi rezeksiyon Radyoterapiye bağlı hasar Kafa travmaları</p>	<p>Ependimoma Glioma Kranıyofaringioma Hipotalamik hamartoma, gangliositoma Pitüiter metastazlar Hematolojik maligniteler Lösemi Lenfoma</p>
<p>İnfiltratif/İnflamatuvar Primer hipofizit Lenfositik Granümatöz Ksantomatöz Sekonder hipofizit Sarkoidozis Histiositozis X İnfeksiyonlar Wegener granüломатosis Takayasu hastalığı Hemokromatosis</p>	<p>Fonksiyonel Nütrisyonel Kalori kısıtlaması Malnütrisyon Aşırı egzersiz Kritik hastalıklar Akut hastalıklar Kronik böbrek yetersizliği Kronik karaciğer yetersizliği Hormonel Hiperprolaktinemi Hipotiroidizm Cushing hastalığının tedavisi sonrası</p>
<p>İnfeksiyonlar Tüberküloz Pnömosistis karini Fungal (histoplazmosis, aspergilosis) Parazitler (toksoplazmosis) Viral (sitomegalovirüs)</p>	<p>İlaçlar Anabolik steroidler Glukokortikoid fazlalığı GnRH agonistleri Estrojen Dopamin Somatostatin analogları Tiroid hormon fazlalığı</p>
<p>Vasküler Gebelikle ilişkili Anevrizma Apopleksi Diyabet Hipotansiyon Arteritis Orak hücre hastalığı</p>	
<p>Neoplastik Pituiter adenom Parasellar kitle Rathke kisti Dermoid kist Meningioma Germinoma</p>	

Klinik özellikler

Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Hipofiz kompresyonuna veya yıkıma bağlı gelişen hipopitüitarizmde hormon yetmezliği sıralaması zaman içinde GH, FSH, LH, TSH ve ACTH yetmezliği şeklinde gerçekleşir. PRL sekresyonu en geç etkilenir. Çocukluk çağında başvuru nedeni büyüme geriliği iken, erişkinde hipogonadizm en erken semptomdur.

Çocuklarda GH eksikliği büyüme ve gelişme geriliğine neden olurken, erişkinlerde anormal vücut kompozisyonu, azalmış kas kitlesi ve gücü, halsizlik, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve artmış kardiovasküler risk görülür.

Gonadotropin eksikliği kadında menstrüel bozukluklara (oligo/amenore), meme atrofisine, infertiliteye, erkekte erektil disfonksiyona, kas kitlesinde azalma, genel kuvvetsizlik, infertilite, testis atrofisi ve seksüel kılırlarda azalma gibi bulgulara neden olur. Her iki cinsten de kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilir.

Hipofizer yetmezliğin sonraki dönemlerinde TSH ve ACTH eksikliği ortaya çıkar. TSH eksikliği çocukta büyüme geriliğine, çocuk ve erişkinde hipotiroidide görülen belirti ve bulgularına neden olur. ACTH eksikliği sekonder adrenal yetmezliğe neden olur ve glukokortikoid eksikliğine mineralokortikoid eksikliği eşlik etmez. PRL eksikliği laktasyon yetmezliğine yol açar. Vazopressin yapımı ve salgılanması azaldığında ise diabetes insipidus gelişir.

Tanı

Hipopitüitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir. Subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu nedenle hipotalamik ve hipofiz kitlesi, kraniofasyal anormallikleri, beynin inflamatuvar ve granülatöz hastalıkları, baş ve boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, kafa travması, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahisi, yeni saptanmış boş sella, doğum sırasında aşırı kanama gibi durumlarda hastalar hipofiz bezi yetersizliği yönünden değerlendirilmelidir. Hipopitüitarizm şüphesi olan her hasta;

- sellar ve parasellar bölgede yer kaplayan oluşum
- pitüiter disfonksiyon belirti ve bulguları

yönünden ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Tanı laboratuvar olarak da desteklenmeli ve izlenmelidir. Laboratuvar değerlendirme bazal trofik ve hedef endokrin bez hormonlarının eşzamanlı ölçümü ile başlamalıdır.

- TSH - serbest T₃ (sT₃), serbest T₄ (sT₄)
- ACTH - kortizol
- GH - IGF-1
- FSH, LH - E₂ (kadınlarda), testosteron (erkeklerde)
- PRL

Tanı, hem hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması ile konular. Düşük sT₃ ve sT₄ düzeyine uygunsuz olarak normal veya düşük TSH düzeyi eşlik etmesi primer hipotiroidiyi ekarte ettirerek santral hipotiroidiyi düşündürür. TRH stimülasyon testi rutin olmamakla birlikte bazen sekonder (hipofizer nedenli) ve tersiyer (hipotalamik nedenli) hipotiroidinin ayırımında kullanılabilir.

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diüurnal ritm izler. Normal bazal koşullarda (sabah saat 6.00 ile 8.00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Sabah ölçülen serum kortizol düzeyi 18 µg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz aksın intakt olduğu, 3 µg/dl altında bir kortizol düzeyi ise adrenal yetmezliğin kesin kanıtı olduğu olarak ifade edilir. 3-19 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir. ACTH rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler aşağıda özetlenmiştir.

ACTH stimülasyon testi

ACTH stimülasyon testinde 250 µg ACTH (cosyntropin) i.v. olarak verilir. Serum kortizol düzeyi 0., 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinde ölçülür. 18 µg/dl ve üzerinde ölçülen kortizol değerleri ACTH rezervinin iyi olduğunu gösterir. Kortizol cevabı yeterli demek için pik kortizol değerinin 20 µg/dl ve üzeri olarak da kabul edenler vardır.

Ülkemizde bulunan, synacten 1 mg ampul ile intramüsküler olarak yapılabilecek ACTH uyarı testi, yurtdışından intravenöz formu getirtemeyen merkezlerde uygulanabilir. Synacten depot ampul (tetracosactin) 1 mg intramüsküler olarak uygulanır. Serum kortizol değerleri 0., 6. saat ve 24. saat kan örneklerinde ölçülür, serum kortizol değeri >20 µg/dl ise test sonucu normal kabul edilebilir.

ACTH stimülasyon testi adrenal bezin fonksiyonel durumunu direk, hipotalamo-hipofizer aksı ile indirekt olarak değerlendirir. Yeni ACTH yetmezliği gelişmiş vakalarda, adrenal bezlerde henüz atrofi gelişmediği için dışardan verilen ACTH'ya kortizol cevabı yeterli olabilir ve bu vakalar atlanabilir.

1. Düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi

Verilen 250 µg ACTH suprafizyolojik bir doz olduğu için subklinik pitüiter ve adrenal yetmezlik vakaları için düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi gündeme gelmiştir. Düşük doz ACTH stimülasyon testi hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın değerlendirmesinde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

2. İnsulin tolerans testi (İTT)

İTT hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde "altın standart" olarak kabul gören bir testtir. İTT'de 0.1-0.15 U/kg i.v. bolus regüler insulin verilerek hipoglisemi oluşturulur. Hipoglisemi semptomları ile birlikte glukoz düzeyi 40 mg/dl'nin altına düştüğünde belirli aralarla glukoz, kortizol ve gerekirse GH için kan örnekleri alınır. Hipotalamo-hipofizer aksın normal olduğunu söyleyebilmek için hipoglisemi anındaki pik kortizol değeri 20 µg/dl ve üzerinde olmalıdır. İTT hekim gözetiminde yapılmalıdır. Yaşlılarda, kardiovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda yapılmamalıdır.

3. Metirapon testi

Metirapon 11-deoksikortizolü kortizole çeviren 11-β hidroksilaz enzimini inhibe eder. Normal kişilerde bu enzimin inhibisyonu ile kortizol düzeyi azalır, 11-deoksikortizol düzeyi ise 7 µg/dl ve üzerinde bir artış gösterir. Düşük kortizol düzeyi ACTH sekresyonunu artırır. Artmış 11-deoksikortizol glukokortikoid aktivitesi olmadığından ACTH'yı baskılayamaz. ACTH rezervi olmadığı durumlarda ise 11-deoksikortizol düzeyinde yeterli artış olmaz. Metirapon testinde yeterli enzim inhibisyonu olduğunu söyleyebilmek için test sonunda kortizol düzeyi 5 µg/dl'nin altında olmalıdır. Metirapon ülkemizde yoktur.

Hipogonadotropik hipogonadizm (gonadotropin yetersizliği) tanısı erkeklerde düşük testosteron, premenopozal kadınlarda düşük estradiol düzeyine normal veya düşük gonadotropin düzeylerinin eşlik etmesi ile 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. Erişkinlerde GnRH testi ek bilgi sağlamadığı için önerilmemektedir.

Primer hipotalamo hipofizer hastalığı, radyoterapi ve beyin travması öyküsü, çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği öyküsü olması durumunda erişkinde büyüme hormonu eksikliği düşünülmeli ve laboratuvar olarak kanıtlanmalıdır. Tanı için konsensusa göre hipotalamo-hipofizer hastalığı ve bir veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği olan erişkinlerde bir GH stimülasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test gereklidir. GH noksanlığının tanısında kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır:

- 1) İTT
- 2) Kombine GHRH + arginin testi
- 3) Glukagon stimülasyon testi
- 4) Arginin stimülasyon testi

Erişkinde GH eksikliğinin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, diabetes melitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. GH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin GH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır GH eksikliği olanların sadece % 17'sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir.

Poliüri (idrar volümü>3 L/gün veya 40 mL/kg/gün), polidipsi antidiüretik hormon eksikliği (ADH), yani diabetes insipidusu düşündürür. Tanıda plazma osmolaritesi, idrar dansitesi ve osmolaritesi yanında, 8 saatlik su kısıtlama testi ve test sonunda vazopressine verilen cevabın değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılır. Ön hipofiz hormon eksikliğinin diabetes insipidus bulgularını maskeleyebileceği unutulmamalıdır.

Pitüiter yetmezliğin nedenine yönelik görüntüleme yöntemleri ve diğer testler

Klinik ve laboratuvar hipopitüitarizm varlığında hipotalamo-hipofiz bölgesine yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MR) istenmelidir. Serum ve beyin-omurilik angiotensin konverting enzim (nörosarkoidoz yönünden), serum ferritin (hemokromatozis), insan korionik gonadotropin (HCG) (germ hücre tümörü) gibi tetkikler yardımcı testler olarak etyolojiyi aydınlatmada ek bilgi sağlayabilir. İzole/multipl pitüiter hormon eksikliği sendromlarında genetik testler de yararlı olabilir.

Hipopitüitarizmin tedavisi

Tedavi 1) alta yatan nedene yönelik ve 2) hormonal eksikliğe yönelik olarak iki başlık altında incelenebilir.

Hipofiz ve parasellar bölge tümörlerin tedavisi nedene yöneliktir. Hipopitüitarizmde hormon replasman tedavisi fizyolojik hormon salgısını taklit edecek ve homeostazı sağlayacak şekilde verilmelidir. Tedavide GH, ADH ve fertilité sağlanması için kullanılan gonadotropinler dışında hedef endokrin bez hormonları kullanılır. Her hipopitüitarizmli hasta, hastalığı ve tedavisi konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. ACTH yetersizliği olan hastalar, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik, kolye veya künye taşımaktadır. Stres durumlarında glukokortikoid replasman dozunun artırılması gerektiği hastaya söylenmeli ve hasta bu konuda eğitilmelidir. ACTH eksikliği ile birlikte TSH eksikliği de olan hastalarda tedavide öncelik ACTH eksikliğinin tedavisine verilmelidir. Hipopitüitarizmde hormon replasman tedavisi tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hipopitüitarizmde hormon replasman tedavisi

Hormon eksikliği	Replasman	Doz
GH	GH	0.27-0.7 mg s.c. akşam
ACTH	Hidrokortison veya Prednison	10 mg sabah, 5 mg öğle, 5 mg akşam üstü 5 mg sabah (gerekirse 2.5 mg aksam)
TSH	L-tiroksin	75-150 µg / gün
Gonadotropinler		
Kadın	Konjüge estrogen veya Estradiol valerate Transdermal estradiol	0.625-1.25 mg /gün oral 1-2 mg/gün oral 25-100 µg/24 saat
Erkek	Testosteron	250 µg i.m. 2-3 haftada bir veya 50 mg/gün transdermal jel
PRL	-	-
ADH	Desmopressin	10-40 µg / gün, 2-3 bölünmüş dozda intranazal 300-600 µg/gün , 2-3 bölünmüş dozda, oral

ERİŞKİNDE GH TEDAVİSİ

Erişkinde GH tedavisinin gerekçeleri ve amaçları

FDA 1996'da erişkinde GH tedavisi uygulamasını onaylamış olup GH tedavisinin nasıl ve ne dozda uygulanacağı konusundaki tartışmalar kılavuzlara rağmen halen devam etmektedir. GH eksikliği erişkinlerde başlıca şu bozukluklara sebep olmaktadır.

- Vücut kompozisyonunda değişiklik (kas kitlesinde azalma, yağ dokusunda artış)
- Lipid profilinde değişiklik
 - HDL-kolesterolde azalma
 - LDL-kolesterolde artış
- Kemik mineral dansitesinde azalma
- Kardiyovasküler mortalitede ve ilgili diğer risk faktörlerinde artış
- Quality of life (QoL)'da bozulma

Erişkinde uzun süreli GH tedavi uygulaması ile bu bozukluklardaki düzelme farklı çalışmalarla gösterilmiştir.

Erişkin GH eksikliği sebepleri

GH eksikliğinin erişkinlerdeki sebepleri üç grup altında sınıflandırılabilir:

- Çocuklukta başlayıp erişkin dönemde de devam eden GH eksikliği (konjenital-genetik)
 - Yapısal lezyonlar veya travmaya sekonder olarak gelişen erişkin GH eksikliği
 - İdiyopatik GH eksikliği
- a. Çocuklukta başlayıp (konjenital-genetik) erişkin dönemde de devam eden GH eksiklikleri izole olabileceği gibi çoklu hormon eksikliği şeklinde de görülebilir. Bunlar mutasyonlara, otozomal geçişli hastalıklara ve konjenital anatomik anomalilere bağlı olabilir. Çeşitli infiltratif hastalıklar, tümörler, cerrahi müdahaleler de GH eksikliğine neden olabilir.
- b. Yapısal lezyonlara veya travmaya bağlı GH eksikliği erişkinde en sık görülen sebeptir. Bunlar arasında en çok rastlanan hipofiz adenomları ve buna bağlı bir cerrahi müdahale ve radyoterapi sonucu ortaya çıkan GH eksikliğidir. Makroadenomlarda %30-60 oranında bir veya daha fazla hormon eksikliği ortaya çıkabilir. Bunların dışında postpartum hipofiz nekrozu (Sheehan Sendromu) ve travmatik beyin hasarı (TBH)'da GH eksikliği sebeplerindedir.
- c- Erişkin idiyopatik GH eksikliği nadir görülür. Kabul edilebilir, kesin bir kriteri olmamakla birlikte, GH'nın patolojik olaylardan ilk etkilenen hormon olması önemlidir. Klinik olarak izole idiyopatik GH eksikliğinden şüphelenmek ve GH stimülasyon testlerinde yetersiz cevap almak yardımcı olabilir.

Erişkin GH eksikliğinin teşhisi

- Klinik bulgular: Kas kitlesinde azalma, yağ kitlesinde artış, hayat kalitesinde azalma, anksiyete, emosyonel bozukluk, depresyon, halsizlik, isteksizlik, terlemede azalma, trunkal obezite, bel-kalça oranında artış, libido da azalma v.b.

- b) Bazal hormon ölçümleri: IGF-1 ve IGF-BP₃ seviyesi: Erişkinde GH eksikliklerini ekarte ettirmez.
- c) Dinamik testler:
- İTT (İnsülin Tolerans Testi): Altın standart olarak kabul edilir. Pik GH < 3 ng/ml' dir.
 - Arginin + GHRH: Son yıllarda üzerinde en çok durulan testlerdendir.
 - Arginin
 - Klonidin
 - Levodopa
 - Arginin + Levodopa
 - GHRH + GHRP-6
 - Glukagon testi
- * İki veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği ile birlikte IGF seviyesinin <84 ng/ml olması GH eksikliği için belirleyici olabilir.
- * IGF-1 seviyesinin normal olması erişkin GH eksikliğini ekarte ettirmez. Yani IGF-1 seviyesi erişkin GH eksikliğinin teşhisi için iyi bir marker değildir.
- * Düşük IGF-1 seviyesinin olduğu durumlar; katabolik durumlar, karaciğer hastalıkları, böbrek bozuklukları v.b. dikkate alınmalıdır.

Erişkin GH tedavisi başlama dozları, tedavi rejimleri

Erişkin GH replasman tedavisinde, dozlar çocuk hastalardan düşüktür. Ağırlığa, yaşa ve cinse göre doz titrasyon rejimleri kullanılabilir. Kadınlarda aynı IGF-1 seviyesine erişmek için daha yüksek doz gerekir. Oral estrogen replasman tedavisi alan kadınlar içinde bu durum geçerlidir. Transdermal estrogen tedavisi sırasında GH dozunun azaltılması gerekebilir. Yaşla birlikte GH replasman tedavisinin dozu azaltılmalıdır.

GH erişkin replasman tedavisinde daha çok tercih edilen kişiye göre doz uygulaması rejimidir. Buna göre doz 0.6 -1.2 IU/gün = 0.2 - 0.4mg/gün arasında uygulanır. Düşük doz başlanıp IGF-1'in yaşa göre normal değerleri kriter alınarak yan etkilere göre doz artırılabilir (0.1-0.2 mg/gün, 1-2 ayda bir).

Yaşlılarda (>50-60 yaş) 0.1-0.2mg/gün, daha gençlerde (<30 yaş) 0.4-0.5 mg/gün dozla başlanabilir. Birkaç ayda bir doz artırıldıktan sonra istenilen doza varıldığında, altı ayda bir düzenli takip yapılmalıdır. Yan etkiler, IGF-1 seviyesi, lipid profili, kan şekeri ve kemik dansitometrisi (1-2 yılda bir) gibi parametreler kontrol edilmelidir. Tedavi başlangıcında diğer hipofiz hormonlarının (tiroid, adrenal, gonadal) eksikliği de gözden geçirilmeli, gerekirse onlara yönelik tedavi de yapılmalıdır.

IGF-1 ölçümü erişkinde GH eksikliğinin tanısı için iyi bir gösterge olmamasına karşılık GH replasman tedavisinin takibinde ve monitorizasyonunda çok değerlidir.

* GH replasman tedavisi ne kadar süre verilmelidir? İstenilen hedefe varıldığında ve fayda sağlandığında tedavi kesilmeli midir? Bu konu henüz açık değildir

- * Bir yıllık tedavi ile GH replasmanı ile objektif ve beklenen fayda sağlanmamışsa tedavi kesilmelidir.
- * Çocuklukta başlayıp erişkin döneme geçen ve GH eksikliği olan hastalarda tedavi kesilmişse tekrar incelenip, somatik durumu ve diğer parametreler dikkate alınarak tedaviye tekrar başlanmalıdır. Bu safhada doz 0.2-0.5mg/gün ile başlanır ve yaş-cinse spesifik IGF-1 değerlerine göre doz ayarlanır. Genellikle 2 mg/gün üzerindeki doza gerek kalmaz. Bu vakalarda 6 ayda bir IGF-1 seviyesi kontrol edilmelidir.
- * IGFBP-3 seviyesi ölçümü şu andaki bilgilere göre GH tedavisinin takibinde çok anlamlı değildir.

Erişkin GH tedavisinin faydalı etkileri

- a. Vücut kompozisyonu üzerine
 - Yağ kitlesinde azalma (özellikle abdominal bölgede)
 - Bel-kalça oranında azalma
 - Kaslı vücut kitlesinde artış
 - Total vücut suyunda artış
- b. Kardiyovasküler risk faktörleri üzerine
 - LDL-kolesterolde azalma
 - Total kolesterolde azalma
 - HDL-kolesterolde artış
 - Kardiyak output ve stroke volümünde artış
 - Diyastolik fonksiyonlarda düzelme
 - Sol ventrikül kitlesinde artış
 - Arterial intima media kalınlığında azalma
 - İnflamatuvar belirteçlerde azalma (C-RP ve IL-6)
 - Kardiyak otonomik tonüste düzelme

Erişkin GH replasman tedavisi yan etkileri ve riskleri

Yapılan çalışmalarda GH replasman tedavisinde doz arttırıldıkça yan etkilerin arttığı gösterilmiştir. Doza bağlı yan etkilerin en önemlisi sıvı retansiyonudur (%5-18). Bunun dışında parestezi, eklem sertliği, periferik ödem, artralji ve miyalji olabilir. Karpal tünel sendromuna % 2 oranında rastlanmaktadır. Bu yan etkilere yaşlılarda, obezlerde ve kadınlarda daha sık rastlanıldığı bildirilmektedir. Yan etkiler genellikle doz azaltılınca kaybolmakta veya azalmaktadır. Sıvı retansiyonuna bağlı olarak bazı hastalarda kan basıncında artış görülebilir.

İnsülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi nadirdir. Bu daha çok yaş, vücut kompozisyonu ve genetik yatkınlık ile ilgili olabilir. Uygun doz rejimleri ile risk azaltılabilir. Diğer yandan GH replasman tedavisinin risk faktörleri üzerine olumlu etkileri de insülin sensitivitesini arttırmaktadır. Bunları dikkate alarak GH replasmanı yapılacak diyabetik hastalarda antidiyabetik tedavi iyi takip edilmeli ve düzenlemeler yapılmalıdır. Retinopati GH replasman tedavisinde nadir görülen ciddi komplikasyonlarından. Çocuklarda benign intrakraniyal hipertansiyon bildirilmiştir. Yaşlılarda ve yüksek doz GH verilenlerde nadiren jinekometri rapor edilmiştir. Erişkinde GH replasman teda-

visine bağı olarak intrakranial ve ekstrakranial tümör rekürrensini gösteren bulgular en azından 10 yıllık tedavi dönemi için gösterilememiştir. Ancak aktif malignite mevcudiyetinde GH tedavisi kontrendikedir.

GH tedavisi sırasında sT_4 ve serum kortizol seviyesinde azalma rapor edilmiştir. Bu açıdan tedavi sırasında T_4 seviyesi takip edilmeli, gerekirse T_4 tedavi dozu artırılmalıdır. Diğer yandan hipotalamo-hipofizer-adrenal aks GH replasman tedavisi öncesi iyi bir şekilde değerlendirilmeli, gerekirse glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır.

Erişkin GH tedavisinde maliyet - etki ve güvenilirlik

Sonuç olarak yapılan birçok çalışmada GH replasman tedavisinin faydaları ve etkinliği ortaya koyulmuştur. En azından 10 yıllık tedavi tecrübesinde önemli bir yan etkisi olmadığı bildirilmektedir. Bütün bunlar dikkate alındığında uygun teşhis edilen hastalara, minimum etkili dozda maksimum faydayı sağlayacak şekilde tedavi uygulandığında maliyet açısından da tercih edilebilir bir tedavi olacaktır.

HIPOFİZ BEZİ FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ACTH, TSH, LH, FSH düzeylerinin düşük değerleri ile birlikte hedef organın düşük hormon düzeyleri bulunduğu sekonder yetersizlik tanısı kolayca konulabilir. Örneğin klinik hipogonadizm semptomlarıyla birlikte düşük gonadotropin ve düşük testosteron veya östrojen düzeyleri sekonder hipogonadizm düşündürür. Hipotalamik nedenlerle hipofizer nedenleri birbirinden ayırt etmek için spesifik hipofiz uyarı testleri gereklidir. Bununla birlikte birçok vakada tedavileri farklı olmadığı için hipofizer nedenlerle hipotalamik nedenleri birbirinden ayırt etmenin pratik önemi olmamaktadır.

Hipofizer uyarı testleri

I. TSH Aksı

Hipofizer hastalığı olan bireylerde, serum TSH değerleri düşüktür ve direkt olarak tirotrof hücreleri uyaran intravenöz TRH uygulaması sonrası artmaz. Hipotalamik hastalığı olan hastalarda ise hipotiroidi varlığında TSH düşük, normal veya hatta hafifçe yüksek olabilir. TRH uygulandıktan sonra normal boyutta fakat gecikmiş TSH yükselmesi görülür. Normal veya artmış TSH düzeylerine rağmen paradoksal olarak hipotiroidi varlığı bu hastalarda TSH biyoaktivitesinin düşük olması ile açıklanır. TSH molekülünün tam biyolojik aktivite gösterebilmesi için endojen TRH gerekli görünmektedir.

TRH testi

Amaç: Hipofizer TSH salınım yetersizliğinin olup olmadığını tanımlamada kullanılır

Yapılışı:

- Bazal TSH için kan örneği alınır
- Sentetik TRH 200-400 µg intravenöz uygulanır
- TRH uygulandıktan 30 ve 60. dakikalarda TSH için kan örnekleri alınır.

Yorumlama:

TRH uygulaması sonrası TSH normal bireylerde 5 mIU veya daha fazla artar. Erişkinde ortalama tepe yanıt TRH uygulandıktan 20-40 dakika sonra, 15-16 mIU civarındadır. 40 yaş üzeri erkeklerde yanıt daha az olabilir. Bu grupta bazale göre 2 mIU artışlar normal kabul edilebilir.

II. Gonadotropin Aksı

Sentetik GnRH, gonadotropin için direkt bir uyarıcıdır. İntravenöz olarak injekte edilir; LH ve FSH yanıtları değerlendirilir. Hipofizer harabiyeti tam olan hastalarda bazal serum LH ve FSH düzeyleri düşüktür ve GnRH injeksiyonu sonrası artış olmaz. Hipotalamik hastalığı olan bireyler genel olarak GnRH'ya yanıt verir. Bazen tam yanıt elde etmek için uzun süreli uygulamak (400µg, 5 gün süreyle) gerekebilir.

Gonadotropin rezervi, kompetitif östrojen antagonisti olan oral klomifenle de değerlendirilebilir. Normal erişkin erkek ve kadında klomifen uygulaması gonadal steroidlerin hipotalamus üzerine inhibe edici feedback etkilerini bloke ederek hem LH hem de FSH düzeylerinin artışına yol açar. Önemli bir araştırma aracı olmasına karşın klomifen testi pratikte seyrek uygulanmaktadır.

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) testi

Amaç: Hipofizer gonadotropin salınımını değerlendirmek

Yapılışı:

- Kadın hastalarda menstruel siklusun erken folliküler fazında (1-7 gün) yapılması tercih edilmelidir.
- Gonadotropinlerin pulsatil salınıyor olmasından dolayı GnRH uygulanmadan 15 dk ve hemen öncesinde en az 2 kan örneği alınmalıdır. Bu iki örnekten yapılan LH ve FSH ölçümlerinin ortalaması bazal değer olarak kabul edilmelidir.
- GnRH 100µg bolus intravenöz injeksiyon olarak verilir.
- GnRH injeksiyonu sonrası 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda kan örnekleri alınır. Tepe yanıtı elde etme zamanının değişken olmasından ötürü ek 15 ve 45 dk örneklemler testin güvenilirliğini artırır.

Yorumlama:

GnRH uygulamasına LH yanıtı FSH yanıtına göre genellikle daha erken ve abartılı olmaktadır. Normal erişkinlerde LH tepe değeri 15-45 dakikalar arası, FSH tepe değeri ise sonraki dakikalarda gözlenir. Erişkinlerde GnRH uygulaması sonrası LH değerleri en azından iki katı ve fazlası artar. Kadınlarda GnRH'ya LH yanıtı (fakat FSH yanıtı değil) menstruel siklus değişkenliğinden etkilenmekte olup luteal fazda daha fazla LH uyarısı oluşmaktadır. Erişkinlerde FSH değerlerinde 1.5-2 kat artış genelde görülmektedir. Fakat normal bireylerde bile FSH değerlerinde az bir değişiklik görülmesi nadir değildir.

GnRH testi erişkinde hipofizer gonadotropinlerin fonksiyonel kapasitesini ve yanıtını değerlendirmede faydalıdır. Fakat bazal ve GnRH ile uyarılmış gonadotropin düzeyleri tipik olarak düşük olan prepubertal çocuklarda faydalı değildir. Test hipofizer veya hipotalamik nedenlere bağlı yetersiz yanıt elde edilen vakaları birbirinden ayırt etmede faydalı değildir. Bilinen hipotalamik veya hipofizer hastalığı olan hastalarda yanıtızsızlık, yetersiz yanıt veya normal yanıt elde edilebilir. Bununla birlikte normal yanıt hipofizin uyarıldığında gonadotropin salınım yeteneğine sahip olduğunu gösterir. Erkeklerde primer hipogonadizm, kadınlarda polikistik over sendromunda GnRH'ya aşırı LH yanıtı gözlenir.

III. ACTH Aksı

ACTH ölçümlerinin zor ve pahalı olması nedeniyle, ACTH salgısının yeterli olup olmadığı genellikle indirekt yollarla yapılmıştır.

Son yıllarda ACTH radyoimmunosay yöntemlerindeki gelişmeler plazma ACTH ölçümlerinin daha yaygın kullanımına yol açmıştır. İndirekt değerlendirme yöntemleri olarak plazma kortizolü, veya idrarda serbest kortizol düzeyi ve kortizol metabolitleri (17-hidroksisteroidler) kullanılabilir. Belirgin adrenal yetersizliği olan hastalarda primer ve sekonder adrenal yetersizlik ayrımı ACTH'nin en yüksek olduğu sabah 08:00-10:00 saatlerinde ölçümü yapılarak anlaşılabilir. Primer adrenal yetersizliği olan hastalarda düşük kortizol ölçümleriyle birlikte plazma ACTH artmıştır. Sekonder adrenal yetersizliği olanlarda ise plazma kortizol düzeyi düşük iken ACTH düzeyi düşük veya normalin alt sınırı değerlerdedir.

Uyarıcı testleri: İnsulin hipoglisemisi veya metirapon testi ACTH rezervindeki daha hafif düzeydeki defektleri ortaya koymaya yardımcı olur.

-İnsulin hipoglisemisi sonrası plazma kortizol düzeyi 20 µg/dl üzerine genellikle en az 10 µg/dl üzeri bir artış göstererek yükselir.

-Kısa (bir gecelik) metirapon testi oral metirapon (vücut ağırlığı>60 ise 3 gr, vücut ağırlığı <60 ise 2 gr) yatmadan önce az miktarda bir gıda ile bulantı yapmaması amacıyla verilir ve ertesi sabah saat 08:00'de 11-deoksikortizol düzeyi ölçülür. 11-deoksikortizol düzeyi $\geq 7\mu\text{g/dl}$ ise yanıt normal kabul edilir. 11-deoksikortizol düzeyinde artış normalin altında bulunursa aynı örnekte serum kortizol düzeyine bakılarak yeterli enzimatik blokajın yapıp yapılmadığına incelenmelidir. Serum kortizol düzeyi 5µg/dl üzerinde bulunursa metiraponun iyi emilmediği ve testin daha yüksek ilaç dozuyla tekrarlanması önerilir.

-ACTH uyarı testi indirekt olarak ACTH salgısını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Kronik ACTH eksikliği "cosyntropin" injeksiyonu [(sentetik ACTH, 1-24 amino asit) (250 intravenöz bolus)] sonrası 30. ve 60. dk serum kortizol yanıtının azalmasına yol açar. Bu testin sonuçları insulin hipoglisemisi uyarı testiyle yakın korelasyon gösterir. Normal bireylerde serum kortizol düzeyi uyarı sonrası 20 µg/dl üzerine çıkar. Son yıllarda "cosyntropin" 1µg dozuyla yapılan uyarının bozulmuş ACTH rezervini değerlendirmede daha yüksek bir hassasiyete sahip olduğu gösteren önemli araştırmalar olmasına karşın henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

CRH uyarı testi

Amaç: Hipofizer ACTH salınımını değerlendirmek

Yapılışı:

- 1 µg/kg (100 µg standart doz) ovine CRH intravenöz olarak saat 08:00'da verilir
- 0, 15, 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda ACTH ve kortizol için kan örnekleri alınır

Yorumlama:

Normal bireylerde bazal ACTH 2-4 kat artar, 20-100 pg/ml arası tepe değerine ulaşır. Kortizol değerleri 20-25 µg/dl üzerine çıkar.

Primer adreal yetersizliği olan hastaların bazal ACTH değerleri yüksektir; ve CRH'ya abartılı yanıt verir. Pituitör kortikotrof hücre kaybı olan sekonder adrenal yetersizliği olan hastalarda CRH'ya ACTH yanıtı olmaz. Bununla birlikte hipotalamik disfonksiyonu olan hastalarda CRH'ya ACTH yanıtının tepe değeri gecikmiş olarak, uzamış ve abartılı olarak gözlenir.

İnsulin-hipoglisemi uyarı testi

Amaç: Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı değerlendirmek

Yapılışı:

- Test bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde yapılır.
- Damar yolu açılır ve gerektiğinde kullanılmak üzere %30-50 glukoz solusyonu hazır bulundurulur.
- Glukoz ve kortizol için kan örnekleri test öncesi ve insulin injeksiyonu sonrası 15, 30, 60, 90, 120 dakikalarda alınır.
- 0.1 U/kg dozda insulin intravenöz injekte edilir. Obezite, akromegali, hipofizer Cushing hastalığı olan insulin direnci olan bireylerde daha yüksek dozlar (0.15 U/kg veya 0.2 U/kg) uygulanır. Hipopituitarizmden kuşku edilen hastalarda daha düşük dozlar tavsiye edilir.
- Bu test arginin tolerans testi ile ardışık yapılabilir. TRH ve LHRH testi ile bir arada yapılabilir.

Yorumlama:

Hipofizer-adrenal aks değerlendirmesinde kan şekeri değerinin 40 mg/dl altına düşürülmesi ACTH / kortizol salınımı için yeterli uyarı oluşturur. Tepe kortizol değerinin 18-20 µg/dL üzerine çıkması intakt hipofizer/adrenal yanıt olduğunu gösterir. Subnormal yanıt primer veya sekonder adrenal yetersizliği gösterir. Bu test özellikle daha önce glukokortikoid tedavi öyküsü olan hastalarda güvenilirdir.

Yüksek plazma ve üriner kortikosteroid düzeyleri olan ve nispeten deksametazonla supresyona dirençli ağır depresyonu olan hastalarda insulin hipoglisemisi ile uyarılan plazma kortizol yanıtı korunur. Cushing sendromlu hastalarda kortizol yanıtı gözlenmez.

Uyarılar:

Özellikle hipofizer-adrenal aks bozulmuş ise ciddi hipoglisemi oluşabilir. Bu nedenle yakın monitorizasyon gereklidir ve testin sonlandırılması ile birlikte öğün verilmelidir. Bu test epilepsi ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yapılmamalıdır. Elli beş yaş üzeri hastalarda gizli iskemik hastalık riskinden sakınarak alternatif testler tercih edilmelidir.

IV. GH Aksı

Serum GH düzeyleri erişkinde gün boyunca normaldir. Egzersiz, uyku, stres ve postprandial dönemde artar. En faydalı uyarı testleri insulin-hipoglisemi uyarı testi, anginin infüzyon veya L-DOPA testidir. Erişkinde GH eksikliği inkomplet olabilir. Farklı kitlerin kullanımı ile aynı serum örneklerinin kullanımı halinde bile birbirinden farklı sonuçlar elde edilebilir. Her bireyde uyarı testlerine test tekrarı halinde aynı yanıt elde edilemeyebilir. Buna karşın normal erişkin bireyde uyarı testleri sonrasında serum GH değerleri en az 3-5 ng/ml üzerine çıkar. İnsulin hipoglisemi en güvenilir uyarandır. Serum IGF-I ve IGF binding protein 3 (IGFBP-3) tüm hastalarda düşük bulunmayabilir. Yetersiz GH salınımı için tek başına bir kriter olmayabilir. Hipotiroid veya obez hastalarda GH-uyarı testlerine yanıt bozulmuştur.

KRANİOFARENJİOMA

Hipofizin embriyonal gelişimi Rathke kesesi olarak adlandırılan bir doku parçasından olmaktadır. Kraniofarenjiomalar, Rathke kesesi kalıntılarından köken alan oldukça nadir tümörlerdir. Rathke kesesi tümörü veya adamantinoma olarak da adlandırılır. Görülme sıklığı yılda, bir milyonda 1-2 yeni olgudur. Benign olan bu tümörler solid, kistik (kolesterol kristalleri içeren yoğun bir sıvı ile dolu) veya miks solid-kistik olabilir ve kalsifikasyon sık görülür. Ancak kraniofarenjiomaların çoğunda tek büyük bir kist veya çok sayıda kistik oluşuma rastlanır. Görülme sıklığı özellikle yaşamın iki döneminde artış gösterir. Bu dönemlerden biri 5-15 yaş dönemi, diğeri ise 5. dekadıdır. Çocuklarda beyin tümörlerinin %9'unu oluştururken, erişkinlerde bu oran %1'dir. Yavaş büyüyen tümörlerdir, büyümeleri semptomların ortaya çıkışından önceki birkaç yılı kapsayabilir.

Kraniofarenjiomalar sıklıkla hipofiz sapının suprasellar kısmından ve optik kiyazmaya yakın bölgeden gelişirler ve oldukça büyük boyutlara ulaşabilirler. Bu nedenle hipofiz sapına, çevre dokulara, suprasellar sisterne doğru büyüyerek bu bölgelerde basıya yol açarlar. Çocuklarda genel olarak büyüme ve gelişme geriliğine yol açarken erişkin yaş grubunda erkeklerde impotans ve libido kaybı, kadınlarda amenoreye neden olurlar. Kraniofarenjiomalar nadiren intrasellar gelişebilir ve erişkinde hem suprasellar hem de intrasellar sellar bölgelerin birlikte tutulumu daha sıktır. Santral hipotiroidi hastalarının yaklaşık %40'ında ve sekonder adrenal yetmezlik hastalarının yaklaşık %25'inde görülür. Santral diabetes insipidus hastalarının %10-20'sinde saptanır. Bu nedenle cerrahi öncesi hastaların endokrinolojik değerlendirilmesi ve uygun şekilde hormon replasman tedavisinin hayati önemi vardır. Erişkinlerde her iki cinsde psikiyatrik yakınmalar, hafıza kaybı, uyku hali, depresyon, apati, inkontinans görülebilir. Kraniofarenjiomalara bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve bulgular şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Hipofize ve hipofiz sapına olan bası sonucu hormon sentez ve salınımının kesintiye uğraması nedeniyle ortaya çıkan bulgular:

- Çocukta büyüme ve gelişme geriliği
- Puberte gecikmesi
- Adet düzensizliği
- Halsizlik, yorgunluk
- Cilt kuruluğu, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık
- Hipotansiyon
- Galaktore

2. Optik kiazma ve görme sinirine bası sonucu görme kaybı (bitemporal hemianopsiden tam görme kaybına kadar değişebilir): Tanı anında hastaların %40-70'inde çeşitli derecelerde görme alan kaybı mevcuttur ve geç fark edildiğinden dolayı çocuklarda daha ileri düzeydedir.

3. Hipotalamusa bası sonucu; diabetes insipidus, özellikle karbonhidrat açlığının olduğu kontrolsüz iştah artışı (hiperfaji) ve buna bağlı hızlı kilo alımı, vücut ısı regülasyonunun bozulması, uyuklama hali, depresyon,

4. Diğer semptomlar; tipik olarak sabah olan baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi artmış kafa içi basıncını gösteren bulgular, davranış değişiklikleri,

Tanı

Kraniyofarenjiomaların tanısı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile kitlenin görüntülenmesi yoluyla konur. Genellikle kalsifikasyon içermeleri nedeniyle kafatası radyografileri ve BT görüntüleri tipik görüntü verir. Kraniofarenjiomalı hastaların yaklaşık %80'inde suprasellar bölgede kalsifikasyon ve %75'inde en az bir kist bulunur. Yani radyolojik olarak parasellar bölgede saptanan kistik kalsifiye lezyonlar büyük olasılıkla kraniofarenjiomadır. Ayırıcı tanıda suprasellar bölgeyi tutan hipofiz makroadenomları, menenjioma, optik glioma, teratoma, sistemik histiyositoz, sarkoidoz ve metastazlar gibi diğer parasellar bölge kitleleri dikkate alınmalıdır. Ek olarak Rathke kleft kisti ve araknoid kist gibi nonneoplastik kistik oluşumları da ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Yukarıda bahsedilen klinik özellikler ve tipik radyolojik görünüm ile kraniofarenjioma ve diğer tümörler genellikle ayrılır. Tanıda kitleyi görüntülemek yanında hipotalamo-hipofizer aksı değerlendirmek amacıyla hipofiz hormonlarının kontrolü, görme durumunu değerlendirmek üzere görme alanı muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca biyokimyasal parametreler de değerlendirilmelidir. Diabetes insipidus kliniği olan hastalarda gereğinde susuzluk testi yapılabilir.

Tedavi ve takip

Tedavi öncelikle cerrahidir. Tümör hipofiz bölgesinde sınırlı ise transsfenoidal yol kullanılabilir. Ancak tümör, çoğu zaman olduğu gibi, hipofizer alanda kalmayıp çevre dokulara yayılım göstermişse kraniyotomi uygulanır. Transsfenoidal yolla operasyon uygulandığında anterior ve posterior hipofiz hasarı, intrakraniyal arterlerde, görme sinirinde hasar, serebrospinal sıvı sızıntısı ortaya çıkabilir. Transkraniyal operasyon ise karotislerde, koku ve görme sinirinde, hipotalamusta hasara yol açabilir. Bazen hidrosefali nedeniyle şant da uygulanabilmektedir. Kraniofarenjiomaların oldukça büyük tümörler olmaları nedeniyle operasyon sonrasında genellikle rezidü adenom kalmaktadır. Bu nedenle operasyon sonrası radyoterapi tercih edilmektedir. Radyoterapi ile tümör dokusunun küçültülmesi, büyümesinin önlenmesi, normal hipofiz fonksiyonunun korunabilmesi, görmenin korunması amaçlanır. Gerek cerrahi, gerekse RT sonrası hastalar hipopituitarizm gelişmesi açısından izlenmelidir. İzlem başlangıçta birkaç ayda bir, daha sonra yılda 1-2 kez yapılmalıdır. Gereğinde glukokortikoid, tiroid hormonu, gonadal steroid ve büyüme hormonu replasmanı yapılmalıdır. Diabetes insipidus tablosu bulunuyorsa desmopressin tedavisi uygulanmalıdır.

Hastalar tedavi sonrasında tümör büyüme olasılığı nedeniyle yıllık olarak veya BT ile takip edilmelidirler. Tedavi sonrası nüks olasılığının özellikle cerrahi tedaviyi takip eden ilk 3 yıl içinde fazla olduğu, ancak bunun daha sonraki yıllarda da olabileceği unutulmamalıdır. Cerrahi sonrası RT uygulananlarda nüks olasılığı düşüktür.

DİABETES İNSİPIDUS

Hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan kalkan aksonlar hipofiz sapı içinde arka hipofize uzanırlar. Vazopressin (AVP) veya antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin ayrı gangliyon hücrelerinde yapılır ve nörohipofizde depolanır. AVP su tutulmasını kontrol eder ve aktivitesi susama merkezince koordine edilir.

Vazopressin

AVP anterior hipotalamusta magnosellüler nöronlarda sentezlenir. AVP idrar konsantrasyonunu sağlayarak su tutar. Özellikle kollektör kanallarda distal tübüler epitelin kontraluminal yüzeyindeki V_2 reseptörlerine bağlanır. Burada AVP, lümeninden medüller interstisyuma hidrosmatik akışı artırır. Böylece vücut sıvılarının osmolalite ve volüm stabilitelelerini sağlar. AVP yüksek konsantrasyonlarda V_1 reseptörleri ile etkileşir ve şiddetli hipotansiyonlarda cevap olarak vazokonstriksiyon sağlar. Özofagus varis kanamalarında vazopressin infüzyonu bu nedenle tedavi amacıyla kullanılır.

AVP konsantrasyonlarını idrar ve plazmada ölçmek mümkündür. Normal şartlarda periferik plazma AVP konsantrasyonu 1.3-6 ng/L arasında değişir. AVP kanda gece ve sabah erken saatlerde en yüksek seviyesine ulaşır.

AVP salınımının kontrolü

Osmoregülasyon: Normal şartlarda AVP salınımı hipotalamustaki osmeroreseptörlerle kontrol edilir. Hipertonik salin solüsyonu infüzyonunu takiben, AVP plazma osmolitesi 287.3 mmol/kg olunca salınmaya başlar. %1 kadar plazma osmolalitesinde artış olunca susama uyarılır ve AVP salınır. Normal plazma osmolalitesi 287 mmol/kg'dur.

Volüm Regülasyonu : Hafif volüm kayıplarının ADH salınımı üzerine etkisi azdır ama % 10 üzerinde volüm kaybı ADH'ı önemli derecede artırır. Plazma volümündeki azalma sol artriüm ve pulmoner venlerdeki gerilim reseptörleri aracılığı ile AVP'nin salınımına yol açar. Ayrıca ciddi hipotansiyon sonucu aktivite olan baroreseptör regülasyonun da rolü vardır. Nörotransmitter ve nöropeptidler de nöroregülasyonda AVP sentezinde rol alırlar. Hipovolemide renin stimüle olur ve anjiyotensin yapılır. Anjiyotensin II'ninde susamay ve ADH sekresyonunu stimüle edici rolü vardır. Stress, emezis, ağrı, cerrahi ve hipnozlarda da yüksek merkezlerin muhtemel etkisi sonucu antidiüretik etki görülür. Yaşla beraber de AVP salınımı artar. Nikotin, morfin, vinkristin, vinblastin, siklofosfamid, klofibrat, klorpropamid, trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar AVP salınımını uyarır. Etanol ve narkotik antagonistler diüretik etki gösterir. Plazma osmolalitesi 292 mmol/kg'a gelince susama merkezi uyarılır. Adrenal korteks hormonları ile arka hipofiz arasında su atılımı açısından antagonist etkileşim vardır. Gebelikte ADH salınım eşiği düşer.

Santral Diabetes İnsipidus

Patofizyoloji : AVP salınımını kontrol eden fizyolojik mekanizma çeşitli kademelerdeki lezyonlara bağlı olabilir. Dört tip santral diabetes insipidus (DI) tarif edilmiştir. Birinci tipinde AVP salınımı hiç yoktur. İkinci tipinde osmoreseptör defekti vardır. Ancak ciddi dehidratasyonlarda AVP sekresyonu

mümkün olur. Üçüncü tipinde kısmi AVP salınımı vardır. Bunlarda AVP salınımı için osmotik eşik yükselmiştir, reseptör yüksek derecelerde uyarılabilir ve cevapta çok yeterli değildir. Dördüncü tipinde normal plazma osmolalitesinde bile AVP salınır ancak miktar olarak normalin altında salınma vardır. İkinci, üçüncü ve dördüncü tipler yeterli ve uygun stimülası cevap verebilirler ve hafif poliüri nedeniyle asemptomatik kalabilirler.

Etyoloji

1. Hipotalamus ve hipofizden neoplastik veya infiltratif lezyonları (Hipofiz

adenomları, kraniyofarinjiyoma, germinoma, pinealoma, metastatik tümörler, lösemi, histiositozis x, sarkoidoz). Hipofiz adenomları büyük olsalar bile Diabetes İnsipidusa yol açmaları nadirdir. Hipotalamik tümörler (kraniyofarinjiyoma gibi) veya buranın infiltratif ve invazif lezyonları daha sık yol açar. Bu lezyonlar hipofiz sapını tahrip ederek yani hipotalamik nörohipofizyal sinir bağlantısını keserek veya direkt ADH sentezleyen hipotalamik nöronları tahrip ederek Diabetes İnsipidusa yol açar.

2. Hipofiz veya hipotalamus cerrahisi sonrası : Operasyondan 1-6 gün sonra

ortaya çıkar ve genellikle birkaç gün içinde iyileşir. Bu iskemiye bağlıdır (%5). Ancak tam hasar varsa 1-5 günlük aradan sonra tekrar başlar ve kronik hale geçer (%2). Kalıcı diabetes insipidus ancak hipofiz sapının yüksek seviyelerindeki kesilerinde gelişebilir. Bunlarda supraoptik nükleusta retrograd olarak nöron dejenerasyonu gelişir. Cerrahiden sonra uygunsuz ADH sendromu da görülebilir (%7).

3. Ciddi kafa travması : Spontan olarak aksonların rejenerasyonuna bağlı 6 ay içinde remisyon olabilir.

4. İdyopatik : Genellikle çocuklukta başlar. İdyopatik demek için tümör veya başka bir lezyon olup olmadığını önceden dikkatlice incelemek gerekir. Ön hipofiz yetersizliği, hiperprolaktinemi veya sellar lezyona işaret eden radyolojik bulgu şüphesi varsa hasta 3-12 ay aralarla izlenmelidir. Bu vakalarda supraoptik ve paraventriküler nükleuslar azalmış veya nükleuslara karşı antikor gelişmiş olabilir. Nadiren kalıtsal olarak geçebilir veya otomozal resesif bir hastalık olan DIDMOAD (DI, DM, optik atrofi, sağırılık) veya diğer adıyla Wolfram Sendromu ile birlikte olabilir. Şok, kardiyopulmoner arrest, hipertansif ensefalopati, zehirlenmeler ve menenjitler gibi travmatik olmayan ensefalomalazilerde neden olabilir. Gebelik sırasında DI gelişebilir. Gebelik sırasında AVP'ye rezistan DI'da oluşabilir. Bunlarda plasental vazopressinaz seviyeleri artmıştır. Desmopressin tedavisine cevap verirler.

Nefrojenik Diabetes İnsipidus

ADH'ya renal cevap yoktur. ADH normal veya yüksektir. Nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. Böbreğin özellikle medulla ve kollektör kanallarını tutan kronik renal hastalıklar nefrojenik Diabetes İnsipidusa neden olur. Hipokalemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları da yol açabilir. Lityum, demeklosiklin gibi ilaçlarla da oluşabilir. Nadiren herediter formları da görülebilir.

Primer Polidipsi

Psikojenik veya susama regülasyonunun (osmotik veya nonosmotik) değişikliğe uğramasına bağlı susama bozukluğudur. Günde 5 L'yi geçen aşırı su içimi vardır. ADH baskılanır ve poliüri olur.

Klinik

Poliüri, aşırı susama hissi ve polidipsi ile karakterizedir. Genellikle akut başlar. İdrar miktarı günde 16-24 L'ye ulaşabilir. Tüm gün ve gece boyunca 30-60 dakikada bir miktürasyona ihtiyaç duyulur. Sıklıkla idrar miktarı 2.5-6 L arasındadır. Ciddi vakalarda idrar konsantrasyonu (<290 mmol/kg'nın, dansite 1005'in altında) serum seviyesinden düşüktür. Plazma osmolalitesi >290 mOsm'dır. Serum osmolalitesinde hafif artış olur ve susama merkezleri uyarılır. Soğuk içeceklerle karşı istek artar. Kaybedilen su polidipsi ile yerine geldiğinden dehidratasyon aşikar değildir. Eğer su alımı yeterli olmazsa dehidratasyon ve hipernatremi yükselerek ciddi boyutlara ulaşır. Halsizlik, ateş, pisişik bozukluklar ve ölüm olur. Normalde şuur açıksa ve susama merkezi tahrip olmazsa dehidratasyon olmaz. Operasyonda anestezi etkisi ile ve kafa travması sonucu şuur kapalı olacağından dikkatli olmak gerekir.

Tanı

Polidipsi ve poliüri vardır. Ciddi vakalarda idrar konsantrasyonu 290 mmol/kg su altındadır. İdrar osmolalitesi ölçerek tanı konur. İdrar plazmaya göre daha az konsantredir. Plazma osmolalitesi normalden yüksektir. Primer polidipside ise hem idrar hem plazma osmolalitesi düşüktür. Bu random ölçümlerin sensitivitesi düşüktür. Tanı için susuzluk ve vazopressin testine ihtiyaç vardır. Plazma AVP tayini pahalı, zaman alıcı ve gerekli değildir. Nadiren tanı için AVP ölçümü gerekebilir.

Dehidratasyon testi (Susuzluk testi) : Dehidratasyon testi öncesi ve sonrası idrar osmolalite düzeyleri ile vazopressin verildikten idrar osmolalitesinin takibi hem tanıyı koydurur hem de vazopressin eksikliğinin diğer poliüri nedenlerinden ayrılmasını sağlar.

Poliüri 10 litreden fazla ise sabah erken teste başlanır. Testten önceki gece bolca sıvı alımına izin verilir. Hasta test boyunca yakın gözlem altında tutulur. Bu ağır vakalarda dehidratasyon hastanın hayatını tehdit edeceğinden, primer polidipside de hastanın gizli su alımını önlemek için gereklidir. Hafif vakalarda teste gece yarısı başlanılabilir. 12-18 saat sıvı alımına izin verilmez. Kuru yiyecekler alabilir. Hasta her saat başı tartılır. Hastanın testin başlangıcındaki kilosunun % 3'ünden fazlasını kaybetmesine izin verilmez, aksi halde hastanın hayatı tehlikeye girer. İdrar volüm ve osmolalitesi (imkan yoksa dansitesi) saat başı ölçülür. İki saatte bir plazma osmolalitesi ve gerekirse AVP için kan örneği alınır. İdrar dansitesi veya osmolalitesi eğer son 3 ölçümde stabilleşir ve değişmezse 4 µg desmopressin intramusküler (nazal yoldan 10 µg desmopressin) verilir ve aşırı olmamak şartıyla yemesine ve içmesine izin verilir. 1,3,5 ve 16. saatte idrar osmolalite veya dansitesi ölçülür. 5 ve 16. saatlerde osmolalite ölçmek için kan örneği alınır.

Normal kişide idrar volümü azalır, dansite artar. Diabetes insipidus'lu hastada ise idrar dansitesi 1005'in altında kalır. Normal kişilerde vazopressin verildikten sonra idrar osmolalitesi % 9'dan fazla artmaz, santral DI'da % 50'den fazla artar. Nefrojenik DI'da susuzluktan sonra hafif artış olur, ama desmopressine cevap vermez. Primer polidipside susuzluk testine geç cevap verir ve eksojen vazopressinden sonra da %9'dan az cevap verir. Plazma osmolalitesi aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$2 (\text{Na mEq} + \text{K mEq}) + \frac{\text{BUN ng/dL}}{2.8} + \frac{\text{KŞ mg/dL}}{18}$$

Ayrırcı tanı

DI'un nefrojenik DI ve primer polidipsi (psikojenik'den) ayrılması gerekir. Ayrıca osmotik diürezde ayrırcı tanı da önemlidir. Majör poliürik sendromlar tablo 1'de gösterilmiştir. Su dengesi susama mekanizmasıyla su alımının artırılması ve ADH'un kontrol ettiği su atılımıyla tam olarak kontrol edilir. Ortalama su kaybı günde 2.5-3 L'dir. Günde ortalama idrarla 1500 mL, deri yoluyla 600 mL, akciğerler yoluyla 400 mL, feçesle 100 mL su kaybolur. Normal idrar miktarı günde 1.5 L ve osmolalite 600 mosm/kg'dur. Tablo 2 ve 3'de ise tanıda kullanılan test sonuçları gösterilmiştir.

Tedavi

Santral DI tedavisinde desmopressin kullanılır. Günlük doz intramuskuler kullanılırsa 1-4 µg, intranasal yolla ise günde 2-3 kez ve 10-20 µg (0.1-0.2 cc)'dir. Nazal sprey tercih edilen yoldur. Üst solunum yolu enfeksiyonu ve allerjik rinitte nazal emilim bozulur. Oral formları da vardır. Serum sodyum ve osmolalitesi takip edilir. Kısmi AVP eksikliği olan vakalarda AVP stimülanı klorpropamid kullanılabilir (200-500 mg/gün). Hipoglisemik bir ajan olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. Karbamazepinde bu amaçla kullanılabilir (200-400 mg/gün).

Nefrojenik DI'da ise tiyazid veya diğer diüretik kullanılır, tuz kısıtlanır. Prostaglandin sentez inhibitörleri de kullanılabilir. Böylece hasta hafif sodyum eksikliğinde tutulur. Böbrekteki solüt yükü azalır ve dolayısıyla proksimal tübüler reabsorpsiyon artar. Distal tübüler akımın azalması sodyum konsantrasyonunu artırır ve böylece su kaybı azalır. Şuurları kapalı hastaların sıvı kayıplarının dikkatlice hesaplanması ve hipernatreminin göz önüne alınması gerekir. Su kaybı aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$\text{Su kaybı} : 0.6 \times \text{Beden ağırlığı} \times ([\text{Na}]-140)/140$$

Ciddi hipernatremisi olanlarda serebral ödeme yol açmamak için tedaviye normal salinle başlanır. Hafif vakalarda veya daha sonra hipotonik sıvılar verilebilir.

Uygunsuz Antidiürez Sendromu

Uygunsuz antidiürez sendromu (SIAD) önemli bir hiponatremi nedenidir. Hiponatremi nedenleri tablo 4'de gösterilmiştir. SIAD'de total su miktarı artmasına rağmen klinik bulgu vermez. Su intrasellüler ve ekstrasellüler bölümlere dağılmıştır. Tanı kriterleri tablo 5'de verilmiştir. Tanıda vazopressin (AVP) ölçümü yardımcı olmaz. Diğer hiponatremi nedenlerinin % 90'ında da AVP seviyeleri yüksek bulunabilir. SIAD nedenleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Dört tipi vardır.

Tip I : En sık bu tipine rastlanır. Plazma osmolalitesinden etkilenmeyen ileri derecede AVP sekresyonu mevcuttur. Genellikle neoplastik vakalarda görülür. Bunlarda çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Ektopik salınım, hızlı oynayan osmotik olmayan stimuluslar veya nörohipofizde elektriki dengesizlik AVP sekresyonun artışına neden olabilir.

Tip 2'de osmoregülatuar defekt vardır.

Tip 3'de plazma sadece hipotonik olduğu zaman osmoregülasyon bozulmuştur. Sürekli AVP sekresyonu vardır. Büyük ihtimalle nörohipofizdeki bir hasar sonucu AVP kaçışı söz konusudur.

Tip 4 nadir görülür. AVP regülasyonu normaldir. AVP dışında diğer antidiüretik etkili hormonların etkisi olduğu ileri sürülmektedir veya böbrekte bir defekt olabilir.

Tedavi

Hafif vakalar tedavi gerektirmeyebilir. SIAD'ye yol açan neden tedavi edilmelidir. Sıvı kısıtlaması yapılır, loop diüretikleri (furasemid) kullanılır veya AVP inhibitörleri (demoklosiklin, lityum, fenitoin) kullanılır. Hiponatreminin düzeltilmesi gerekir. Hızlı tedavi uygun değildir. Sodyum yavaş artırılmalıdır.

Tablo 1: Majör poliürik sendromlar

I. Primer su alım ve atılımına bağlı

A. Aşırı su alımı

1. Psikolojik polidipsi (primer)
2. Hipotalamik
3. İlaçlara bağlı
 - Thioridazine
 - Klorpromazin
 - Antikolinergikler

B. Tubuler reabsorbsiyon yetersizliği

1. AVP yetersizliği
2. AVP'ye cevapsızlık
 - Nefrojenik (Konjenital) (Akkiz)
 - a. Kr. Renal hastalıklar
 - Obstrüktif üropati sonrası, unilateral arter stenozu, renal transplantasyon sonrası, akut tubuler nekroz sonrası
 - b. Potasyum eksikliği
 - c. Kronik hiperkalsemi
 - d. İlaçlara bağlı
 - Lityum
 - Metoksifluran anestezisi
 - Demoklosiklin
 - e. Çeşitli hastalıklar
 - Multiple myeloma
 - Amiloidoz
 - Sickle cell anemi
 - Sjögren sendromu

II. Osmotik diürez

- Glukoz (Diabetes Mellitus)
- Sodyum klorid
- Nikotin

III. Karışık

- Psikoz
- Hipotiroidi
- Glukokortikoid yetmezliği
- Postoperatif
- İdyopatik

Tablo 2: Poliürrik sendromlarda tanı testleri

	Nörojenik DI	Nefrojenik DI	Psikojenik Polidipsi
- Plazma osmolalitesi*	Y	Y	D
- İdrar osmolalitesi*	D	D	D
- Susuzluk testinde İdrar osmolalitesi	Değişiklik yok	Değişiklik yok	Yükselir
-Vazopressin verildikten sonra idrar osmolalitesi	Yükselir	Değişiklik yok	Yükselir
- Plazma vazopressin	D	N,Y	D

Y: Yüksek D: Düşük N: normal *: Random

Tablo 3: Susuzluk testinin yorumu

İdrar osmolalitesi (mosm/kg)			
Dehidratasyondan sonra	Desmopressinden sonra		Tanı
> 750	> 750		Normal
< 300	> 750		SDI
< 300	< 300		NDI
300-750	< 750		Parsiyel SDI, NDI, PP

SDI : Santral DI NDI : Nefrojenik DI PP: Primer polidipsi

Tablo 4 : Hiponatreminin sınıflandırılması

Tip	Hipervolemik	Normovolemik	Hipovolemik
Mekanizma	- Ekstrasellüler Na ⁺ artmış - Vücut sıvısı artmış	- Ekstrasellüler Na ⁺ normal - Vücut sıvısı artmış	- Ekstrasellüler Na ⁺ azalmış - Vücut sıvısı hafif azalmış
Örnek	Kalp yetmezliği Siroz Nefrotik sendrom Renal yetmezlik	SIAD Kortizol Eksikliği Hipotiroidi	GIS kayıp Terleme Addison Renal kayıp

Tablo 5 : SIAD'da tanı

- Plazma hipotonisitesi (< 280 mosm/kg), hiponatremi
- İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi
- İdrarla aşırı sodyum kaybı (> 40 mEq/L)
- Volüm kaybı yok, ödem yok
- Renal, adrenal ve tiroid fonksiyonları normal

Tablo 6 : Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu nedenleri**Tümörler**

- Kanserler –özellikle akciğer
- Timoma
- Sarkoma
- Mezotelyoma

Solunum sistemi hastalıkları

- Pnömoni
- Tüberküloz
- Ampiyem
- Pnömotoraks
- Astma
- Pozitif- basınç ventilasyonu

Santral sinir sistemi bozuklukları

- Menenjit
- Ensefalit
- Kafa travması
- Beyin tümörü
- Subaraknoid kanama
- Serebral tromboz
- Guillain-Barre sendromu
- Akut infermittan porfiria

İlaçlar

- Vazopressin
- Oksitosin
- Vinkristin
- Vinblastin
- Siklofosamid
- Klorpropamid
- Karbamazepin
- Klofibrat
- Tiazidler
- MAO inhibitörleri
- Fenotiyazinler
- Serotonin reuptake inhibitörleri
- HİV