

ENDOKRİNOLOJİYE GİRİŞ

1

Taner DEMİRCİ
Bekir UÇAN

ÖNEMLİ NOTLAR

- Hormonlar iç dinamiklerin sağlıklı devam edebilmesi için rol alan kimyasal bileşiklerdir
- Peptid, karbonhidrat kompleksi ve steroid gibi farklı kök yapıları sahip olsalarda salgılanmaları ve etkileri çok sayıda pozitif ve negatif düzenleyici mekanizmalar ile kontrol edilmektedir
- Sistemik dolaşımda taşınmaları serbest ya da bağlayıcı proteinlerle gerçekleşmektedir. Bu özellikleri diğer hastalıklar ya da kullanılan ilaçlar tarafından etkilenmesine ve ilişkili semptom ve bulguların gelişmesine neden olabilmektedir.
- Bazı vitaminler hormon gibi davranabilirken bazı hormonlar da vitamin gibi etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle, hem biyolojik etkileri hem de öncül formdan olgun forma geçiş özellikleri bilinmelidir.
- Hormonlar, etkilerini reseptörler aracılığı ile gerçekleştirir. Reseptörler sitoplazmik membranda, DNA üzerinde ya da sitoplazmada olabilir. Kimyasal yapı olarak oldukça değişkenlik gösterebilirler.
- Membran reseptörleri etkilerini ikincil uyarı sistemi üzerinden sağlamaktadır. Bu süreçte çok sayıda molekül (enzim ya da substrat olabilir) görev alır. Çok sayıda farklı hormon benzer ikincil uyarı sistemini kullanırken benzer hormonlar da farklı uyarı sistemini kullanabilmektedir.
- Reseptör ikincil uyarı sistemi bileşenleri, son yıllarda birçok onkolojik, hematolojik ve romatolojik ilaç geliştirilmesinde hedef olarak seçilmektedir.
- Steroid hormon reseptörleri, sitoplazmada bazı özel proteinlere (HSP gibi) bağlı olarak bulunur ve ligandı ile bağlandığında DNA üzerindeki hedef bölgeye (HRE olarak bilinir) aktarılır.
- DNA üzerinde bulunan reseptörlerin çalışmasını etkileyen çok sayıda faktör mevcut olup en önemlileri transkripsiyon faktörleridir.

Vücut homeostazisi ve iç dinamikleri çok sayıda farklı sistemin birarada ve son derece uyumlu şekilde çalışması ile sürdürülebilmektedir. Endokrinoloji, bu kompleks sistemin işleyişinin değişmez parçasıdır. Her fizyolojik süreç kendi içinde bir takım kalıtsal ya da edinsel patoloji geliştirebilir. Bu durum da semptom ve bulguların gelişmesine neden olan bir bulmacaya neden olmaktadır. Bu bulmacanın çözümü hiç şüphesiz fizyoloji ve fizyopatolojinin iyi bilinmesine bağlıdır. Bu bölümde endokrinolojinin daha iyi anlaşılması için temel özellikler ve terminolojiden bahsedilecektir.

ENDOKRİN SİSTEM VE HORMONLARIN FİZYOLOJİSİ

Endokrinoloji, hormon olarak tanımlanan bir takım kimyasal yapıların hücreler ve dokular arası iletişimindeki etkileri ve bu etkilerin sonuçlarını inceler. Bu kimyasal iletişim sistemi, sinir sistemi gibi hızlı etkiler oluşturmasa da vücut dengesi için vazgeçilmez öneme sahiptir. Endokrin sistem büyüme, gelişme, üreme, vücut ısısını dengeleme, yapısal ve fonksiyonel bedensel işlevlerin hemen hepsinde doğrudan veya dolaylı olarak önemli rol üstlenir. Bu bölümde bu etkilerin nasıl gerçekleştiği, kimlerin rol üstlendiği ve moleküler düzeyde ne tür teorilerin olduğu konularında özet bilgi verilecektir.

ENDOKRİN SİSTEMİN GENEL FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

Enerji metabolizması üzerine doğrudan ve dolaylı olarak etkileri vardır. Enerji kullanımını anabolik ya da katabolik yönde düzenleme rollerini üstlenebilir. Örneğin, vücutta hücrel enerji yakıtı olarak en çok kullanılan glukoz molekülünün hücre içine alınması çoğu hücrede insülin hormonu aracılığı ile gerçekleşmektedir. Karaciğerin metabolik fonksiyonları insülin, büyüme hormonu ve kortizol gibi bazı metabolik hormonların ciddi anlamda etkisi altındadır. Kalsiyum gibi hem hücre içi hem de hücre dışı hayati fonksiyonları olan elementin homeostazisi PTH, kalsitonin gibi hormonların doğrudan ve dolaylı olarak etkisi ile kontrol edilmektedir. Sodyum ve potasyumun vücut kompozisyonundaki dengesi ve arteriyel tansiyonun düzenlenmesi renin, aldosteron, ADH (anti-düretik hormon), BNP (brain natriüretik peptid), ANP (atriyel natriüretik peptid) gibi hormonların etkileri ile düzenlenir. Bu hormonlar vücut sıvı kompozisyonunun denge ve devamlılığı için koordineli şekilde çalışırlar. Üreme fonksiyonları, büyüme-gelişme, iştah, gastrointestinal motilite ve yaşlanma üzerine de düzenleyici etkilere sahiptir.

ÖNEMLİ NOTLAR

- Hipertiroidi, tiroid bezinde artmış tiroid hormon sentez ve sekresyonunu; tirotoksikoz ise kaynağı belli olmadan dolaşımda artmış tiroid hormon düzeylerine bağlı klinik sendromu ifade eder.
- İyot yeterli bölgelerde en yaygın nedeni (%80) Graves hastalığıdır. Bunu özellikle iyot eksikliği bölgelerinde prevalansı %50'ye yaklaşan toksik nodüler hipertiroidi, soliter toksik adenom (Plummer adenomu) ve toksik multinodüler guatr (TMNG) izler.
- Graves hastalarının %2-5'inde ve daha yaygın olarak sınırda iyot alımının olduğu bölgelerde, sadece T3 artar (T3 toksikozu). Yüksek sT4 ve normal T3 seviyeleri ile seyreden T4 toksikozu ise, hipertiroidizm aşırı iyot tarafından indüklendiğinde görülür.
- TRAB'ın pozitif olduğu veya yüksek veya normal radyoaktif iyot uptake (RAIU)'in olduğu durumlarda (Graves, TMNG, soliter toksik adenom) anti-tiroid ilaç (ATİ), I-131 ablasyonu veya tiroidektomi gereklidir. Hastalar muhtemel tedavi seçeneğinin fayda ve riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. TRAB'ın negatif ve RAIU'nun düşük olduğu tirotoksikoz genellikle 3 ayda (amiodarona bağlı olan hariç) düzelir.
- Metimazolün başlangıç dozu hastalığın biyokimyasal şiddetine göre belirlenmelidir.
- ATİ'nin kesilmesi sırasında TRAB negatif olan hastaların %29'unda nüks gelişirken, TRAB pozitifliği devam eden hastalarda bu oran %89'dur. Tipik olarak nüksler, ilacın kesilmesinden sonraki ilk 6 ay içinde meydana gelme eğilimindedir.
- Terapötik plazmaferez, anti-tiroid ilaçların yan etkileri veya etkisizliği olan vakalarda ablatif tedaviye hazırlanmak için hızlı, etkili ve güvenilir bir alternatif tedavi seçeneğidir.
- Tiroid göz hastalığı [Graves orbitopatisi (GO)] iki taraflı ve tek taraflı olabilir. Tiroid disfonksiyonu öncesinde, sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir.
- Sigara içmek GO için güçlü bir risk faktörüdür.
- Radyoiyot tedavisi bazı hastalarda GO'yu tetikleyebilir.
- Tiroid fonksiyonunun stabilize edilmesi GO semptomlarına yardımcı olabilir, ancak durumu kendi başına tedavi etmez.
- GO'nun aktif aşaması ortalama 18-24 ay sürer. Hastalar kırmızı göz, çift görme, proptozis ve görsel işlev bozukluğu yaşayabilir. Aktif dönem geçtikten sonra, hastalar rehabilitatif orbital dekompresyon, şaşılık ve/veya kapak ameliyatına ihtiyaç duyabilir.

Tiroid hormonları hücrel metabolizma, normal iskelet büyümesi ve serebral gelişim için gereklidir. Yeterli iyot alımı normal tiroid fonksiyonu için çok önemlidir. İyot eksikliği, tiroid hormonu üretiminde bozulmaya yol açarak hem bilişsel işlev hem de büyüme üzerinde olumsuz etkilere neden olur. Vücuttaki tiroid hormonlarının dengesi, hipotalamus ve hipofiz bezi üzerindeki negatif feedback ile kontrol edilir.

Hipertiroidizm, tirotoksikozun tipik klinik belirtilerine neden olan, tiroid hormonlarının aşırı sentezi ve salgılanmasıyla karakterize bir bozukluktur. Tiroid bezi tarafından tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olmak üzere iki ana tiroid hormonu salgınır. T4, biyolojik olarak aktif hormon olan T3'ten daha yüksek konsantrasyonlarda üretilen bir prohormondur. Hipertiroidizmin birden fazla etiyolojisi, belirtisi ve tedavi seçeneği vardır ve tedavi edilmemiş vakalarda ciddi morbiditeye neden olur. Uygun tedavi, doğru bir teşhis gerektirir ve yaş, eşlik eden hastalıklar ve hasta tercihiyle göre belirlenir.

Hipertiroidizmin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır (GH). Diğer yaygın nedenler arasında toksik multinodüler guatr (TMNG), toksik adenomlar (TA) ve tiroiditler bulunur. Bu bölümde gebe olmayan yetişkinlerdeki hipertiroidizme genel bir bakış sunulacaktır.

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Hipertiroidizm ve tirotoksikoz genellikle birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Bununla birlikte, "tirotoksikoz" terimi, kaynağı ne olursa olsun, tiroid hormonları T4 ve/veya T3'ün dolaşımdaki aşırı seviyelerinin neden olduğu herhangi bir durumu belirtirken, "hipertiroidizm" tiroid hormonlarının aşırı sentezini ve salgılanmasını ifade eder.¹ **Primer hipertiroidizm**, Graves hastalığı, nodüler guatr veya çeşitli tiroidit türleri gibi tirotoksikozu neden olan ve tiroid bezinden kaynaklanan bozukluğu ifade ederken, **sekonder hipertiroidizm** tiroid bezinin tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan hipofiz

HİPERKALSEMİ, PRİMER HİPERPARATIROIDİ VE HİPERKALSEMİK KRİZ

21

Ramazan GEN

ÖNEMLİ NOTLAR

- Primer hiperparatiroidi (PHP); bir veya daha fazla paratiroid bezden aşırı ve otonom PTH sekresyonu sonucu tipik olarak hiperkalsemi ve buna eşlik eden yüksek ve/veya normal PTH düzeyi ile karakterizedir. Hiperkalsemi varlığında 20 ng/ml ve üzerindeki PTH düzeyleri uygunsuzdur ve PHP tanısı koymak için yeterli olacağı önerilmektedir.
- Hastaların %10'unda PHP genetik bozukluk sonucu meydana gelir. PHP genç yaşta ortaya çıkıyorsa mutlaka genetik bozukluklar düşünülmelidir.
- Ayaktan başvuran hastalarda en sık hiperkalsemi nedeni primer hiperparatiroidi iken yatan hastalarda en sık neden malignitelerdir.
- Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi terimi; klasik formun klasik kemik ve böbrek bozukluklarının olmadığını vurgulamak için kullanılmaktadır. PHP'li hastaların büyük çoğunluğu (>%80) artık bu klinik formda karşımıza çıkmaktadır. Asemptomatik hastalarda bile iskelet sisteminde bozulma (görüntüleme ile kanıtlanabilen; ör, dual-enerji X-Ray absorpsiyometri) vardır ve subklinik manifestasyonları osteoporoz ve hiperkalsiüri ile birlikte klinik olarak sessiz veretebra kırıkları ve nefrolitiazisi kapsayabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu (<60 ml/dk) düşük oranda görülmektedir. Klasik PHP'de kardiyovasküler mortalitenin arttığı ancak asemptomatik PHP'de mortalitenin artmadığı gösterilmiştir.
- PHP'li hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum/kreatin klirens oranı 0,01'den büyük, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide ise 0,01'den düşüktür. Ancak hastanın vitamin D düzeyi değerlendirilip eksiklik varsa D vitamini düzeyi normale düzeye getirildikten sonra idrar toplanmalıdır.
- Normokalsemik PHP tanısı hiperparatiroidinin sekonder nedenleri dışlandıktan sonra konulabilir fakat hastalığın doğal seyri, cerrahi için uygun kriterler ve cerrahiye yanıtı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.
- Paratiroidektomi, renal ve kemik bulguları gibi hastalığın önemli semptomlarına sahip tüm hastalarda endikedir. Asemptomatik hastaların bazılarında cerrahi zorunlu değildir. Ancak paratiroidektomi kriterlerini karşılamayan bu hastalarda bile cerrahi her zaman bir seçenektir. Takip sırasında BMD'de azalma, vertebral kırıklar ve renal taş gelişirse cerrahi önerilir. Paratiroidektomi, nefrolitiazis riskini azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu artırır.

Hiperkalsemi; serum kalsiyum düzeyinin normal aralığının 2 standart deviasyon üzerinde olmasıdır.¹ Hiperkalsemi tanısı konulabilmesi için kalsiyum düzeyinin en az iki farklı örnekte ve en az iki farklı zamanda ölçülerek doğrulanması gereklidir.¹ Erişkinlerde serum total kalsiyum düzeyinin normal aralığı ölçülen kite göre bir miktar değişse de genellikle 8,5 mg/dL ile 10,4 mg/dL arasındadır. Kandaki kalsiyumun yaklaşık %45'i plazma proteinlerine ve özellikle albümine bağlıdır, yaklaşık %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlıdır, yaklaşık %45'i ise iyonize kalsiyumdur. Fizyolojik olarak aktif fraksiyon iyonize kalsiyum olmasına rağmen klinik pratikte sıklıkla total kalsiyum ölçülür. Ancak total kalsiyumu değerlendirirken mutlaka serum albümin düzeyini mutlaka değerlendirmek gerekir.² Çünkü iyonize kalsiyum düzeyi serum proteinlerinden etkilenmezken total kalsiyum düzeyi serum albümin düzeyi ve kan pH'sında ki düşük ve/veya yüksek olduğu durumlarda yanlış ölçülebilir. Bu nedenle serum albümin düzeyinde her 1 gr/dL azalma veya artma total kalsiyum düzeyini 0,8 mg/dL azaltır veya artırır.² Benzer şekilde kan pH düzeyinde her 0,1 azalma veya artma serum total kalsiyum düzeyini 0,16 mg/dL azaltır veya artırır. Bu hesaplamalara rağmen hastanın kliniği ile serum total kalsiyum düzeyi uygunsuzsa serum iyonize kalsiyum düzeyi ölçülmelidir.

HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

Hiperkalsemi nedenlerini patofizyolojik olarak parathormon (PTH) bağımlı ve PTH bağımsız olarak 2 ana gruba ayırabiliriz (Tablo 1).³ PTH bağımlı grupta en sık neden primer hiperparatiroidi iken, PTH bağımsız grupta en sık neden malignitelerdir.³ Bu iki hastalık hiperkalsemilerin %90'dan fazlasından sorumludur. Yine ayaktan başvuran hastalarda en sık hiperkalsemi nedeni primer hiperparatiroidi iken yatan hastalarda en sık neden malignitelerdir.

Hiperkalsemi Gelişim Mekanizmaları

Normalde kalsiyum ekstraselüler sıvıya intestinal sistemden ya da kemikten girer. Kemikteki kalsiyum çok düşük bir oranda (%0,5-1) ekstraselüler sıvı ile değiştirilebilir. Ekstraselüler kompartmanda ki kalsiyum; ya kemikte depolanır ya da üriner sistem, intestinal sistem ve ter aracılığı ile atılır. Kalsiyumun dar bir aralıkta korunması ağırlıklı olarak PTH ve kalsitriol (1-25 (OH)₂ D) aracılığı ile gerçekleşir. Bu hormonlar primer olarak kemikte, distal renal tübüllerde ve ince bağırsakta etkilerini gösterirler.

Hiperkalsemi ekstraselüler sıvıya kemik, böbrek ve bağırsaktan gelen kalsiyum miktarı plazmadan uzak-

PRİMER MİNERALOKORTİKÖİD FAZLALIĞI BOZUKLUKLARI VE HİPERTANSİYON

24

Serra ALPÖZEN
Fahri BAYRAM

ÖNEMLİ NOTLAR

- Primer aldosteronizm (PA), en yaygın görülen sekonder hipertansiyon nedenidir.
- PA, aldosteronun; renin-anjiyotensin sisteminden bağımsız olarak uygunsuz ve otonom üretimi ve sodyum yüklemesi ile baskılanmaması ile karakterizedir.
- Aldosteron üreten adenom ve bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm, birincil aldosteronizmin en yaygın alt tipleridir. Hipertansiyon hastalarındaki primer aldosteronizm prevalansı %5 ila %10 arasındadır.
- Unilateral hastalığı, bilateral hastalıktan ayırt etmek için altın standart adrenal venöz örnekleme yapılmalıdır.
- Unilateral aldosteron sekresyonu olan hastalara laparoskopik adrenalectomi önerilmelidir. Adrenalectomi istenmeyen/uygun olmayan veya bilateral aldosteron hipersekresyonu olan hastalar mineralokortikoid reseptör antagonistleri ile tedavi edilmelidir.
- Primer aldosteronizmi tedavi etmemizdeki amaç morbidite ve hipertansiyon, hipokalemi, nefrotoksisite, kardiyovasküler hasara bağlı ölümlerin azaltılmasıdır. Kan basıncının normalize edilmesi tek hedef olmamalıdır, aldosteron veya mineralokortikoid reseptör blokajı tüm hastalarda tedavi planının bir parçası olmalıdır.
- 11-beta-hidroksilaz eksikliği ve 17-alfa-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazilere hipertansiyon eşlik eder.
- Glukokortikoid bağımlı aldosteronizm erken başlangıçlı ciddi hipertansiyon, prematür serebrovasküler olay, değişken hipokalemi (çoğu hasta normokalemik), renin suprese iken aldosteron üretimi ve hibrid steroid üretimi 18-hidroksikortizol (18-OH-F) ve 18-oksokortizol (18-oxo-F) ile karakterizedir.

PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

Adrenal korteks dışı bir neden olmaksızın aldosteron sekresyon fazlalığı ve renin baskılanması sonucu ortaya çıkan tablodur.¹ İlk olarak Jeroma W Conn tarafından kas spazmları, halsizlik, hipertansiyon, hipokalemi bulguları ile seyreden 34 yaşındaki kadın hastada 1955 yılında tanımlanmıştır.^{2,3} Conn sendromu olarak da bilinen primer hiperaldosteronizm, sekonder hipertansiyonun en sık rastlanan sebebidir.^{2,4} İnsanlık tarihi boyunca sodyum ve plazma volümünün dengede tutulması yaşamsal açıdan kritik bir durumdur. Hem nöral hem humoral mekanizmalar gereklilik halinde sodyum düzeyini ayarlama yardımcıdır. Buna karşılık, kardiyak veya böbrek fonksiyon bozukluğu mevcut ise yeterli sodyum atılımı sağlanamayabilir.³ Renal makula densaya azalmış sodyum sunumu renin sentezini stimüle eder, renin ise anjiyotensinojenin anjiyotensin 1'e dönüşümünden sorumludur. Konverting enzim, anjiyotensin 1 (Ang 1)'den anjiyotensin 2 (Ang 2) oluşumunu gerçekleştirir. Ang 2, aldosteron sentezi ve vazokonstriksiyondan sorumludur.³ Aldosteron; adrenal kortekste glomerüloza hücreleri tarafından üretilen bir mineralokortikoid bir hormondur. Aldosteron distal nefron principal hücrelerinde, filtre edilen sodyumun %2'sinin

resorpsiyonunu sağlar. Her ne kadar bu yüzde küçük gibi gözükse de kan basıncı regülasyonu için önemli bir orandır.²

Aldosteron; böbreklerde sodyum reabsorpsiyonunu ve potasyum atılımını artırmaktadır. Conn sendromlu hastaların %40'ının (özellikle ciddi vakaların) hipokalemi ile karşımıza gelmesinin altında yatan mekanizma budur. Buna karşılık sodyum primer olarak antidiüretik hormon (ADH) tarafından da kontrol edildiği için genellikle seviyeleri etkilenmez.²

PREVALANS

Primer hiperaldosteronizm orta yaş grubunda daha sık görülse de gelişmiş ülkelerde yaşlılarda görülme sıklığı artmıştır. Aldosteron/renin oranının; hipertansif popülasyonda yaşla artması tanımlamada zorluğu da beraberinde getirmektedir.⁵ Son çalışmalar hastalık prevalansının random bakılan hipertansif hastalarda %5,9 ve %6,8 arasında değişkenlik gösterdiğini; dirençli hipertansiyonu olan popülasyonda ise bu oranın arttığını (%20) göstermektedir.^{2,3} Çeşitli hastalık gruplarındaki prevalansı **Tablo 1**'de gösterilmiştir.⁶ Klinik pratikte her iki cinsiyette eşit olmak üzere pik insidansını 30-60 yaş arası yapmaktadır.⁷

GECİKMİŞ PUBERTE

34

Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ
Semra ÇETİNKAYA

ÖNEMLİ NOTLAR

- Puberte gecikmesinin en sık nedeni fizyolojik bireysel farklılıklara bağlı hipotalamustan GnRH üretiminde geçici defekte bağlı yapısal büyüme ve puberte gecikmesi (YBPG)'dir. Yaklaşık %50-75'inde bir ya da iki ebeveynde aile öyküsü sıklıkla bulunmaktadır. YBPG tanısı ancak diğer nedenler dışlandıktan sonra konulabilir. YBPG'nin nedeni bilinmemekle birlikte güçlü bir genetik temeli olduğu düşünülmektedir. İzole (konjenital) GnRH eksikliğinden ayırımı zordur.
- Puberte gecikmesi ciddi olduğunda veya psikososyal kaygılar varsa erkeklerde testosteron ve kızlarda estradiolün kısa süreli kullanımı uygun bir yaklaşım olabilir. Dört-altı ay süre ile tedavi verildikten sonra pubertenin spontan başlayıp başlamadığı kontrol edilir, puberte başladı ise YBPG'den söz edilebilir.
- Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kistik fibrozis, orak hücreli anemi ve juvenil idiyopatik artrit gibi kronik inflamasyon ile giden hastalıklarda organizma enerjisini baş etmesi gereken bir kronik hastalık için öncelikle kullandığından gecikmiş puberte sıklığı artmıştır.
- Beyaz yağ dokusundan sentezlenen leptin hormonu yağ kütlesi ile puberte zamanlaması arasındaki ilişkiyi düzenler. Leptinin GnRH nöronları üzerine direkt değil indirekt etkisi bulunmaktadır. Leptin ve leptin reseptörünün bulunmadığı durumlarda puberte tamamlanamaz ve infertilite gelişir. LEP, LEPR, PC1 mutasyonları obezite ve hipogonadizm birlikteliği ile seyreden puberte gecikme nedenleridir.
- Turner sendromlu hastalarda genetik yapıda Y kromozomu bulunması ilerki yaşlarda gonadoblastomaya neden olabileceği için, testis belirleyici faktör Y (sex determining factor: SRY) mutlaka çalışılmalıdır.
- Genel olarak LH, puberte başlangıcı açısından FSH ise gonadal yetmezlik açısından daha iyi belirteçlerdir.
- GnRH ile uyarı testinde LH'nın 5-8 mIU/ml'den büyük olması pubertenin başladığı veya sorunun hipofizer değil, hipotalamik olduğunu düşündürür. GnRH uyarısı sonrası IFMA ile ölçülen LH değerinin <0,8 IU/L ve FSH değerinin <1,1 mIU/ml olması erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür. Human chorionic gonadotropin (hCG) ile uyarı testine testosteron yanıtı, gonadal yetmezlik düşünülen olgulardaki gonad fonksiyonlarını değerlendirmeye yardımcıdır.
- İnhibin-B düzeyleri hipogonadotropik hipogonadizmi YBPG'den ayırmada kullanılır. Prepubertal erkeklerde serum inhibin-B'nin >35 pg/ml olması YBPG lehinedir (yüksek duyarlılık, sadece erkeklerde tanısal değeri var). Ölçülemeyecek düzeyde inhibin B ise primer gonadal yetmezliği işaret eder.
- YBPG düşünülen seçilmiş olgularda, İHH ile ayırım için; takvim yaşı >14 ve kemik yaşı >11 ise, testosteron ile puberte induksiyonu (3 ay, ayda bir, İM, 50 mg testosteron) yapılabileceği ve arkasından 3 ay spontan puberte ilerleme durumunun değerlendirilebileceği klasik bir yaklaşımdır.
- Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde de hipergonadotropik hipogonadizm tedavisinde de eksik olan hormon testosteron replasmanı tedavide kullanılmaktadır. Testosteron replasman tedavisi sonrası ilerde testis volümünde artış ya da fertilitte istendiğinde, gonadotropin tedavisi verilir.

Adolesan dönem, çocukluktan erişkinliğe geçiş sürecidir. Bu süreçte puberte tamamlanır, benlik saygısı gelişir ve kişilik şekillenir. Adolesan dönemin bir parçası olan pubertede; nöroendokrin ve fiziksel değişiklikler sonrası kızlarda ovulasyon, erkekte spermatogenez başlar ve üreme yeteneği kazanılır. Puberte sonunda adolesanlar nihai erişkin boylarına ulaşmış olurlar. Ayrıca puberte döneminde iskelet gelişiminde hızlanma, boy uzamasında artış, vücut yağ dağılımında ve organ boyutlarında değişiklikler meydana gelir.^{1,2} Pubertenin biyolojik kontrolü erken fetal dönemde başlayan karmaşık bir süreçtir. Puberte zamanlaması başta genetik özellikler olmak üzere bazı faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Irklara göre farklılıklar göstermekle birlikte ortalama kızlarda 8-14, erkeklerde 9-16 yaşlar arasında puberte başlamakta ve tamamlanmaktadır. Puberte başlangıcı; kızlarda telarşin

Tanner evre II olması, erkeklerde testis hacminin 4 ml'ye ulaşması olarak kabul edilmektedir.¹⁻⁴ Erken puberte, pubertenin toplum ortalamasının 2-2,5 standart sapmasından daha erken başlaması (kızlarda <8 yaş, erkeklerde <9 yaş), geç puberte ise pubertenin toplum ortalamasının 2-2,5 standart sapmasından daha geç bir zamanda başlaması (kızlarda >13 yaş-meme gelişimi başlamaması, erkeklerde >14 yaş-testis boyutlarının 4 ml'ye ulaşmamış olması) olarak tanımlanmaktadır.¹⁻⁵ Kızlarda meme gelişimi başlamasına rağmen >16 yaşta menarşin başlamaması olması, bir başka tanıma göre menarşin telarşin başlamasından 5 yıl sonra hala başlamaması ve erkeklerde puberte başladıktan sonra 5 yıl içinde testis hacminin erişkin hacme (20-25 ml) ulaşmamış olması da geç puberte olarak tanımlanır.⁵

FABRY HASTALIĞI

64

Özgür DEMİR

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Fabry hastalığı, alfa-Galaktozidaz A aktivitesinin azalmasından kaynaklanan, X'e bağlı resesif geçiş gösteren ve en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır.
- Fabry hastalığında erken bulgular, ağrı atakları, akroparesteziler, karın ağrısı, bulantı-kusma, diyare, an/hipohidroz, sensorinöral işitme kaybı, anjiyokeratom, kornea verticillata iken geç dönemde, proteinüri, böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati, inme gibi bulgular tespit edilebilir.
- Plazma veya periferik lökositlerde alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesinin çok düşük olması veya aktivite olmaması tanı koydurucu niteliktedir. Kadın hastalarda tanı koyulabilmesi için ise alfa-galaktozidaz A gen dizilemesi yapılması ve hastalığa sebep olabilecek mutasyonların saptanması gerekmektedir.
- Tedavi, doku hasarından kaynaklanan semptomları düzeltmek ve doku hasarının ilerlemesini önlemek için enzim replasman tedavisi (ERT) ve yardımcı destek tedavilerini içermelidir.
- Tedavi ve takip bu konuda tecrübeli, endokrinolog, nefrolog, kardiyolog, nörolog, genetik uzmanı, metabolizma uzmanı ve hemşireden oluşan multidisipliner ekip tarafından yürütülmelidir.

Anderson-Fabry hastalığı olarak da bilinen Fabry hastalığı, alfa-Galaktozidaz A aktivitesinin azalmasından kaynaklanan, nötr glikosfingolipidlerin, globotriaosilseramid GL-3'ün lizozomal birikimiyle sonuçlanan, sistemik, X'e bağlı resesif geçiş gösteren en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır.¹ Hidrofilik deasile globotriyoosilfingosin türevinin (lysoGb3) sitotoksik, proinflamatuar ve profibrotik etkileri olduğu düşünülmektedir.

Hastalık, geniş bir fenotipik spektrum ile karakterizedir. Hastalık ekspresyonundaki çeşitlilik, büyük ölçüde GLA genindeki mutasyon tipine ve hastanın cinsiyetine göre belirlenir. X'e bağlı kalıtım paterni nedeniyle, erkekler genellikle kadınlardan daha şiddetli etkilenir ve yaşamlarının erken dönemlerinde hastalık semptomları ve komplikasyonları geliştirir.² Erkek hastalar, rezidüel enzim aktivitesine ve karakteristik klasik semptomların varlığına dayalı olarak Fabry klasik veya klasik olmayan olarak sınıflandırılabilir. Kadınlarda enzim aktivitesi, klasik ve klasik olmayan fenotip arasında ayırım yapmaz; sınıflandırma ancak mutasyon, aile öyküsü, klinik ve biyokimyasal özelliklere dayanır.³⁻⁴

ETİYOLOJİ

X kromozomunda bulunan alfa-Gal A geninde Fabry hastalığına neden olan yüzlerce mutasyon (>900) tespit edilmiştir. 'Missense', 'nonsense', 'consensus splice site', 'cryptic splicing' ve 'frame shift' mutasyonlar Fabry hastalığına yol açar. Benign ve muhtemel benign varyantlar daha sıktır. Bu yüksek sıklık nedeniyle, bu tür mutasyonların tarama çalışmalarında görüle-

bileceği, ancak gerçek Fabry ile ilgili belirtilerle ilişkili olmayabileceği bilinmelidir.⁵

EPİDEMİYOLOJİ

Beyaz, erkeklerde prevalans 1:17.000-1:117.000 arasında değişmektedir. Klasik Fabry hastalığı mutasyonları yaklaşık 1:22.000-1:40.000 erkekte görülür; atipik sunumlar ise 1:1000-1:3000 erkek ve 1:6000-1:40.000 kadın ile ilişkilidir. Fabry hastalığının temel bulgularının özgül olmamasından dolayı, hastalıklı bireylerin bir kısmının tespit edilemediği düşünülmektedir. Hastalık tüm ırk ve etnik gruplarda görülür.⁶

PATOFİZYOLOJİ

Lizozomal alfa-galaktozidaz A (alfa-Gal A) eksikliği ana metabolik defektir. Terminal galaktozun globotriaosylceramide'den (Gb3) parçalanması için gereklidir ve cilt, göz, böbrek, kalp, beyin ve periferik sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli hücre ve dokularda Gb3 birikmesine yol açar.

Artmış endotel proliferasyonuna bağlı vasküler birikim vasküler oklüzyon, iskemi ve enfarktüs olarak ortaya çıkabilir. İnme ile başvuran genç Fabry hastalarında düşük trombomodulin seviyeleri ve hastalığın protrombotik doğasını düşündüren yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü seviyeleri vardır. İnme mekanizması, nitrik oksit bağımlı ve bağımsız endotel proliferasyonu ve dilatasyonu, anormal endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir.