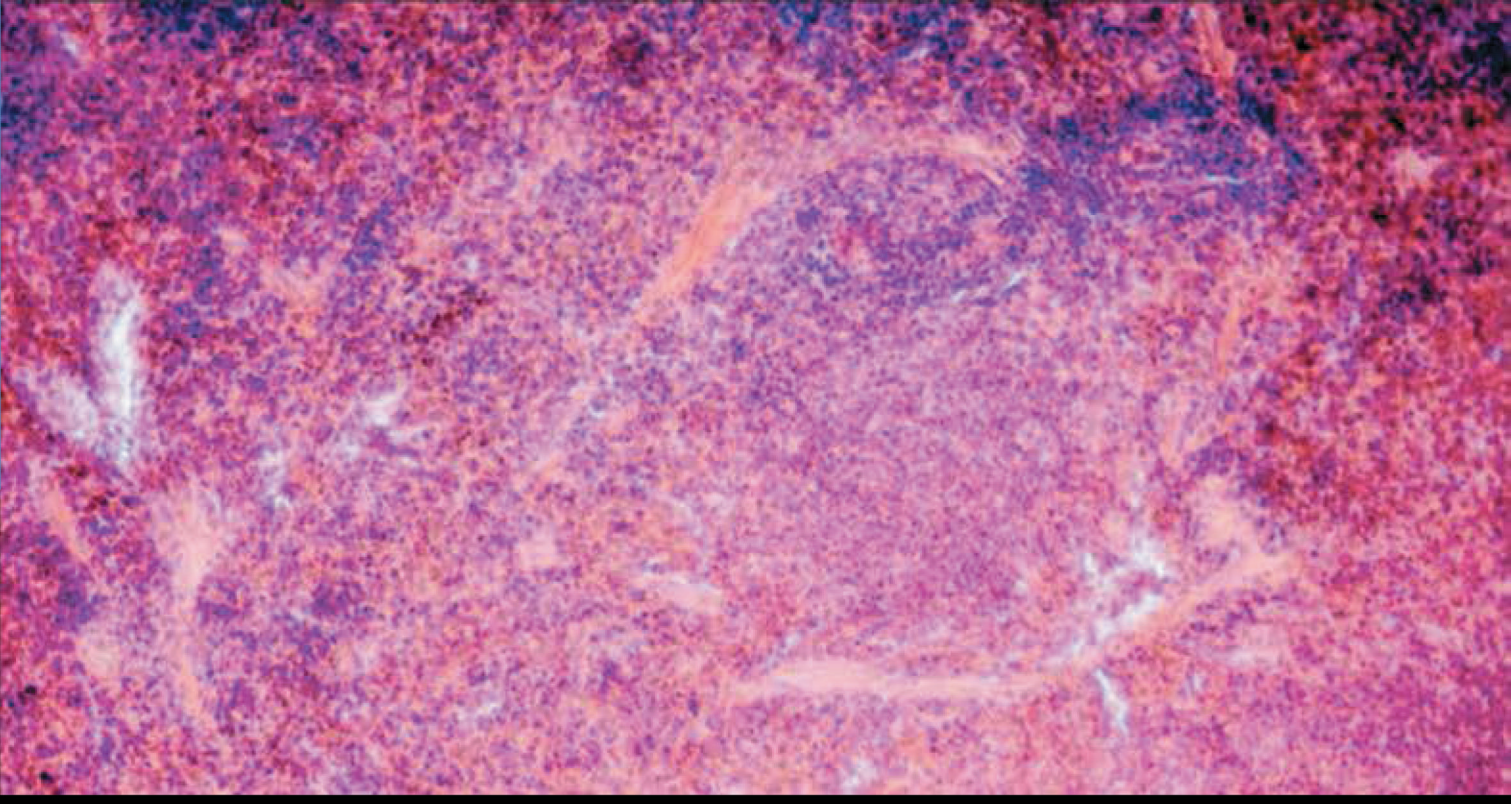


GREENSPAN
TEMEL VE KLİNİK ENDOKRİNOLOJİ

Çeviri Editörü
Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü

David G. Gardner • Dolares Shoback

Onuncu Baskı

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ
Mc Graw Hill LANGE®

a LANGE Tıp Kitapları

Greenspan Temel & Klinik Endokrinoloji

Onuncu Baskı

Editörler

David G. Gardner, MD, MS

Mount Zion Health Fund Distinguished Professor of Endocrinology and Medicine
Chief, Division of Endocrinology and Metabolism
Department of Medicine and Diabetes Center
University of California, San Francisco

Dolores Shoback, MD

Professor of Medicine
Department of Medicine
University of California, San Francisco
Staff Physician, Endocrine-Metabolism Section, Department of Medicine
San Francisco Veterans Affairs Medical Center

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Çeviri Editörü Yardımcısı

Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji

Türkçe Telif Hakları 2019

Türkçe 1. Baskı

ISBN: 978-975-277-769-9

Orijinal Adı: Greenspan's Basıc & Clınıcal Endocrınology
Yayınevi: McGraw-Hill
Yazarlar: David G. Gardner, Dolores Shoback
Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü
Orijinal ISBN: 978-1-259-58928-7

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz
Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz
Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl
Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi
Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.
İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA
Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94
Sertifika No: 13987

UYARI

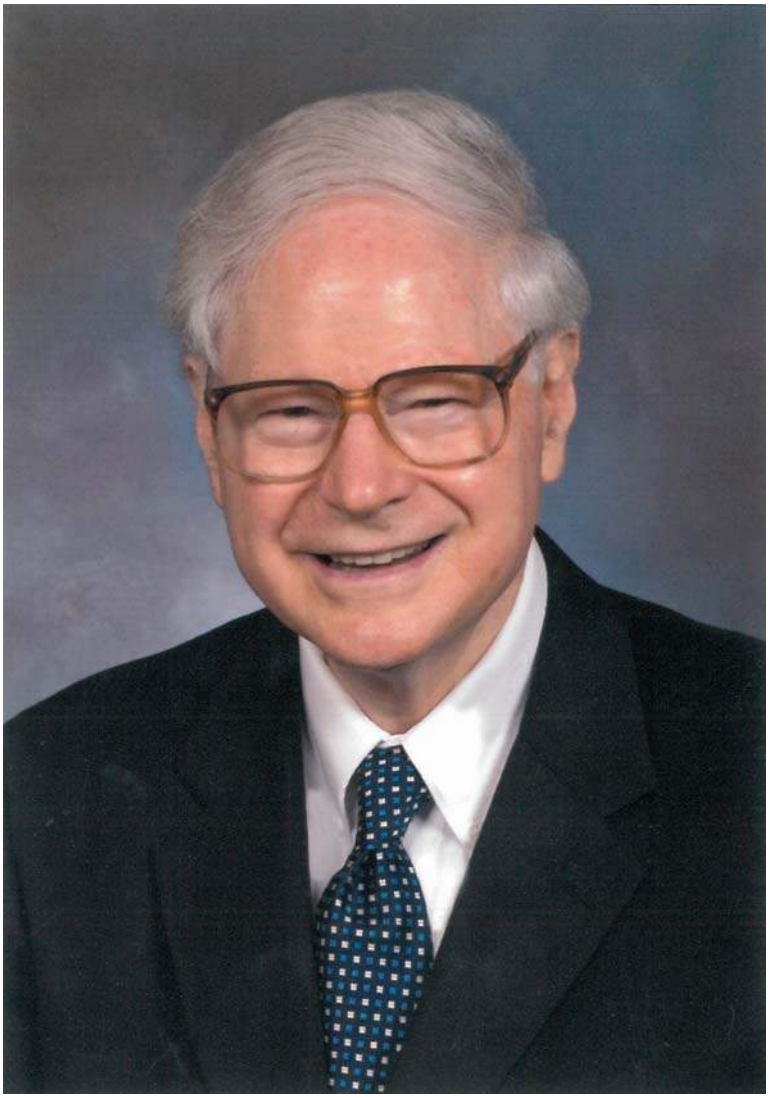
Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA
M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL
Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY
Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Francis Sorrel Greenspan, M.D. (1920-2016)

Greenspan's Basic & *Clinical Endocrinology*'nin bu onuncu baskısı dört seçkin endokrinoloğun —Dr. John Baxter, Dr. Claude Arnaud, Dr. Melvin Grumbach ve özellikle otuz yıl önce bu kitabın düzenlenmesinde ilk adımlarını atma sorumluluğunu alan Dr. Francis Greenspan 'in anılarına ithaf edilmiştir. Bu kişilerin her biri global endokrin camiasında seçkin bir endokrin bilim insanı ve/veya klinik endokrinologtu ve her biri bu kitabın başarısına fazlasıyla katkıda bulunmuştur.

İçindekiler

Yazarlar xxi
Çeviriye Katkıda Bulunanlar xxv
Önsöz xxvii
Çeviri Editörünün Önsözü xxix

1. Hormonlar ve Hormon Etkisi 1

Edward C. Hsiao, MD, PhD ve David G. Gardner, MD, MS
Çeviri: Dr. Banu Aktaş Yılmaz

Sinir Sistemi İle İlişkisi 2
Hormonların Kimyasal Yapısı 4
Endokrin Bezler Ve Hedef Organlar 4
Plazmada Hormon Düzeylerinin Ayarlanması 4
Hormon Biyosentezi 4
Hormon Öncüllerinin İşlenmesi 4
Hormon Salınımı 4
Plazmada Hormon Bağlanması 4
Hormon Metabolizması 5
Hormon Düzeylerinin Ayarlanması 5
Hormonların Etkileri 5
Reseptörler 5
Nörotransmitter ve Peptid Hormon Reseptörleri 6
G-Protein-Kenetli Reseptörler 7
G Protein Dönüştürücüleri 8
Efektörler 9
G Proteini ve Gpcr Bozuklukları 11
Büyüme Faktörü Reseptörü 13
Sitokin Reseptörleri 14
Büyüme Hormonu Ve Prolaktin Reseptörleri 14
TGF-B Reseptörleri 15
TNF-Reseptörleri 16
WNT/Beta Katenin 16
Guanilil Siklaz İle Bağlantılı Reseptörler 18
Peptid Hormonlarının Nükleer Faaliyeti 19
Nükleer Reseptörler 19
Steroid Reseptör Ailesi 20
Tiroid Reseptör Ailesi 22
Steroid Hormonlarının Genomik Olmayan Etkileri 26
Steroid ve Tiroid Hormonu Reseptor Direnci Sendromu 26

2. Endokrin Otoimmünitesi 29

Juan Carlos Jaume, MD
Çeviri: Dr. Çağlar Keskin

Temel İmmün Komponentler Ve Mekanizmaları 30
İmmünolojik Tanıma Ve Yanıt 30
Tolerans 33
T Hücresi Toleransı 33
B Hücresi Toleransı 35
Otoimmünite Multifaktöryeldir 37
Otoimmünitede Genetik Faktörler 37
Otoimmünitede Çevresel Faktörler 38
Uniglandüler Otoimmün Bozukluklar 38
Tiroid Hastalığının Otoimmün Yönleri 38
Genler Ve Çevre 39
Otoimmün Yanıt 39
Otoimmün Tiroid Hastalığının Hayvan Modelleri 40
Tip 1 Diyabetin Otoimmün Yönleri 40
Genler Ve Çevre 40
Otoimmün Yanıt 41
Otoimmün Diabetes Mellitus Hayvan Modelleri 42
Diğer Endokrinopatilerin Otoimmün Yönleri 42
Otoimmün Adrenal Yetmezlik 42
Otoimmün Ooforit Ve Orşit 43
Otoimmün Hipofizit 43
Otoimmün Hipoparatiroidizm 43
Otoimmün Poliglandüler Sendromlar 44
Otoimmün Poliglandüler Sendrom I (Aps-1) 44
Otoimmün Poliglandüler Sendrom I1 (Aps-I1) 45
Otoimmün Poliglandüler Sendromların Tedavisi 46
İmmünyetmezlik, Poliendokrinopati ve Enteropati X-Kromozomu Bağlantılı Sendrom 46
Poems Sendromu (Osteosklerotik Myelom) 46

3. Kanıta Dayalı Endokrinoloji ve Klinik Epidemiyoloji 49

David C. Aron, MD, MS ve Ajay Sood, MD
Çeviri: Dr. Yusuf Bozkuş

Klinik Epidemiyoloji 49
Tanısal Testler: Testin Özellikleri 49
Duyarlılık (Sensitivite) ve Özgüllük (Spesifisite) 50
Roc Eğrileri 52
Prediktif Değerler, Olabilirlik Oranı ve Tanısal Doğruluk 53
Klinikte Kullanılan Teşhis Yöntemlerine Yaklaşım 53
Tedaviye İlişkin Kararlarda Uygulanan Klinik Epidemiyolojik İlkeler 56
Karar Analizi 57
Her Bir Tesadüfün Olasılığını Belirleme 59
Stratejinin Belirlenmesi: Ortalama Tahmin ve Karar Ağzının Geri Katlama 59
Gelecekteki Olayların İskonto Edilmesi 59
Duyarlılık Analizi 59
Karar Analizi Kullanılarak Maliyet Verimliliği Analizi Yapma 59
Klinik Epidemiyolojinin Diğer Yönleri 60
Kanıta Dayalı Endokrinoloji 60
Adım Bir: Klinik Problemin Cevaplanabilir Sorulara Çevrilmesi 60
Adım İki: En İyi Kanıtı Bulmak 60
Adım Üç: Kanıtın Geçerlilik ve Yararlılığın Değerlendirilmesi 63
Adım Dört Ve Beş: Sonuçların Uygulamada Kullanılması ve Performans Değerlendirmesi 65
Kanıta Dayalı Tıp Yaklaşımını Etkileyebilecek Gelişmeler 65

4. Hipotalamus ve Hipofiz Bezi 69

Bradley R. Javorsky, MD, David C. Aron, MD, MS, James W. Findling, MD ve J. Blake Tyrell, MD
Çeviri: Dr. Yalçın Başaran

Anatomi Ve Embriyoloji 70
Kan Akımı 72
Hipofizin Gelişimi Ve Histolojisi 72
Hipotalamik Hormonlar 75
Hipofizyotropik Hormonlar 75
Nöroendokrinoloji: Daha Büyük Bir Sistemin Parçası Olarak Hipotalamus 78
Hipotalamus Ve İştah Kontrolü 79
Pineal Bez Ve Sirkümventriküler Organlar 79
Ön Hipofiz Hormonları 80
Adrenokortikotropik Hormon Ve İlişkili Peptidler 80
Biyosentez 80
Fonksiyon 81
Ölçüm 81
Sekresyon 81
Büyüme Hormonu 82
Biyosentez 82
Fonksiyon 82
Ölçüm 82
Sekresyon 83
Prolaktin 84
Biyosentez 84
Fonksiyon 84
Ölçüm 85
Sekresyon 85
Tirotropin 86
Biyosentez 86
Fonksiyon 86
Ölçüm 86
Sekresyon 86
Gonadotropinler: Luteinize Edici Hormon (Lh) ve Follikül Uyarıcı Hormon (Fsh) 87
Biyosentez 87
Fonksiyon 88
Ölçüm 88
Sekresyon 88
Hipotalamk-Hipofizer Aksın Endokrinolojik Değerlendirilmesi 89
Adrenokortikotropik Hormonun Değerlendirilmesi 89
Plazma Acth Düzeyleri 89
Acth Eksikliğinin Değerlendirilmesi 89
Adrenal Uyarı 89
Hipofizer Uyarı 89
ACTH Hipersekresyonu 91
Büyüme Hormonunun Değerlendirilmesi 91
İnsülin Hipoglisemi Testi 92
GHRH-Arginin Testi 92
Glukagon Uyarı Testi 92
Levodopa, Arginin ve Diğer Uyaranlar İle Testler 92
Gh Hipersekresyonu 92
Prolaktinin Değerlendirilmesi 92
Tiroid Uyarıcı Hormonun Değerlendirilmesi 92
Bazal Ölçümler 92
TRH Testi 92
LH ve FSH'nın Değerlendirlmesi 92
Testosteron Ve Östrojen Düzeyleri 92
LH ve FSH Düzeyleri 92
GNRH Testi 92
Hipotalamik-Hipofizer Aksın Değerlendirilmesindeki Problemler 92
Obezite 93
Diabetes Mellitus 93
Üremi 93
Açlık Ve Anoreksia Nervoza 93
Depresyon 93
Farmakolojik Ajanlar Ve Alkol 93
Hipotalamik-Hipofizer Fonksiyonların Endokrin Testleri 93
Nöroradyolojik Değerlendirme 93
Mr Görüntüleme (Mrg) 94
Hipofizer Ve Hipotalamik Hastalıklar 95
Etiyoloji Ve Erken Belirtiler 95
Sık Ve Geç Bulgular 95
Boş Sella Sendromu 96
Etiyoloji Ve İnsidans 96
Klinik Özellikler 96
Teşhis 96
Hipotalamik Disfonksiyon 97
Klinik Özellikler 97
Teşhis 97
Tedavi 97
Hipofiz Yetmezliği 98
Etiyoloji 98
Klinik Özellikler 100
Teşhis 102
Tedavi 103
Hipofiz Adenomları 104
Tedavi 105
Tedavi Sonrası İzlem 105
1. Prolaktinomalar 106
Patoloji 106
Klinik Özellikler 106
Ayırıcı Tanı 107
Teşhis 107
Tedavi 108
Prolaktinomalarda Tedavi Seçimi 109
2. Akromegali Ve Gigantizm 109
Patoloji 110
Etiyoloji Ve Patogenez 110
Patofizyoloji 110
Klinik Özellikler 110
Teşhis 112
Ayırıcı Tanı 113
Tedavi 113
Tedaviye Yanıt 114
Tedavi Sonrası İzlem 114
3. Acth Salgılayan Hipofiz Adenomları: Cushing Hastalığı 114
Patoloji 114
Patogenez 114
Klinik Özellikler 115
Teşhis 115
Tedavi 115
4. Nelson Sendromu 116

Patogenez 116
İnsidans 116
Klinik Özellikler 117
Teşhis 117
Tedavi 117
5. Tirotropin Salgılayan Hipofiz Adenomları 117
6. Gonadotropin Salgılayan Hipofiz Adenomları 117
7. Alfa Subüniti Salgılayan Hipofiz Adenomları 117
8. Nonfonksiyone Hipofiz Adenomları 117
9. Hipofiz Karsinomu 118

5. Arka Hipofiz (Nörohipofiz) 121

Alan G. Robinson, MD
Çeviri: Dr. Tülay Omma

Hormon Fonksiyon Fizyolojisi 121
Hormon Sentez Ve Salınımının Anatomisi 123
Patofizyoloji 123
Vazopressin Eksikliği: Diabetes İnsipidus 124
Diabetes İnsipidusun Tanısal Testleri 127
Diabetes İnsipidusun Tedavisi 128
Vazopresin Fazlalığı: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu 128
SIADH Sendromunda Hiponatremi Tedavisi 131
Özet 132
Oksitosin 132

6. Büyüme 137

Dennis Styne, MD
Çeviri: Dr. Burçin Beken

Normal Büyüme 137
İntrauterin Büyüme 137
Plasenta 138
Klasik Büyüme Hormonları Ve Fetal büyüme 138
Fetal Büyümede Büyüme Faktörleri ve Onkogenler 138
İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörleri, Reseptörleri ve Bağlayıcı Proteinler 138
Insülin 139
Epidermal Büyüme Faktörleri 139
Fibroblast Büyüme Faktörü 139
Genetik, Maternal Ve Uterin Faktörler 139
Kromozomal Anormalliklerve Malformasyon Sendromları 140
Yetişkin Hastalıkların Fetal Orjinleri 140
Postnatal Büyüme 140
Endokrin Faktörler 141
Diğer Faktörler 144
Büyümenin Yakalanması 146
Büyümenin Ölçülmesi 146
Boy 147
Ortalama Ebeveyn Boy Uzunluğu İlişkisi: Hedef Boy Uzunluğu 147
Ölçüm Tekniği 148
Boy ve Büyüme Oranı Özet 148
Ağırlıkve Bkı 148
İskelet (Kemik) Yaşı 150
Büyüme Bozuklukları 150
Endokrin Dışı Nedenlere Bağlı Boy Kısalığı 150
Turner Sendromu Ve Varyantları 152
Noonan Sendromu (Psödo-Turner Sendromu) 152
Prader Willi Sendromu 152
Bardet-Biedl Sendromu 152
Otozomal Kromozomal Bozukluklar ve Sendromlar 152
İskelet Displazileri 152
Endokrin Nedenlere Bağlı Boy Kısalığı 154
Konjenital Büyüme Hormonu Eksikliği 154
Akkiz Büyüme Hormonu Eksikliği 155
Büyüme Hormonu Disfonksiyonunun Diğer Tipleri 156
Büyüme Hormonu Eksikliği Tanısı 156
GH Eksikliğinin Tedavisi 157
Boy Kısalığı Tanısı 165
Uzun Boyun Endokrin Olmayan Nedenleri 167
Serebral Gigantizm 167
Marfan Sendromu 167
Homosistinuri 167
Beckwith-Wiedemann Sendromu 167
XYY Sendromu 167
Klinefelter Sendromu 167
Uzun Boyun Endokrin Nedenleri 167

7. Tiroid Bezi 171

David S. Cooper, MD ve
Paul W. Ladenson, MD (Oxon)., MD
Çeviri: Dr. Cüneyd Anıl

Embriyoloji, Anatomi Ve Histoloji 171
Fizyoloji 172
Tiroid Hormonlarının Yapısı Ve Sentezi 172
İyot Metabolizması 172
Tiroid Hormonu Sentezi Ve Sekresyonu 174
Tiroglobulin 174
İyot Transportu 175
Tiroid Peroksidaz 176
Tiroglobuline İyot Bağlanması 176
Tiroglobulindeki İyodotirozil Uzantılarının Eşleşmesi 176
Tiroglobulinin Proteolizi ve Tiroid Hormonu Sekresyonu 176
İntratiroidal Deiyodinasyon 177
Tiroid Hormonu Sentezi Ve Salıverilmesindeki Bozukluklar 177
Diyetsel İyot Eksikliği ve Kalıtsal Kusurlar 177
İyot Fazlalığının Hormon Biyosentezi Üzerine Etkileri 178
Tiroid Hormonu Transportu 178
Tiroksin-Bağlayan Globulin 178
Transtiretin (Tiroksin-Bağlayan Prealbümin) 179
Albümin 179
Tiroid Hormonlarının Metabolizması 180
Tiroid Fonksiyonu Ve Hormon Etkisinin Kontrolü 181
Tirotropin Salgılatıcı Hormon 182
Tirotropin (Tiroid Stimüle Edici Hormon) 182
Tsh'nın Tiroid Hücresi Üzerine Etkileri 183
Serum TSH 184
Pitüiter TSH Sekresyonunun Kontrolü 185
Diğer Tiroid Uyarıcıları ve İnhibitörleri 185

Tiroid Hormonlarının Etkileri 185
Fötal Gelişim Üzerine Etkileri 187
Oksijen Tüketimi, Isı Üretimi Ve Serbest Radikal Oluşumu Üzerine Etkiler 187
Kardiyovasküler Etkiler (Şekil 7-22) 187
Sempatik Etkiler 187
Pulmoner Etkiler 188
Hematopoietik Etkiler 188
Gastrointestinal Etkiler 188
İskelet Üzerine Etkiler 189
Nöromüsküler Etkiler 189
Lipid ve Karbohidrat Metabolizması Üzerine Etkiler 189
Endokrin Etkiler 189
Tiroid Fonksiyonundaki Fizyolojik Değişiklikler 189
Fetusta Tiroid Fonksiyonu 189
Gebelikte Tiroid Fonksiyonu 189
Yaşlanma İle Tiroid Fonksiyonunda Oluşan Değişiklikler 190
Akut Ve Kronik Hastalığın Tiroid Fonksiyonu Üzerine Etkileri (Ötiroid Hasta Sendromu) 190
Tiroid Otoimmünitesi 191
Tiroid Fonksiyon Testleri 191
Tiroid Hormonlarının Kandaki Testleri 192
Serum Tsh Ölçümü 192
Serum T_4 Ve T_3 Ölçümleri 194
Tiroid İyot Metabolizmasının ve Biyosentetik Aktivitesinin Değerlendirmesi 195
Tiroid Görüntülemesi 195
Tiroid Ultrasonografisi ve Diğer Görüntüleme Teknikleri 196
Tiroid Biyopsisi 197
Periferik Tiroid Hormon Etkilerinin Testi 198
Tiroid Otoantikorlarının Ölçümü 198
Tiroid Bozuklukları 199
Öykü 199
Fizik Muayene 199
Hipotiroidizm 200
Etyoloji Ve İnsidans (Tablo 7-6) 200
Patogenez 201
Klinik Prezentasyonlar Ve Bulgular 201
Tanı 203
Komplikasyonlar 204
Tedavi 205
T_4 Tedavisinin Advers Etkileri 206
Klinik Seyir ve Prognoz 206
Hipertiroidizm ve Tirotoksikoz 206
Etyoloji 207
Patogenez 207
Klinik Özellikler 208
Diğer Prezentasyonlar 210
Komplikasyonlar 211
Graves Hastalığının Tedavisi 211
Tedavi Seçimi 213
Komplikasyonların Tedavisi 213
Klinik Gidiş Ve Prognoz 214
Toksik Adenom 215
Toksik Multinodüler Guatr (Plummer Hastalığı) 215
Amiodaronun İndüklediği Tirotoksikoz 215
Subakut ve Sessiz Tiroidit 216
Tirotoksikoz Faktisya 216
Tirotoksikozun Nadir Formları 216
Tiroid Hormonuna Direnç (Rth) Sendromları 217
TSH Reseptör Gen Mutasyonları 217
Nontoksik Guatr 217
Etyoloji 217
Patogenez 218
Klinik Özellikler 218
Ayırıcı Tanı 218
Tedavi 219
Seyir Ve Prognoz 220
Tiroiditler 220
Klinik Özellikler 220
Ayırıcı Tanı 220
Tedavi 221
Seyir Ve Prognoz 221
Etyoloji Ve Patogenez 221
Klinik Özellikler 221
Ayırıcı Tanı 222
Komplikasyonlar Ve Sekeller 222
Tedavi 222
Seyir Ve Prognoz 222
İyonizan Radyasyonun Tiroid Bezi Üzerine Etkileri 223
Tiroid Nodülleri Ve Tiroid Kanseri 223
Etyoloji 224
Benign Ve Malign Lezyonların Ayırımı 224
Tiroid Nodüllerinin Tedavisi 227
Patoloji 229
Tiroid Kanseri Tedavisi (Şekil 7-52) 231

8. Metabolik Kemik Hastalıkları 239

Dolores M. Shoback, MD, Anne L. Schafer, MD ve Daniel D. Bikle MD, PhD
Çeviri: Dr. Özlem Turhan İyidir

Hücre İçi Ve Hücre Dışı Kalsiyum Metabolizması 239
Paratiroid Hormon 240
Paratiroid Bezlerin Anatomi ve Embriyolojisi 240
Paratiroid Hormonun Sekresyonu 241
Paratiroid Hormonun Sentezi Ve İşlenmesi 242
PTH'nın Atılımı Ve Metabolizması 243
PTH Testleri 243
PTH'nın Biyolojik Etkileri 244
Paratiroid Hormon Etkisinin Mekanizması 244
PTHrP 245
Kalsitonin 245
Vitamin D 246
Terminoloji 246
D Vitaminin Kutanöz Sentezi 248
Besin Kaynakları Ve İntestinal Emilim 248
Vitamin D Metabolitlerinin Bağlayıcı Proteinleri 248
Metabolizma 249
Etki Mekanizması 251
Vitamin D ve PTH Mineral Homeostazını Nasıl Kontrol Eder? 253
Medüller Tiroid Karsinomu 254
Hiperkalsemi 256

Klinik Özellikler 256
Mekanizmalar 256
Ayırıcı Tanı 257
Hiperkalsemiye Neden Olan Bozukluklar 258
Etiyoloji Ve Patogenez 258
Klinik Özellikler 259
Tedavi 260
Primer Hiperparatiroidi Varyantları 263
Tirotoksikoz 264
Adrenal Yetmezlik 264
Hipervitaminozis D 265
Hipervitaminozis A 265
İmmobilizasyon 265
Akut Böbrek Yetmezliği 265
Hiperkalseminin Tedavisi 266
Hipokalsemi 266
Sınıflama 266
Klinik Özellikler 266
Hipokalseminin Nedenleri 267
Cerrahi Hipoparatiroidi 267
İdiyopatik Hipoparatitoidi 268
Familyal Hipoparatiroidi 268
Hipoparatiroidinin Diğer Nedenleri 268
Klinik Özellikler 269
Patofizyoloji 269
Genetik 270
Tanı 270
Patogenez 270
Klinik Özellikler 271
Tedavi 271
Hipokalseminin Tedavisi 272
Akut Hipokalsemi 272
Kronik Hipokalsemi 272
Kemik Anatomisi Ve Öngüsü 272
Kemiğin Fonksiyonu 272
Kemiğin Yapısı 273
Kemik Minerali 274
Kemik Hücreleri 274
Kemik Yapımı Ve Döngüsü 275
Osteoporoz 276
Kemik Kazancı, İdamesi Ve Kaybı 277
Östrojen Eksikliği İle İlişkili Kemik Kaybı 278
Yaşamın İleri Fazında Kemik Kaybı 279
Osteoporoz Tanısı 279
Osteoporozun Yönetimi 280
Osteoporoz Yönetiminde Farmakolojik Olmayan Yönler 280
Osteoporoz Yönetiminde Farmakolojik Yaklaşımlar 281
Antirezorbtif Ajanlar 282
Kemik Yapıcı Ajanlar 283
Glukokortikoid İlişkili Osteoporoz 283
Patofizyoloji 284
Glukokortikoid İlişkili Osteoporozun Önlenmesi Ve Tedavisi 284
Glukokortikoid İlişkili Osteoporozun Farmakolojik Tedavisi 285
Osteomalazi Ve Rikets 285
Patogenez 285
Tanı 285
Klinik Özellikler 285
Tedavi 287
Nefrotik Sendrom 287
Hepatik Osteodistrofi 288
İlaç İlişkili Osteomalazi 288
Hipofosfatemik Bozukluklar 288
X Geçişli Ve Otozomal Dominant Hipofosfatemi 288
Tümör İlişkili Osteomalazi 289
Fibröz Displazi 289
De Toni-Debré-Fanconi Sendromu ve Hiperkalsiüri İle Birlikte Kalıtımsal Hipofosfatemik Rikets 289
Kalsiyum Eksikliği 290
Kemik Matriksinin Primer Bozuklukları 290
Osteogenesis İmperfecta 290
Hipofosfatazya 290
Fibrogenesis İmperfekta Ossium 290
Mineralizasyon İnhibitörleri 291
Alüminyum 291
Florür 291
Kemiğin Paget Hastalığı (Osteitis Deformans) 291
Etiyoloji 291
Patoloji 291
Patogenez 291
Genetik Formlar 291
Klinik Özellikler 292
Komplikasyonlar 292
Tedavi 293
Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kemik Hastalığı 294
Patogenez 294
Klinik Özellikler 295
Tedavi 295
Hiperfosfateminin Herediter Formları 295
Tümöral Kalsinozis 295

9. Glukokortikoidler ve Adrenal Andrejonler 299

Ty B. Carroll, MD, David C. Aron, MD, MS, James W. Findling, MD ve J. Blake Tyrrell, MD
Çeviri: Dr. Nazlı Gülsoy Kırnap

Embriyoloji Ve Anatomi 300
Embriyoloji 300
Anatomi 300
Mikroskopik Anatomi 300
Kortizol Ve Adrenal Androjenlerin Biyosentezi 301
Steroidogenez 301
Salgıların Regülasyonu 304
Kortizol Ve Adrenal Androjenlerin Dolaşımı 306
Plazma Bağlayıcı Proteinler 306
Serbest Ve Bağlı Kortizol 306
Kortizol Ve Adrenal Androjenlerin Metabolizması 306
Kortizolün Dönüşümü Ve Eksresyonu 306
Adrenal Androjenlerin Dönüşümü Ve Atılımı 308
Adrenal Steroidlerin Biyolojik Etkileri 308
Glukokortikoidler 308
Moleküler Mekanizmalar 308
Glukokortikoid Agonistler Ve Antagonistler 308
İntermedier (Ara) Metabolizma 311

Diğer Dokular Ve Fonksiyonlar Üzerine Etkiler 311
Adrenal Androjenler 313
Erkeklerdeki Etkileri 313
Kadınlardaki Etkileri 313
Laboratuvar Değerlendirme 313
Plazma ACTH 314
Plazma Kortizol 314
Tükrük Kortizolü 314
Plazma Serbest Kortizol 315
İdrar Kortikosteroidleri 315
Deksametazon Supresyon Testleri 315
Hipofiz Adrenal Rezerv 316
Androjenler 317
Adrenokortikal Yetmezlik Hastalıkları 317
Primer Adrenokortikal Yetmezlik (Addison Hastalığı) 317
Etiyoloji ve Patoloji 317
Patofizyoloji 320
Klinik Özellikler 320
Sekonder Adrenokortikal Yetmezlik 322
Etyoloji 322
Patofizyoloji 322
Klinik Özellikler 322
Adrenokortikal Yetmezlik Tanısı 322
Tanısal Testler 322
Hızlı ACTH Uyarı Testi 322
Plazma ACTH Düzeyi 324
Parsiyel ACTH Eksikliği 324
Adrenokortikal Yetmezliğin Tedavisi 324
Akut Addison Krizi 324
İdame Tedavisi 325
Tedaviye Yanıt 325
Adrenal Krizin Önlenmesi 326
Cerrahi İçin Steroid Kapsamı 326
Adrenokortikal Yetmezlik Prognozu 326
Cushing Sendromu 326
Sınıflama-Sıklık 326
Patoloji 328
Patogenez ve Genetik 329
Patofizyoloji 330
Klinik Özellikler 332
Özgün Nedeni Düşündüren Özellikler 333
Tanı 334
Tanı Sorunları 334
Ayırıcı Tanı 335
Tedavi 336
Prognoz 337
Hirsutism–Virilizm 337
İnsidental Adrenal Kitleler 338
Malignitenin Dışlanması 338
Endokrinolojik İnceleme 338
Kortizol Salgılayan Adenomlar 338
Feokromositoma 338
Aldosteron Üreten Adenomlar 339
Endokrin Dışı Hastalıklarda Glukokortikoid Tedavisi 339
İlkeler 339
Sentetik Glukokortikoidler 339
Verilme Yolları 339
Yan Etkiler 339

10. Endokrin Hipertansiyon 343

William F. Young, Jr, MD, MSc
Çeviri: Dr. Sevde Nur Fırat

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi 343
Renin Ve Anjiyotensin 343
Aldosteron 345
Primer Aldosteronizm 346
Prevalans 347
Klinik Prezentasyon 347
Tanı 347
Tedavi 353
Mineralokortikoid Fazlalığı Veya Etkisinin Diğer Formları 354
Hiperdeoksikortikosteronizm 355
Aşikar Mineralokortikoid Fazlalığı Sendromu 355
Liddle Sendromu—Anormal Renal Tübüler İyon Transportu 356
Hamileliğin Şiddetlendirdiği Hipertansiyon 356
Hipertansiyon İle İlişkili Diğer Endokrin Hastalıklar 356
Hipertansiyon 356
Cushing Sendromu 356
Tiroid Hastalıkları 357
Akromegali 357

11. Adrenal Medulla ve Paraganglionlar 359

Paul A. Fitzgerald, MD
Çeviri: Dr. Mehmet Muhittin Yalçın

Anatomi 360
Embriyoloji 360
Makroskopik Yapı 360
Mikroskopik Yapı 361
Sinir Desteği 361
Kan Dolaşımı 361
Adrenal Medulla Ve Paraganglığın Hormonları 361
Katekolaminler 361
Biyosentez 361
Katekolaminlerin Depolanması 362
Katekolaminlerin Sekresyonu 363
Katekolaminlerin Metabolizması Ve Salınımı 363
Katekolamin (Adrenerjik) Reseptörler 366
Sempatoadrenal Aktivitenin Düzenlenmesi 369
Dolaşımdaki Katekolaminlerin Etkileri 370
Katekolaminlerin Fizyolojik Etkileri 371
Adrenal Medülla Ve Paragangliyon Hastalıkları 371
Epinefrin Ve Norepinefrin Eksikliği 371
Otonom Yetersizlik 372
Feokromositoma Ve Paragangliyoma 373
Prevelans 373
Feokromositomalar Ve Paragangliomalar İçin Tarama 375
Feokromositomalar Ve Paragangliomaların Birlikte Olduğu Genetik Durumlar 375
Pheo Ve Pglde Somatik Mutasyonlar 382
Feokromositoma Ve Paraganglioma Fizyolojisi 382
Feokromositoma Veya Paragangliomalardan Salgılanan Diğer Peptidler 383

Feokromositoma Ve Paraganglioma Belirtileri 384
Feokromositoma İçin Biyokimyasal Testler 388
Feokromositoma Biyokimyasal Testlerinde Yanılgıya Yol Açabilen Faktörler 391
Feokromositoma Ve Paragangliyomanın Ayırıcı Tanıı 392
Feokromositoma İçin Lokalizasyon Çalışmaları 393
İnsidental Olarak Saptanan Adrenal Kitleler 397
Adrenal Perkütanöz İnce-İğne Aspirasyon (FNA) Sitolojisi 397
Feokromositoma Ve Paragangliomanın Medikal Tedavisi 397
Feokromositoma Ve Paragangliomaların Cerrahi Tedavisi 400
B. Antihipertansif Ve Antiaritmik İlaçlar 400
Hamilelik Ve Pheo/Pgl 402
Feokromositomanın Tetiklediği Hayatı Tehdit Eden Komplikasyonlar: Kardiyomyopati, ARDS Ve Multisistem Krizleri 403
Feokromositoma ve Paraganglioma Patolojisi 403
Metastatik Feokromositoma ve Paraganglioma 403
Rekürren Ya Da Metastatic PHEO/PGL Hastalarının Tedavisi 405
Prognoz 408
Pheo/Pgl Operasyon Sonrası Uzun Dönem Takip 409

12. Testisler 413

Bradley D. Anawalt, MD ve Gleen D. Braunstein, MD
Çeviri: Dr. Burçin Beken

Anatomi ve Yapı Fonksiyonel İlişkiler 413
Testisler 413
Aksesuar Yapılar 415
Erkek Üreme Sisteminin Fizyolojisi 415
Gonadal Steroidler 415
Testiküler Fonksiyonun Kontrolü 417
Hipotalamik-Pitüiter-Leydig Hücre Aksı 417
Hipotalamik-Pitüiter-Seminiferöz Tübüler Aks 418
Erkek Gonadal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi 418
Klinik Değerlendirme 418
Klinik Görünüm 418
Genital Değerlendirme 419
Testiküler Fonksiyonun Laboratuvar Testleri 420
Serum Testosteron Ölçümü 420
Serum Östradiol Ölçümü 421
Gonadotropin Ve Prolaktin Ölçümleri 421
Özel Testler 421
Semen Analizi 421
Koryonik Gonadotropin Stimülasyon Testi 422
Testis Biyopsisi 422
Erkek Hipogonadizminin Değerlendirilmesi 422
Erkek Hipogonadizminde Testosteron Yerine Koyma İçin Kullanılan İlaçlar 422
Androjenler 422
Oral Androjenler 422
Enjekte Edilebilen Testosteron Esterleri 423
İmplante Edilebilen Testosteron Esterleri 424
Transdermal Testosteron Tedavisi 424
Gonadotropin Tedavisi 424
Enjekte Edilebilir İnsan Koryonik Gonadotropin 424
Rekombinant İnsan Luteinleştirici Hormon 424
Testosteron Yerine Koyma Tedavisnin Yan Etkileri 424
Klinik Erkek Gonadal Bozuklukları 425
Primer Gonadal Disfonksiyon İle Birlikte Olan Sendromlar 425
Çocukluk Çağında Ortaya Çıkan Primer Hipogonadizm Nedenleri 425
Klinefelter Sendromu (XXY Seminifer Tübüli Disgenezisi) 425
Etyoloji Ve Patoloji 426
Testiküler Patoloji 426
Klinik Özellikler 426
Ayırıcı Tanı 427
Tedavi 427
Kriptorşidizm 427
Etyoloji Ve Patofizyoloji 427
Patoloji 427
Klinik Özellikler 428
Ayırıcı Tanı 428
Komplikasyonlar Ve Sekeller 428
Tedavi 428
Konjenital Bilateral Anorşi (Vanishing Testis Sendromu 429
Etyoloji Ve Patoloji 429
Testiküler patoloji 429
Klinik Özellikler 429
Ayırıcı Tanı 429
Tedavi 429
Leydig Hücre Aplazisi 429
Etyoloji Ve Patofizyoloji 429
Klinik Özellikler 429
Ayırıcı Tanı 430
Tedavi 430
Noonan Sendromu (Erkek Turner Sendromu) 430
Klinik Özellikler 430
Ayırıcı Tanı 430
Tedavi 430
Erişkin Çağda Ortaya Çıkan Primer Hipogonadizm Nedenleri 430
Myotonik Distrofi 430
Klinik Özellikler 430
Tedavi 431
Geç Başlangıçlı Erkek Hiopgonadizmi 431
Etiyoloji, Patoloji Ve Patofizyoloji 431
Klinik Özellikler 431
Ayırıcı Tanı 431
Tedavi 431
Hipogonadizmin Spesifik Sekeli 432
Erkek İnfertilitesi 432
Etyoloji Ve Patofizyoloji 432
Klinik Özellikler 433
Tedavi 433
Sonuç Ve Prognoz 434
Erektil Disfonksiyon 434
Etyoloji Ve Patofizyoloji 434
Klinik Özellikler 434
Tedavi 436

Jinekomasti 436
Etyoloji Ve Fizyopatoloji 436
Patoloji 437
Klinik Özellikler 437
Ayırıcı Tanı 438
Komplikasyonlar Ve Sekeller 439
Tedavi 439
Gidiş ve Prognoz 439
Testis Tümörleri 439
Etyoloji Ve Fizyopatoloji 439
Patoloji 439
Klinik Özellikler 440
Ayırıcı Tanı 440
Tedavi 441
Gidiş Ve Prognoz 441

13. Kadın Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite 443

Mitchell P. Rosen, MD ve Marcelle I. Cedars, MD
Çeviri: Dr. Ömer Talip Turhan

Embriyoloji Ve Anatomi 444
Overyen Steroidogenez 446
Follikülogenez Fizyolojisi Ve Menstrüel Siklus 448
Hipotalamik-Hipofiz Aks 448
Hipofizin Rolü 449
Overin Rolü 450
Uterusun Rolü 456
Menstrüel Bozukluklar 457
Amenore 457
Hipotalamik Amenore 457
İzole Gnrh Eksikliği 457
Hipofizer Amenore 461
Overyen Amenore 463
Prematüre Overyen Yetmezlik (Pof) 464
Anovulasyon 466
Hiperandrojenemi Ve Anovulasyon 466
Obezite 474
Obezitenin Tedavisi 474
Aşırı Seks Steroid Üretimiyle İlişkisiz Anovulasyon 474
Akım Yolu Bozuklukları 475
Menopoz 476
Oosit Tükenmesi 477
Yaşlanmayla Birlikte Endokrin Sistem Değişiklikleri 478
Östrojenler/Progesteronlar 479
Androjenler 479
Hipotalamik/Hipofizer 479
Menopozun Sonuçları 480
Vazomotor Semptomlar 480
Genital Atrofi 480
Osteoporoz 480
Aterosklerotik Kardiovasküler Hastalık 482
Tedavi—Özet 482
İnfertilite 483
İnfertilite Tanısı 483
Ovulatuar Bozukluklar 483
Pelvik Bozukluklar 484
Erkek Faktör Nedenleri 484
Açıklanamayan İnfertilite 485
İnfertil Çiftin Tedavisi 485
Ovulatuar Bozukluklar 485
Pelvik Hastalıklar 485
Erkek Faktör İnfertilitesi 485
Açıklanamayan İnfertilite 486
Kontrasepsiyon (Gebelikten Korunma) 486
Oral Kontraseptifler 486
Kombinasyon 486
Sadece Progestinler 490
Kontrasepsiyon: Uzun Etkili Kontraseptifler 491
Enjektabl Kontraseptifler 492
Derialtı İmplantları 494
Transdermal Yama 495
Vajinal Halkalar 496
Rahim İçi Araçlar 496
Acil Kontrasepsiyon 497

14. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları 501

Rodolfo A. Rey, MD, PhD, Christopher P. Houk, MD, Selma Witchel, MD ve Peter A. Lee, MD, PhD
Çeviri: Dr. Özge Gürsel Yüce

Normal Fetal Cinsiyet Farklılaşması 503
Farklılaşmamış Evre 503
Ürogenital Katlantının Başlangıç Oluşumu 503
Bipotansiyel Gonadlar 504
Unipotansiyel İç Kanallar 504
Wolf Kanalları 505
Müller Kanalları 505
Bipotansiyel Ürogenital Sinüs Ve Dış Genitalya 505
Gonadal Farklılaşma 505
Testiküler Farklılaşma 505
Overian Farklılaşma 506
Genetik Mekanizmalar 507
Y Kromozomunun ve Sry Geninin Önemi 507
Overian Farklılaşmaya Karşı Testiküler Farklılaşmadaki Diğer Yollar 507
Testiküler Ve Overyan Germ Hücre Gelişimindeki Farklılıklar 509
Genital Yapıların Hormon Bağımlı Farklılaşması 509
Bir Gonad, İki Hücre, İki Hormon 509
AMH ve Müllerian Kanalların Kaderi 509
AMH Ekspresyonunun Regülasyonu 509
AMH Etkisi 510
Dişilerde Müllerian Kısımlar 510
Androjenler Ve Ürogenital Sinüs, Wolffian Kanalların Kaderi Ve Dış Genitalya 510
Steroidogenez 510
Hedef Dokularda Androjen Etkisi 511
Wolffian Kanal Kısımları 512
Bipotansiyel Ürogenital Sinüs 512
Bipotansiyel Dış Genitalya 513
Testiküler İniş 513
Cinsiyet Farklılaşma Bozuklukları (CFB) 513
Tanımlamalar Ve Tarihsel Bakış 513
Patogenik Sınıflandırma 516
Malformatif Dsd: Ürogenital Primordia Morfojenezinde Defektler 516
Disgenetik CFB: Anormal Gonadal Farklılaşma 519

Testiküler Farklılaşma İle Disgenetik Olmayan DSD 522
Overal Farklılaşma İle Non-Disgenetik DSD 525
CFB Olan Hastaların Yönetimi 532
Genel Bakış 532
Tanısal Değerlendirme 534
Cinsiyet Tayini 539
Uzun Dönem Sonuçları 541
Fertilite Sorunları 543

15. Puberte 547

Dennis Styne, MD
Çeviri: Dr. Altuğ Kut

Pubertenin Fizyolojisi 547
Puberte İle İlişkili Fiziksel Değişiklikler 547
Fetal Hayattan Puberteye Endokrinolojik Değişimler 551
Ovulasyon ve Menarş 554
Adrenarş 554
Diğer Metabolik Değişiklikler 554
Gecikmiş Puberte Veya Puberte Yokluğu (Seksüel İnfantilizm) 554
Büyüme Ve Ergenlikte Konstitüsyonel (Yapısal) Gecikme 554
Hipogonadotropik Hipogonadizm 556
Hipergonadotropik Hipogonadizm 560
Gecikmiş Pubertinin Ayırıcı Tanısı 563
Gecikmiş Pubertenin Tedavisi 564
Puberte Prekoks (Seksüel Prekoksite) 566
Santral (Komplet Veya Gerçek) Puberte Prekoks 566
Erkeklerde İnkomplet İzoseksüel Puberte Prekoks 568
Erkeklerde Periferal Veya İnkomplet Kontraseksüel Prekoksite 568
Kızlarda Periferal Veya İnkomplet İzoseksüel Puberte Prekoks 569
Kızlarda Periferal Veya İnkomplet Kontraseksüel Prekoksite 569
Pubertal Gelişimde Varyasyonlar 569
Puberte Prekoksun Ayırıcı Tanısı 570
Puberte Prekoks Tedavisi 572

16. Gebelik Endokrinolojisi 575

Bansari Patel, MD, Joshua F. Nitsche, MD, PhD, ve Robert N. Taylor, MD, PhD
Çeviri: Dr. Ömer Talip Turhan

Konsepsiyon (Gebe Kalma) Ve İmplantasyon 575
Fertilizasyon 575
İmplantasyon Ve Hcg Yapımı 576
Ovaryen (Overden Salınan) Hormonlar ve Gebelik 577
Gebeliğin Semptomları ve İşaretleri 577
Fetal-Plasental-Desidual Yapı 577
Polipeptid Hormonlar 577
Human Koryonik Gonadotropin 577
İnsan Plasental Laktojeni 577
Diğer Koryonik Peptid Hormonlar Ve Büyüme Faktörleri 580
Steroid Hormonları 580
Progesteron 580
Östrojenler 580
Gebelik Ve Maternal Adaptasyon 581
Maternal Hipofiz Bezi 581
Maternal Tiroid Bezi 581
Maternal Paratiroid Bezi 581
Maternal Pankreas 581
Maternal Adrenal Korteks 583
Fetal Endokrinoloji 584
Fetal Ön Hipofiz Hormonları 584
Fetal Tiroid Bezi 584
Fetal Adrenal Korteks 584
Fetal Gonadlar 584
Doğumun Endokrin Kontrolü 585
Progesteron Ve Nüklear Progesteron Reseptörleri 585
Östrojen Ve Nüklear Östrojen Reseptörleri 585
Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) 585
Oksitosin 586
Prostaglandinler 586
Preterm Doğum Eylemi/Doğum 586
Preterm Doğumun Öngöstericileri Ve Önlenmesi 586
Preterm Eylemin Yönetimi 587
Postterm Gebelik 587
Postterm Gebeliğin Yönetimi 588
Lohusalık (Puerperiyum) Endokrinolojisi 588
Fizyolojik Ve Anatomik Değişiklikler 588
Uterustaki Değişiklikler 588
Endokrin Değişiklikler 588
Laktasyon 589
Endokrin Bozukluklar Ve Gebelik 589
Gebelikte Hipertiroidizm 589
Gebelikte Hipotiroidizm 589
Gebelikte Hipofizer Bozukluklar 589
Obezite Ve Gebelik 590
Gebelik Ve Paratiroid Hastalıklar 591
Preeklampsi/Eklampsi 591
Patofizyoloji 592
Klinik Özellikler 592
Preeklampsinin Tedavisi/Yönetimi 592

17. Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus 595

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP (UK) ve Michael S. German, MD
Çeviri: Dr. Yusuf Bozkuş

Endokrin Pankreas 596
Anatomi Ve Histoloji 596
Endokrin Pankreas Hormonları 597
Biyokimya 597
Sekresyon 599
İnsülin Reseptörleri Ve İnsülin Etkisi 601
İnsülinin Metabolik Etkileri 602
Glukoz Taşıyıcı (Glut) Proteinler 604
Adacık Amiloid Polipeptid 605
Biyokimya 605
Sekresyon 605

Glukagonun Etkisi 605
Glukagon İle İlişkili Peptidler 606
Diabetes Mellitus 609
Sınıflama 609
Tip 1 Diabetes Mellitus 609
Otoimmünite Ve Tip 1 Diyabet 610
Tip 1 Diyabetin Genetiği 611
Tip 1 Diyabette Çevresel Faktörler 611
Tip 2 Diabetes Mellitus 612
Monojenik Diyabetler 615
Pankreatik B-Hücrelerinin Otozomal Dominant Genetik Defektler 615
Pankreas B Hücrelerinin Diğer Genetik Bozuklukları 618
Ketozise Yatkın Diyabet 619
İnsülin Etkisinde Genetik Bozukluklar 620
Neonatal Diyabet 621
Monojenik Otoimmün Sendromlar 621
Bazen Diyabet İle İlişkili Olan Diğer Genetik Sendromlar 621
Sekonder Diyabetler 621
Ekzokrin Pankreas Hastalıklarına Bağlı Diyabet 621
Endokrinopatiler 622
İlaç Veya Kimyasal Maddelere Bağlı Diyabet 622
Diyabete Neden Olan Enfeksiyonlar 622
İmmün Aracılı Diyabetin Seyrek Rastlanan Formları 622
Diabetes Mellitusun Klinik Bulguları 622
Tip 1 Diabetes Mellitus 622
Tip 2 Diyabetes Mellitus 623
Diabetes Mellitusta Laboratuar Bulguları 624
İdrar Glukozu 624
Mikroalbuminüri Ve Proteinüri 624
Kan Glukoz Testi 625
Sürekli Glukoz İzleme Sistemleri 626
İdrar Ve Serum Keton Ölçümü 626
Glukozile Hemoglobin Ölçümü 627
Serum Fruktozamin 628
Oral Glukoz Tolerans Testi 628
İnsülin Düzeyleri 628
İntravenöz Glukoz Tolerans Testi 628
Diyabette Lipoproteinler 629
Klinik Diyabet Çalışmaları 629
Diabetes Mellitus Tedavisi 631
Diyet 631
Diyet Kontrolünde Özel Öneriler 632
Hiperglisemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 632
Sülfonilüreler 634
Meglitinid Analogları 636
δ-Fenilalanin Türevi 636
Metformin 636
Peroksizom Proliferatör-Aktive Edici Reseptör Agonistler (Ppar'lar) 637
Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri 638
GLP-1 Reseptör Agonistleri 638
DPP-4 İnhibitörleri 639
İlaç Kombinasyonları 641
Kısa Etkili İnsülin Preparatları 642
Uzun Etkili İnsülin Preparatları 643
Karışım İnsülinleri 644
İnsülin Uygulama Yöntemleri 644
Diyabetik Hastaya Yaklaşım Basamakları 646
Öykü Ve Fizik Muayene 646
Laboratuar Tanısı 646
Hasta Eğitimi Ve Kendi Kendine Bakım Eğitimi 646
Spesifik Tedavi 647
İnsülin Tedavisinin İmmünopatolojisi 651
Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları 652
Hipoglisemi 652
Koma 653
Patogenez 653
Klinik Özellikler 654
Tedavi 655
Cilt Altı İnsülin Rejimine Geçiş 657
Komplikasyonlar Ve Prognoz 657
Hastaneden Çıkış 657
Patogenez 658
Klinik Özellikler 658
Tedavi 658
Komplikasyonlar Ve Prognoz 659
Patogenez 659
Klinik Özellikler 659
Tedavi 659
Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları 660
Diyabetik Vasküler Hastalıkların Sınıflandırılması 660
Diyabet Tipine Göre Kronik Komplikasyonların Prevalansı 660
Mikrovasküler Ve Makrovasküler Komplikasyonların Oluşumunda Hipergliseminin Moleküler Mekanizmaları 661
Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Gelişimine Yatkınlık Sağlayan Genetik Faktörler 661
Diabetes Mellıtus'un Spesifik Kronik Komplikasyonları 662
Diyabetik Retinopati 662
Kataraktlar 663
Glokom 663
Diyabetik Nefropati 663
Nekrotizan Papillitis 664
Radyografik Kontrast Maddeler İle Oluşan Renal Yetmezlik 664
Periferik Nöropati 665
Otonom Nöropati 666
Kalp Hastalığı 667
Periferik Vasküler Hastalık 668
Hastanede Yatan Hastalarda Diyabete Yaklaşım 670
Yatan Hastalarda Glukoz Kontrol Hedefleri 671
Diabetes Mellitus Ve Gebelik 673
Hamilelikte Hormonlar Ve Enerji Dengesi 673
Daha Önceden Diyabeti Olan Kadınlarda Gebelik 673
Yaklaşım 675
Gestasyonel Diyabet 677

18. Hipoglisemik Bozukluklar 683

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP (UK), Stephen E. Gitelman, MD ve Roger K. Long, MD
Çeviri: Dr. Lala Ramazanova

Nöroglikopeniye Karşı Düzenleyici Yanıtın Patofizyolojisi 684
Hipoglisemiye Karşı Düzenleyici Yanıt 685
Emilim Sonrası Dönemde Ögliseminin Sağlanması 686
Hipoglisemik Bozuklukların Sınıfandırılması 687
Spesifik Hipoglisemik Bozukluklar 688
Klinik Bulgular 690
Tanısal Testler 691
Tümör Lokalizasyon Çalışmaları 692
İnsülinomanın Tedavisi 693
Gastrik Cerrahiyi Takiben Hipoglisemi 695
Noninsülinoma Pankreotojenik Hipoglisemi Sendromu (Nıphs) 696
Gizli Diyabetin Geç Hipoglisemisi 696
Fonksiyonel Gıda Alımına Bağlı Hipoglisemi 697
Pediatrik Hipoglisemi 697
Konjenital Hiperinsülinizm 697
Geçici Hiperinsülinizm 698
İnatçı (Kalıcı) Hiperinsülinizm 698
Klinik Geliş 700
Tanı 700
Tedavi 700
İnsulin Bağımsız Hipoglisemi 701
Sonuç 702

19. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları 705

Mary J. Malloy, MD ve John P. Kane, MD, PhD
Çeviri: Dr. Ceyla Konca Değertekin

Ateroskleroz 705
Aterosklerozun Tersine Döndürülmesi 706
Lipid Taşınmasının Gözden Geçirilmesi 706
Plazma Lipoproteinleri 706
B Apoproteinleri 706
Diğer Apoproteinler 706
Diyet Yağının Emilimi; Şlilomikronların Sekresyonu 707
Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinlerin Oluşumu 707
Plazmada Trigliseridden–Zengin Lipoproteinlerin Metabolizması 707
Düşük Dansiteli Lipoproteinlerin Yıkımı 709
Yüksek Dansiteli Lipoproteinlerin Metabolizması 709
Kolesterol Ekonomisi 709
Lipoprotein Metabolizması Bozukluklarının Ayırıcı Tanısı 710
Lipidler Ve Lipoproteinlerin Laboratuvar Analizleri 710
Plazma Lipoproteinlerinin Anormalliklerinin Klinik Ayrımı 710
Olgu 1: Serum Kolesterol Düzeyleri Yüksek; Trigliserid Düzeyleri Normal 711
Olgu 2: Trigliseridler Daha Ağırlıklı Olarak Yüksek; Beraberinde Orta Derecede Kolesterol Yüksekliği Bulunabilir 711
Olgu 3: Kolesterol Ve Trigliserid Düzeylerinin Her İkisi De Yüksek 711
Primer Ve Sekonder Lipoprotein Metabolizma Bozukluklarının Klinik Tarifleri 711
Hipertrigliseridemiler 711
Aterojenisite 711
Pankreatitin Nedeni 711
Klinik Bulgular 712
Hipertrigliserideminin Laboratuvar Ölçümlerine Etkisi 712
Primer Hipertrigliseridemiler 713
Klinik Bulgular 713
Tedavi 713
Endojen Ve Karışık (Mikst) Lipemiler 713
Etyoloji Ve Patogenez 713
Klinik Bulgular 713
Tedavi 714
Ailesel Kombine Hiperlipidemi 714
Etyoloji 714
Klinik Bulgular 714
Tedavi 714
Ailesel Disbetalipoproteinemi (Tip III Hiperlipoproteinemi) 714
Etyoloji Ve Patogenez 714
Klinik Bulgular 714
Tedavi 714
Sekonder Hipertrigliseridemiler 714
Ailesel Hiperkolesterolemiler 717
LDL Reseptör Eksikliği 717
Etyoloji Ve Patogenez 717
Klinik Bulgular 717
Tedavi 717
Ailesel Kombine Hiperlipidemi 717
Ailesel Ligand- Defektif APO B-100 718
Kolesterol 7α-Hidroksilaz Eksikliği 718
Otozomal Resesif Hiperkolesterolemi (ORH) 718
Proprotein Dönüştürücü Subtılısın / Kexın Tip 9 (Pcsk9) Varyantları 718
LP(A) Hiperlipoproteinemi 718
Sekonder Hiperkolesterolemiler 718
Hipotiroidizm 718
Nefroz 718
İmmünoglobulin Bozuklukları 718
Anoreksia Nervoza 719
Kolestaz 719
Primer Hipolipidemiler 719
Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinlerin Eksikliğine Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Primer Hipolipidemiler 719
Tangier Hastalığı 719
Etyoloji Ve Patojenez 719
Klinik Bulgular 719
Tedavi 719
Ailesel Hipoalfalipoproteinemi 719
Etyoloji Ve Patogenez 719
Koroner Hastalıklarda Etyolojik Faktör 720
Tedavi 720

Lesitin-Kolesterol Açiltransferaz Eksikliği 720
APO B İçeren Lipoproteinlerin Eksikliğine Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Primer Hipolipidemiler 720
Etyoloji Ve Patogenez 720
Klinik Bulgular 720
Tedavi 721
Sekonder Hipolipidemiler 721
Lipoprotein Metabolizmasının Diğer Bozuklukları 721
Lipodistrofiler
Sınıflandırma 721
İlişkili Bozukluklar 722
Nadir Bozukluklar 722
Werner Sendromu, Progeria, İnfantil Hiperkalsemi, Sfingolipidozlar Ve Niemann-Pick Hastalığı 722
Wolman Hastalığı Ve Kolesteril Ester Depo Hastalığı 722
Serebrotendinöz Ksantomatoz 722
Fitosterolemi 722
Kolesteril Ester Transfer Proteini Eksikliği 722
Hiperlipidemi Tedavisi 722
İlaç Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler 723
Lipoprotein Bozukluklarının Tedavisinde Diyetle İlgili Faktörler 723
Kalori Alımının Kısıtlanması 723
Yağ Alımının Kısıtlanması 723
Deniz Ürünleri Kökenli Omega-3 Yağ Asitleri 723
Kolesterol Alımının Azaltılması 723
Diyetteki Karbonhidratların Rolü 723
Alkol Alımı 723
Antioksidanlar 724
B Vitaminleri 724
Diğer Diyet Maddeleri 724
Üniversal Diyet 724
Hiperlipoproteinemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 724
Safra Asid Bağlayıcıları 724
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 724
İlaç Dozu 724
Yan Etkiler 725
Niasin (Nikotinik Asid) 725
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 725
İlaç Dozu 725
Yan Etkiler 725
Fibrik Asid Deriveleri 725
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 725
İlaç Dozu 726
Yan Etkiler 726
HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (Tablo 19-2) 726
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 726
İlaç Dozu 726
Yan Etkiler 726
Kolesterol Emilim İnhibitörleri 727
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 727
İlaç Dozu 727
Yan Etkiler 727
PCSK9 Monoklonal Antikor 727
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 727
İlaç Dozu 727
Yan Etkiler 727
Mikrozomal Trigliserid Transfer Proteini (MTP) İnhibisyonu 727
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 727
İlaç Dozu 727
Yan Etkiler 727
APO B Antisens Oligonükleotid 728
Etki Mekanizması Ve Etkinlik 728
İlaç Dozu 728
Yan Etkiler 728
Kombine İlaç Tedavisi 728
Niasin Ve Diğer Ajanlar 728
HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri Ve Diğer Ajanlar 728

20. Obezite 731

Alka M. Kanaya, MD ve Christian Vaisse, MD, PhD
Çeviri: Dr. Çiğdem Özkan

Tanım ve Epidemiyoloji 731
Tanım 731
Prevalans Ve Projeksiyonlar 732
Obezite Hızındaki Artış İçin Olası Açıklamalar 732
Obezite Patofizyolojisi Ve Genetiği 732
Besin Alımı Ve Enerji Kullanımının Düzenlenmesi 732
Beynin Enerji Durumu Konusunda Enformasyonu: Leptin Ve Kısa- Süreçli Gastrointestinal Sinyaller 732
Enerji Hemostaz Sinyallerinin Santral Entegrasyonu 733
Obezitede Leptin Direnci 734
Obezite Genetiği 734
Obezitenin Sağlık Üzerindeki Sonuçları 735
Obezite Komplikasyonlarının Mekanizmaları: Endokrin Organ Olarak Adipoz Doku 735
Obezitenin Metabolik Komplikasyonları: İnsulin Direnci Ve Tip 2 Diyabet 736
Dislipidemi 737
Metabolik Sendrom 737
Kardiyovasküler Komplikasyonlar 737
Pulmoner Komplikasyonlar 737
Gastrointestinal Komplikasyonlar 738
Üreme Ve Jinekolojik Komplikasyonlar 738
Kanser 738
Obez Hastanın Yönetimi 738
Komplikasyonları Tarama Ve Önleme 738
Kilo Kaybı İçin Terapötik Yaklaşımlar 738

21. Malignitelerin Hümoral Belirtileri 743

Dolores M. Shoback, MD ve Janet L. Funk, MD
Çeviri: Dr. Lala Ramazanova

Ektopik Hormon Ve Reseptör Sendromları 743
Nöroendokrin Hücre Tümörlerinin APUD Kavramı 744
Maligniteye Bağlı Hiperkalsemi 744
Patogenez 744
Humoral Aracılar 745

Malignensilere Bağlı Hiperkalsemiyle İlişkili Solid Tümörler 746
Tümöre Bağlı Hiperkalsemiyle İlişkili Hematolojik Malignensiler 746
Tanı 747
Tedavi 747
Ektopik Cushıng Sendromu 747
Ayırıcı Tanı 747
Klinik Özellikler 749
Tedavi 750
Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu 750
Etiyoloji Ve Patogenez 750
Klinik Ve Laboratuvar Bulguları 751
Adacık Hücreli Olmayan Tümörlerin Tetiklediği Hipoglisemi 751
Tümörlerden Salgılanan Diğer Hormonlar 752
Onkojenik Osteomalasi 753
Etiyoloji Ve Klinik Özellikler 753
Patoloji Ve Patogenez 753
Lokalizasyon 753
FGF3 Aşırı Üretiminin Diğer Bozukluklarla Karşılaştırılması 754
Barsak Hormonları 754

22. Multipl Endokrin Neoplazi 757

David G. Gardner, MD, MS
Çeviri: Dr. Canan Çiçek Demir

Multiplendokrin Neoplazi1 757
Patogenez 759
Tedavi 761
Tarama 761
Multiplendokrin Neoplazi Tip2 762
Patogenez 764
Tedavi 766
Tarama 767
Multiplendokrin Organ Tutulumuyla Karakterize Diğer Hastalıklar 769
Carney Kompleksi 769
Mccunealbright Sendromu 769
Nörofibromatozis Tip1 769
Von Hippel-Lindau Hastalığı 769

23. Transgender Endokrinoloji 771

Stephen M. Rosenthal, MD ve Wylie C. Hembree, MD
Çeviri: Dr. Seda Oğuz Baykal

I. Kısım: Gençlerde Cinsiyet Değişiminin Endokrinolojik Yönetimi 771
Giriş 771
Terim Ve Tanımlamalar 771
Gençlerde Cinsiyet Değişiminin (Transgenderism) Yaygınlığı 772
Ruh Sağlığı Açısından Kaygılar ve Aile Desteğinin Rolü 772
Cinsiyet Kimliğinin Biyolojik Dayanakları 772
Transgender Gençler: Doğal Seyir 773
Transgender Gençler İçin Klinik Uygulama Kılavuzları 774
Erken Pubertal Dönemde Transgender Gençlerin Yönetimi 774
Geç Puberte Döneminde Transgender Gençlerin Yönetimi 775
Belirsizlik İçeren Alanlar/Bakımın Önündeki Engeller/Ve Araştırma İçin Öncelikler 776
Transgender Gençlerin Endokrin Yönetimi: Sonuçlar 776
II. Kısım: Transgender Erişkinlerin Endokrin Yönetimi 777
Giriş 777
Cinsiyet Disforisinin Erişkinlikteki Prezentasyonu 777
Endokrin Değerlendirme Ve Yönetim 778
Hormonal Tedavinin Olası Olumsuz Etkilerinin İzlenmesi 779
Cerrahi Değerlendirme 779
Üreme İle İlgili Seçenekler 779
Ses Terapisi 780
Yaşlanma Ve Transgender Bakımı 780
Transgender Erişkinlerin Endokrin Yönetimi: Sonuçlar 780

24. Endokrin Aciller 783

David G. Gardner, MD, MS
Çeviri: Dr. Korhan Tek

Miksödem Koması 783
Klinik Seyir 783
Tanı 783
Tedavi 784
Tiroid Fırtınası 785
Klinik Seyir 785
Tanı 785
Tedavi 785
Tirotoksik Periyodik Paralizi 786
Klinik Seyir 786
Tanı 786
Tedavi 787
Amiodaron Tirotoksikozu 787
Klinik Seyir 787
Tedavi 788
Akut Adrenal Yetmezlik 788
Klinik Seyir 788
Tanı 788
Tedavi 789
Pitüiter Apopleksi 789
Klinik Seyir 789
Tanı 789
Tedavi 789
Diyabetik Ketoasidoz 790
Klinik Seyir 790
Tanı 790
Tedavi 791
Komplikasyonlar 793
Nonketotik Hiperozmolar Koma 794
Klinik Seyir 794
Tanı 794
Tedavi 795
Komplikasyonlar 795

Hiperkalsemik Kriz 796
Klinik Seyir 796
Tanı 796
Tedavi 796
Akut Hipokalsemi 798
Klinik Seyir 798
Tanı 799
Tedavi 799
Hiponatremi 800
Klinik Seyir 800
Tanı 800
Tedavi 801
Komplikasyonlar 802
Diabetes İnsipidus 803
Klinik Seyir 803
Tanı 803
Tedavi 804
Komplikasyonlar 805

25. AİDS Endokrinopatileri 809

Carl Grunfeld, MD, PhD
Çeviri: Altuğ Kut

Tiroid Bozuklukları 809
Tiroid Fonksiyon Testlerindeki Değişiklikler 810
Fırsatçı İnfeksiyonlar Ve Neoplazmlar 810
İlaç Etkileri 810
Adrenal Bozukluklar 811
Fırsatçı İnfeksiyonlar Ve Neoplazmlar 811
Glukokortikoidler
Adrenal Androjenler 812
Mineralokortikoidler 812
İlaç Etkileri 812
Adrenal Bozuklukların Özeti 812
Kemik Ve Mineral Bozuklukları 813
Osteopeni Ve Osteoporoz 813
Osteonekroz 814
Kalsiyum Ve Fosfat Dengesi 814
Gonadal Bozukluklar 814
Testiküler Fonksiyon 814
Over Fonksiyonları 815
Hipofiz Bozuklukları 816
Fırsatçı İnfeksiyonlar Ve Neoplazmlar 816
Ön Hipofiz Fonksiyonları 816
Arka Hipofiz Fonksiyonları 816
AIDS Tükenmişlik Sendromu 816
HIV İle İlişkili Olan Yağ Dağılım Bozuklukları 817
Glukoz Ve Lipid Metabolizması Bozuklukları 818
İnsülin Direnci, Glukoz İntoleransı Ve Diyabet 818
Lipid Bozuklukları 821
HIV, Antiretroviral Tedavi Ve Ateroskleroz Riski 823
Sonuç 823

26. Endokrin Cerrahi 825

Geeta Lal, MD, MSc, FRCS(C), FACS ve Orlo H. Clark, MD
Çeviri: Dr. Canan Çiçek Demir

Giriş 825
Tiroid Bezi 825
Embriyoloji Ve Anatomi 825
Cerrahi Endikasyonlar 826
Gelişimsel Tiroid Anomalileri 826
Hipertiroidi 826
Tanısal Testler 826
Hipertiroidi Tedavisi 826
Preoperatif Hazırlık 827
Cerrahi Boyut 827
Tiroidit 827
Guatr (Nontoksik) 827
Tiroid Nodülleri 827
Tanı Testleri 828
Takip 828
Tiroidkanseri 828
Cerrahi Tedavi 828
Postoperatif Tedavi 830
Tiroidektominin Yönetimi 832
Tiroidektominin Komplikasyonları 832
Paratiroid Bezi 832
Embriyoloji Ve Anatomi 832
Cerrahi Endikasyonlar 832
Primer Hiperparatiroidi (PHPT) 832
Tanı Testleri 834
Cerrahi Takip 835
Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi 836
Persistan Ve Rekürren Primer Hiperparatioidi 837
Sekonder Hiperparatiroidizm 837
Özel Durumlar: Familyal Hiperparatiroidi 837
Paratiroid Cerrahisinin Komplikasyonları 838
Adrenal(Suprarenal)Bez 838
Embriyoloji Ve Anatomi 838
Cerrahi İçin Endikasyonlar 838
Primer Hiperaldosteronizm 838
Tanı Testleri 838
Cerrahi Takip 838
Hiperkortizolizm 838
Tanısal Testler 838
Cerrahi Yaklaşım 839
Adrenokortikal Karsinom 839
Tanı 839
Cerrahi Tedavi 839
Seks Steroid Fazlalılığı 839
Tanısal Testler 840
Cerrahi Yaklaşım 840
Feokromositoma 840
Tanısal Testler 840
Cerrahi Tedavi 840

Adrenal İnsidentaloma 840
Tanı 840
Tedavi 841
Adrenalektomi Tekniği 841
Laparaskopikadrenalektominin Komplikasyonları 842
Endokrin Pankreas 842
Embriyoloji Ve Anatomi 842
Cerrahi Endikasyonlar 842
İnsülinoma 842
Tanı Testleri 842
Tedavi 842
Gastrinoma (Zollinger-Ellison Sendromu) 843
Tanısal Testler 843
Tedavi 843
VİPoma (Verner-Morrıson) Sendromu 844
Tanısal Testler 844
Tedavi 844
Glukagonoma 844
Tanısal Testler 844
Tedavi 844
Somatostatinoma 844
Nonfonksiyone Pankreas Tümörleri 844
Cerrahi Tedavi 844
Güncel Tedaviler 845
Nöroendokrin Tümörlerde Pankreatik Eksplorasyon Tekniği 845
Pankreatik Cerrahinin Komplikasyonları 845

Ek: Normal Hormone Reference Ranges[a,b] 847
Çeviri: Dr. Özlem Turhan İyidir

İndeks 869
Çeviri: Dr. Lala Ramazanova

Yazarlar

Bradley D. Anawalt, MD
Chief of Medicine
University of Washington Medical Center
Professor and Vice Chair
University of Washington Department of Medicine
Seattle, Washington
Testes

David C. Aron, MD, MS
Professor, Department of Medicine and Department of Epidemiology and Biostatistics, Division of Clinical and Molecular Endocrinology, School of Medicine, Case Western Reserve University; Associate Chief of Staff/Education, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio
david.aron@med.va.gov
Evidence-Based Endocrinology and Clinical Epidemiology
Hypothalamus and Pituitary Gland
Glucocorticoids and Adrenal Androgens

Daniel D. Bikle, MD, PhD
Professor of Medicine and Dermatology, Veterans Affairs Medical Center and University of California, San Francisco
daniel.bikle@ucsf.edu
Metabolic Bone Disease

Glenn D. Braunstein, MD
Professor of Medicine
Cedars-Sinai Medical Center
Emeritus Professor of Medicine
The David Geffen School of Medicine at UCLA
Testes

Ty B. Carroll, MD
Assistant Professor, Endocrinology Center, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee
tcarroll@mcw.edu
Glucocorticoids and Adrenal Androgens

Marcelle I. Cedars, MD
Professor and Director, Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco
marcelle.cedars@ucsfmedctr.org
Female Reproductive Endocrinology and Infertility

Orlo H. Clark, MD
Professor Emeritus of Surgery, Department of Surgery, University of California, San Francisco
clarko@surgery.ucsf.edu
Endocrine Surgery

David S. Cooper, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Johns Hopkins University School of Medicine; Baltimore, Maryland
dscooper@jhmi.edu
The Thyroid Gland

James W. Findling, MD
Professor of Medicine, Director of Community Endocrine Services, Medical College of Wisconsin, Milwaukee
jfindling@mcw.edu
Hypothalamus and Pituitary Gland
Glucocorticoids and Adrenal Androgens

Paul A. Fitzgerald, MD
Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California, San Francisco
paul.fitzgerald@ucsf.edu
Adrenal Medulla and Paraganglia

Janet L. Funk, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Arizona, Tucson
jfunk@u.arizona.edu
Humoral Manifestations of Malignancy

David G. Gardner, MD, MS
Mount Zion Health Fund Distinguished Professor of Endocrinology and Medicine; Chief, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine and Diabetes Center, University of California, San Francisco
dgardner@diabetes.ucsf.edu
Hormones and Hormone Action
Multiple Endocrine Neoplasia
Endocrine Emergencies

Michael S. German, MD
Professor and Justine K. Schreyer Endowed Chair in Diabetes
Research, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes Center, University of California, San Francisco
mgerman@biochem.ucsf.edu
Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus

Stephen E. Gitelman, MD
Professor of Clinical Pediatrics, Chief, Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, University of California, San Francisco
sgitelma@peds.ucsf.edu
Hypoglycemic Disorders

Carl Grunfeld, MD, PhD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Associate Chief of Staff for Research and Development; and Chief, Metabolism and Endocrine Sections, Veterans Affairs Medical Center, San Francisco
carl.grunfeld@ucsf.edu
AIDS Endocrinopathies

Wylie C. Hembree, MD
Associate Attending, New York Presbyterian Hospital; Retired Associate Professor of Medicine and of Obstetrics and Gynecology; Special Lecturer, Department of Medicine, Endocrine Division, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, New York
wch2@columbia.edu
Transgender Endocrinology

Christopher P. Houk, MD
Associate Professor of Pediatrics; Chief, Pediatric Endocrinology, Medical College of Georgia, Georgia Regents University, Augusta, Georgia
chouk@gru.edu
Disorders of Sex Development

Edward C. Hsiao, MD, PhD
Associate Professor in Residence, Division of Endocrinology and Metabolism and Institute of Human Genetics, University of California, San Francisco
edward.hsiao@ucsf.edu
Hormones and Hormone Action

Juan Carlos Jaume, MD
Professor of Medicine; Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism; and Clinical Director of the Center for Diabetes and Endocrine Research (CeDER), College of Medicine and Life Sciences, University of Toledo, Toledo, Ohio
Juan.Jaume@utoledo.edu
Endocrine Autoimmunity

Bradley R. Javorsky, MD
Assistant Professor of Medicine, Endocrinology Center, Medical College of Wisconsin, Menomonee Falls
bjavorsky@mcw.edu
Hypothalamus and Pituitary Gland

Alka M. Kanaya, MD
Associate Professor of Medicine, Epidemiology & Biostatistics, University of California, San Francisco
alka.kanaya@ucsf.edu
Obesity

John P. Kane, MD, PhD
Professor Emeritus of Medicine, Biochemistry, and Biophysics, and Associate Director, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco
john.kane@ucsf.edu
Disorders of Lipoprotein Metabolism

Paul W. Ladenson, MD (Oxon)., MD
John Eager Howard Professor of Endocrinology and Metabolism; Professor of Medicine, Pathology, Oncology, and Radiology and Radiological Sciences; University Distinguished Professor, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
ladenson@jhmi.edu
The Thyroid Gland

Geeta Lal, MD, MSc, FRCS(C), FACS
Associate Professor of Surgery; Associate Chief Quality Officer, Adult Inpatient
University of Iowa, Iowa City, Iowa
geeta-lal@uiowa.edu
Endocrine Surgery

Peter A. Lee, MD, PhD
Professor of Pediatrics, Penn State College of Medicine, Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania
plee@psu.edu
Disorders of Sex Development

Roger K. Long, MD
Associate Clinical Professor of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, University of California, San Francisco
Roger.Long@ucsf.edu
Hypoglycemic Disorders

Mary J. Malloy, MD
Professor (Emeritus), Department of Pediatrics and Medicine, Director, Pediatric Lipid Clinic and Co-Director, Adult Lipid Clinic, University of California, San Francisco
mary.malloy@ucsf.edu
Disorders of Lipoprotein Metabolism

Umesh Masharani, MB, BS, MRCP (UK)
Professor of Clinical Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Francisco
umesh.masharani@ucsf.edu
Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus
Hypoglycemic Disorders

Joshua F. Nitsche, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem,
North Carolina
jnitsche@wakehealth.edu
The Endocrinology of Pregnancy

Bansari Patel, MD
Assistant Professor, Wake Forest Baptist Medical Center, Center for Reproductive Medicine, Winston-Salem, North Carolina
bgpatel@wakehealth.edu
The Endocrinology of Pregnancy

Rodolfo A. Rey, MD, PhD
Director, Centro de Investigaciones Endocrinologicas "Dr. Cesar Bergada", CONICET - FEI - Division de Endocrinologia, Hospital de Ninos Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina
rodolforey@cedie.org.ar
Disorders of Sex Development

Alan G. Robinson, MD
Professor of Medicine, Associate Vice Chancellor, Medical Sciences and Executive Associate Dean, David Geffen School of Medicine at UCLA, University of California, Los Angeles
robinson@ucla.edu
The Posterior Pituitary (Neurohypophysis)

Mitchell P. Rosen, MD
Associate Professor, Director, UCSF Fertility Preservation Program and Reproductive Laboratories. Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, University of California, San Francisco
Mitchell.Rosen@ucsf.edu
Female Reproductive Endocrinology and Infertility
Transgender Endocrinology

Stephen M. Rosenthal, MD
Professor Emeritus of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology; Medical Director, Child and Adolescent Gender Center, University of California, San Francisco
stephen.rosenthal@ucsf.edu
Transgender Endocrinology

Anne L. Schafer, MD
Assistant Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Staff Physician, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
anne.schafer@ucsf.edu
Metabolic Bone Disease

Dolores M. Shoback, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco; Staff Physician, Endocrine-Metabolism Section, Department of Medicine,
San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
dolores.shoback@ucsf.edu
Metabolic Bone Disease
Humoral Manifestations of Malignancy

Ajay Sood, MD
Chief, Endocrinology Section, and Associate Professor of Medicine, School of Medicine, Case Western Reserve University and Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio
ajay.sood@va.gov
Evidence-Based Endocrinology and Clinical Epidemiology

Dennis Styne, MD
Professor and Rumsey Chair, Department of Pediatrics, Section of Endocrinology, University of California, Davis, Sacramento
dmstyne@ucdavis.edu
Growth, Puberty

Robert N. Taylor, MD, PhD
Professor and Vice Chair for Research, Department of Obstetrics and Gynecology; Co-Director, Molecular Medicine and Translational Sciences Program, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
rtaylor@wakehealth.edu
The Endocrinology of Pregnancy

J. Blake Tyrrell, MD
Clinical Professor Emeritus of Medicine; Chief, Endocrine Clinic, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Francisco
blaket@medicine.ucsf.edu
Hypothalamus and Pituitary Gland
Glucocorticoids and Adrenal Androgens

Christian Vaisse, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Diabetes Center, University of California, San Francisco
vaisse@medicine.ucsf.edu
Obesity

Selma Witchel, MD
Director, Pediatric Endocrinology Fellowship Training Program; and Associate Professor with Tenure, Children's Hospital of Pittsburgh and University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania
witchelsf@upmc.edu
Disorders of Sex Development

William F. Young, Jr, MD, MSc
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
young.william@mayo.edu
Endocrine Hypertension

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Doç. Dr. Cüneyd Anıl
Güven Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Yalçın Başaran
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Seda Oğuz Baykal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Burçin Beken
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğretim Gör. Yusuf Bozkuş
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Ceyla Konca Değertekin
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Canan Çiçek Demir
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm Dr. Sevde Nur Fırat
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Doç Dr. Özlem Turhan İyidir
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Çağlar Keskin
Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Nazlı Gülsoy Kırnap
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Altuğ Kut
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Tülay Omma
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Çiğdem Özkan
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Lala Ramazanova
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Korhan Tek
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Op. Dr. Ömer Talip Turhan
Medikal Park Gebze Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Öğretim Gör. Mehmet Muhittin Yalçın
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Banu Aktaş Yılmaz
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğretim Gör. Özge Gürsel Yüce
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Önsöz

Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology 'nin 10. Baskısını sunarız. Bizim için bu durum, bu kitabın yaratıcısı ve isim babası olan Dr. Francis Greenspan'in yakın zamandaki ölümüyle acı-tatlı bir köşetaşıdır. Frank'in bu kitaba katkısı gelecek yıllarda özlenecektir. Daha önceki baskılarda olduğu gibi her bölüm revize edilmiş ve alandaki en yeni bilgileri içerecek şekilde güncellenmiştir. Katılımcılarımız oldukça okunabilir formatta kapsamlı içerik sunmaya devam ediyorlar. 14. Bölüm (Cinsiyet gelişim bozuklukları) baştan sona revize edilmiştir ve cinsiyet değiştirme endokrinolojisi (Transgender Endokrinoloji) Bölüm 23 ile gili yeni bir bölüm ekledik. Bu kitabın önceki versiyonlarını faydalı ve bilgilendirici bulduğunuza inanıyoruz ve bu yeni versiyon öğrencilerinizin eğitimi ve endokrin hastalarınızın yönetiminde değerli bir kaynak olmaya devam edecektir.

David G. Gardner, MD, MS
Dolores Shoback, MD
San Francisco, CA

Çeviri Editörünün Önsözü

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı çok hızlı gelişen, her gün yeni bilgilerin eklendiği ve birçok sistemi kapsayan bir bilim dalıdır. Günümüzde kanıta dayalı bilgiler ışığında son gelişmeleri takip etmek ve özümsemek oldukça zorlaşmıştır.

Bu kitap Greenspans' Basic & Clinical Endocrinology kitabının 10. baskısıdır. Tüm bölümler güncel bilgiler ışığında yeniden yazılmış ve güncellenmiştir. Daha önceki çevirilerde olduğu gibi, 10. baskıda da akıcı, anlaşılır ve mümkün olduğunca doğru Türkçe kullanılarak çeviri yapılmıştır. Kitabın bu baskısında 14. Bölüm (Cinsiyet Gelişim Bozuklukları) başından sonunda kadar revize edilmiştir. Transgender Endokrinoloji (23. Bölüm) adında yeni bir bölüm eklenmiştir.

Bu baskıyı temel ve klinik endokrinoloji alanında geniş, detaylı ve güncel bilgiler içeren bölümlerinden dolayı faydalı bulacağınızı, asistan eğitiminizde ve endokrin hastalarınızın yönetimine değerli bir kaynak olarak göreceğinizi ümit ediyoruz.

Kitabın hitap ettiği kitle tıp öğrencileri, pratisyen doktorlar, aile hekimleri, iç hastalıkları araştırma görevlileri, iç hastalıkları uzmanları ve yan dal uzmanları olarak düşünülmüştür.

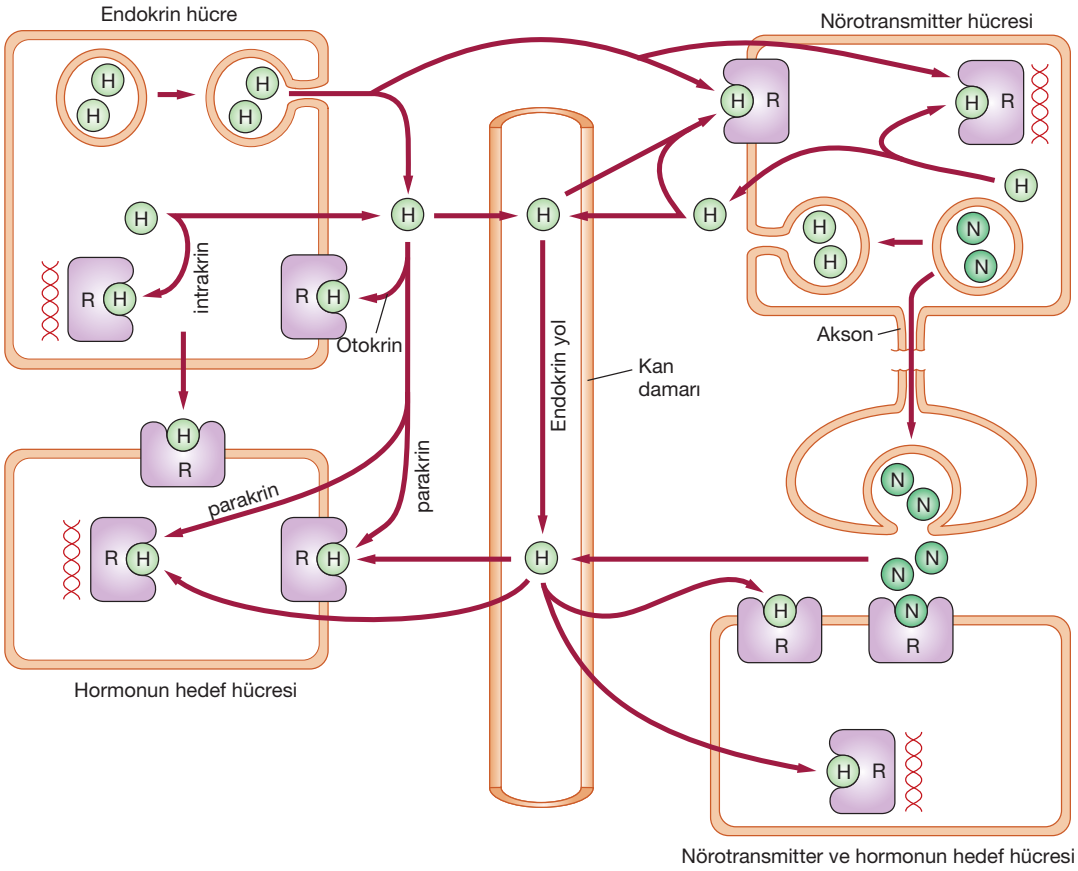
Bilgilerin çok hızlı değiştiği günümüzde Greenspans' Temel ve Klinik Endokrinoloji gibi kapsamlı bir kitabın hızlı ve taze bilgiler ile dilimize kazandırılmasında özveri ile çalışan, tercümeleri yapan tüm ekip arkadaşlarıma ve büyük özveri ve titizlikle çalışan editör yardımcısı Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir'e çok teşekkür ederim.

Mutlaka hatalarımız olabilir. Şimdiden çok önemli olmayacağını ümid ettiğim hatalarımız için affınızı istiyoruz.

Kitabın basılmasını sağlayan Güneş Tıp Kitabevleri sahipleri Murat Yılmaz ve Polat Yılmaz'a, Yayın Koordinatörü İhsan Ağın'a, Dizgi ve Düzenlemesini yapan Mehmet Kurhan'a özverilerinden dolayı teşekkür ederiz.

Güncel bilgiler ışığında **"Greenspans' Temel ve Klinik Endokrinoloji (10. Baskı)"** anlaşılır, akıcı ve doğru Türkçe ile yazılmış, hemen tüm konuları içeren bu kitabın tüm doktorlara ve dolayısı ile hastalarımıza faydalı olacağı umudu ile saygılar sunuyorum.

Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü



ŞEKİL 1–1 Hormonların ve nörotransmitterlerin etkileri. Endokrin ve nörotransmitter hücreler hormonları sentezlerler ve özelleşmiş sekretuvar yolaklarla ya da diffüzyon ile hücreden salgılarlar. Hormonlar üretildikleri yerde salgılanmalarını takiben (otokrin) ya da hücre dışına salgılanmadan (intrakrin) olarak etki gösterebilirler. Hormonlar aynı zamanda, nörotransmitter üreten hücrelerin de dahil olduğu hedef hücrelerde, dolaşıma girmeden (parakrin) olarak etki gösterirler. En son olarak da, dolaşım yoluyla hedef hücrelerine ulaşırlar (endokrin etki). Nörotransmitterler ekstrasellüler kompartmana, plazma yoluyla ulaşırlar, hedef hücrede parakrin ya da endokrin mekanizmalarla etki gösterirler (H, hormon; N, nörotranmitter, R, reseptör).

ilişkilidir. Ancak bu iki sistemin bazı önemli farklılıkları vardır. Sinir sistemi uzaktaki hücreleri birbirine bağlamak için kapalı kablo sistemlerini kullanırken; endokrin sistem hormonlarını periferdeki hedeflerine, dolaşan plazma ile ulaştırmaktadır. Sonuç olarak bu iki sistem arasında sinyal iletim süreleri farklılıklar göstermektedir. Sinir sisteminde saniyeler içinde anlık olarak gerçekleşen iletim, endokrin sistemde dolaşım hızına bağlı olarak gecikmiş şekilde dakikalar ve saatler içinde gerçekleşir. Böylelikle organizmanın farklı ihtiyaçları karşılanmaktadır. İkinci farklılık reseptör-ligand etkileşiminin doğası ile ilgilidir. Sinir sisteminde reseptörün liganda olan eğilimi görece olarak daha azdır. Bu durum, reseptörün ligandından hızla ayrılmasına yol açar; eğer ligand lokal olarak parçalanırsa, ligandın biyolojik etkisi hızla sonlanır. Hızlı ayrılmaya rağmen, sekretuvar nöronlar, hedef nöron etrafındaki yüksek ligand konsantrasyonunu koruyarak reseptörün uyarılmasını idame ettirebilirler. Bu durum, pulsatil olarak salınan sekretuar granüllerin çok küçük hacimleri (yani sinaptik aralık tarafından belirlenen) sağlarlar.

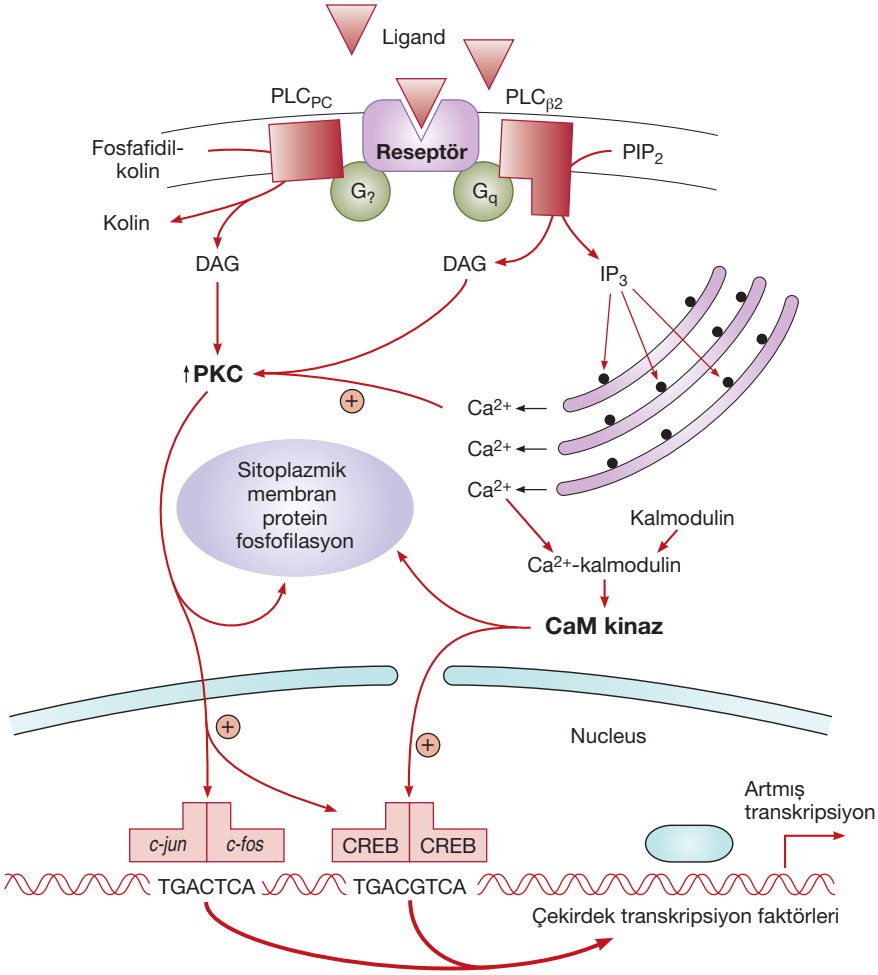
Endokrin sistem ise, çoğu ligandı için çok geniş bir dağılım hacmine sahiptir (örn, dolaşan kan hacmi). Sinaptik aralıkta benzer ligand konsantrasyonlarını idame ettirmek olağanüstü bir salgı kapasitesi gerektirmektedir. Endokrin sistemde bu problem, sinir sistemindeki ile karşılaştırıldığında 100- 10 000 kat yüksek affiniteli reseptör ligand etkileşimi ile çözülmektedir. Sonuç olarak, sinir sistemi düşük reseptör aktivitesine yüksek ligand konsantrasyonu sağlayabilecek ve hızlı biyolojik aktivasyon ve inaktivasyona izin verebilecek şekilde nispeten iyi tanımlanmış bir topoğrafyada yapılandırılmıştır. Etkileri kısa sürelidir. Aksine, endokrin sistem görece dilue olan dolaşım havuzundaki ligandları tutabilmek için yüksek afiniteli reseptörler kullanır. Biyolojik etkileri uzun sürelidir. Daha geniş bir alana sinyal iletebilmek ve biyolojik etki süresini uzatabilmek için hızlı etkiden feragat eder. Sonuç olarak, bu iki sistem normal fizyolojik fonksiyonların idamesinde hem birbirleri ile ilişkilidir; hem de birbirlerini tamamlayıcı rollere sahiptirler.

tedir. Fosfolipaz C beta (PLCβ), üzerinde çok çalışmalar yapılmş ikinci bir efektör sistemidir. Enzim, aralarında anjiotensin-II, α-adrenerjik agonistler ve endotelinin de bulunduğu birçok hormon-reseptör kompleksi tarafından üretilen ve Gq aracılığıyla iletilen sinyalleşmeler ile aktive edilir. Enzimin aktivasyonu, plazma membranında fosfoinositol 4,5-bisfosfat'ın parçalanarak inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG) üretilmesine yol açar (Şekil 1-7). IP3, endoplazmik retikulumda bulunan spesifik bir reseptör ile etkileiime girerek sitoplazmik bölüme Ca^{2+} salgılanmasına neden olur. Kalsiyumdaki artış, sırasıyla protein kinazları aktive eder kontraktil aktiviteyi artırır. Hücre içi kalsiyum kaynaklarının IP3 tarafından tüketilmesi, (muhtemelen IP4 [1,3,4,5-tetrakisfosfat] üretimi yoluyla) plazma membranı üzerinden kalsiyum alımına yol açar ve her ne kadar dolaylı da olsa hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasını sağlayan bir sinyalleşme mekanizması oluşturur. DAG, hücre içinde protein kinaz C (PKC) aktivatörü gibi davranır. Bilinen bir hücre tipinde PKC, değişik izo-enzimatik formlarda (örneğin α, β, γ) bulunur. Bunların bazıları kalsiyum bağımlıdır. Bu özellik, yukarıda değinilmiş olan IP3 faaliyeti durumunda, PLCβ kaynaklı sinyalleşme yollarının sinerjistik bir şekilde etkileşimini mümkün kılar.

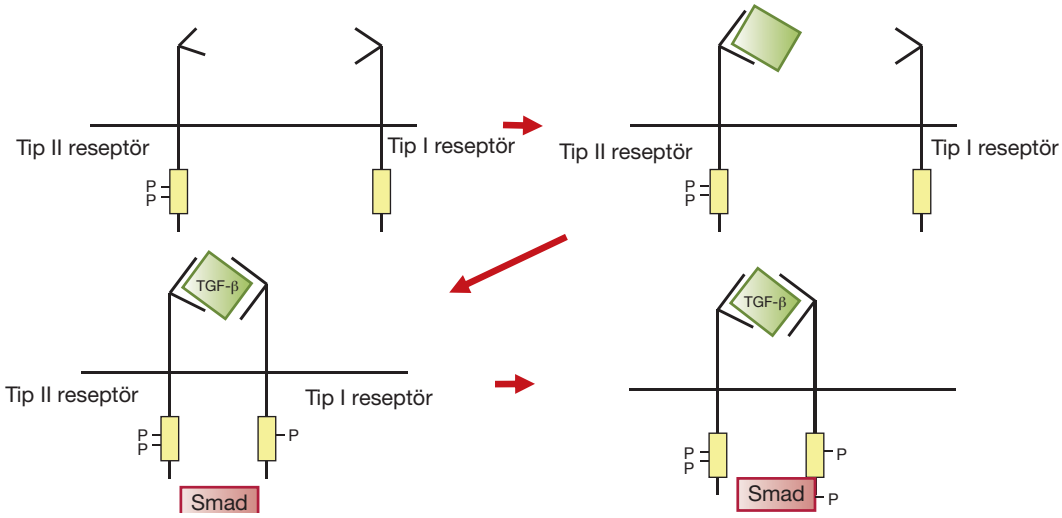
Ancak, bütün protein kinaz C aktivitesi PIP2 substratının yıkımından kaynaklanmamaktadır. Fosfatidilkolinin PLCPC (fosfoditilkolin-selektif fosfolipaz) tarafından metabolize edilmesi, fosfokolin ve DAG üretimine yol açar. Bu yolağın PKC'nin bir agoniste maruz kalmasını takiben çok uzun süreli aktivasyon artışları olmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

Diğer fosfolipazlar da hormon bağımlı sinyalleşme için önemli olabilirler. Fosfolipaz D, kolin ve fosfatidik asit üretmek amacıyla substrat olarak fosfatidilkolini kullanır. Fosfatidik asit, daha sonra gerçekleşecek olan DAG oluşumu için bir ön maddedir. Yukarıdaki PLCPC örneğindeki gibi, bu reaksiyonda da IP3 üretilmez. Fosfolipaz A2, her biri birer sinyalleşme molekülü olan prostaglandinlerin, lökotriyenlerin, endoperoksitlerin ve tromboksanların bir ön maddesi olan arakidonik asitin salınmasını tetikler. Bunlar gibi diğer fosfolipazların hormon aracılığıyla gerçekleşen sinyal iletimine; idiosenkratik maddelerin (örneğin fosfokolin, fosfatidik asit) düzenleyici bilgilerin taşınmasına katkıları halen aktif bir araştırma konusudur.

G-protein-kenetli reseptörlerin aktivasyonu, hücrelerin aşırı uyarılmasını agonist ligandlar aracılığıyla engelleyen mekanizmalara bağlıdır. Reseptör seviyesinde, iki düzenle-



ŞEKİL 1–7 Sitoplazmik ve nükleer bölümlerde PLCβ -coupled reseptör/ Gq aracılıklı sinyalleşme (DAG diasilgliserolü, PC fosfatidilkolini, PKC ise protein kinaz C'yi, PLC fosfolipazı göstermektedir).



ŞEKİL 1–12 TGF-β reseptörleri ile sinyalleşme. TGF-β ligandı ilk olarak, yapısal olarak aktif olan intraselluler serine/threonine domaini bulunan tip 2 reseptöre bağlanır. Ligandın bağlanmasını takiben, tip 1 reseptör de komplekste birikmeye başlar ve tip 2 resptör tip 1 reseptörün intrasellüler serine/threonine kinaz domainini fosforiller. Bu durum sinyal akışını çoğaltarak, nükleusa göç eden ve gen transkripriyonunu aktive eden ve baskılayan Smad proteinlerinin fosforillenmesine ve aktifleşmesine yol açar.

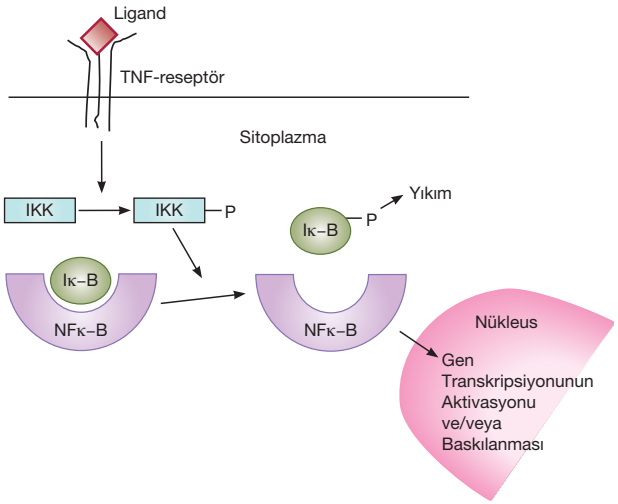
gösteren LRP5/6 ve Frizzled reseptörler aracılığı ile osteoblastın anabolik fonksyonlarını düzenlemede anahtar role sahiptir. SOST fonksiyonlarında kayıp mutasyonları olan hastalarda kemik kütlesinde dikkat çeken ciddi artış ve sklerostozis ya da Buchem hastalığı olur. Sklerostine bağlanarak aktivitesini inhibe eden antikorlar kemik kaybı ile seyreden hastalıklarda, tedavi edici anabolik ajan olarak gelecek vadetmektedirler.

TNF-Reseptörleri

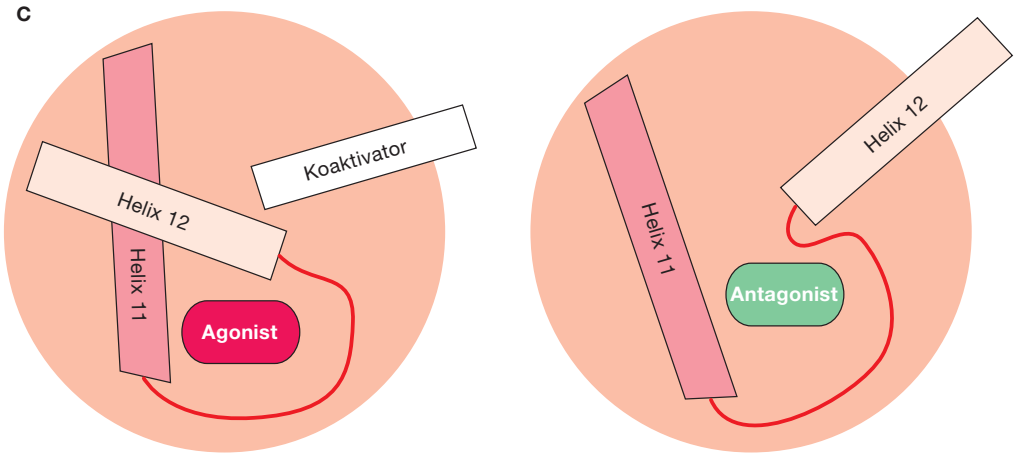
'Tumor necrosis factor' (TNF) ailesinin reseptörleri, hem çözünür hem hücre membranına bağlı ligandlara bağlanabilen, geniş bir sitokin ailesidir. Kemik fizyolojisinde önemli rol oynayan 'receptor activator of nuclear factor kappa B' (RANK) bu ailenin önemli bir üyesidir (bkz bölüm 8). Bu reseptörler liganda bağlanan triemrik yapıda kompleks içerirler. Pek çok TNF-reseptörünün kuyruğu (RANK da dahil olmak üzere), sinyal yolaklarını daha da aktive eden adaptör moleküller olan ve 'TNF resepör-associated factors' adlandırılan TRAFs'lara bağlanırlar, 'nuclear factor kappa B' (NF-κB)'ın aktivasyonu bu durum için önemli bir örnektir (Şekil 1-13). NF-κB'nin aktivasyonu inflamatuvar olmayan cevaplarda da önemli rol oynamaktadır ve apoptotik, sitokin ve kemokin yolaklarındaki pek çok molekülün indüksiyonu ile ilgilidir. TNF reseptörlerinin sinyalleşmesi heterotrimerik I-κB kinaz (IKK) kompleksinin fosforillenmesi yoluyla NF-κB'nin aktivasyonuna yol açar, daha sonra da NF-κB'nin inhibitörü (I-κB) fosforillenir. I-κB, NF-κB ile sitozolde kompleks oluşturarak, bunu inaktif halde tutar; daha sonra I-κB fosforillendiği zaman kompleksten ayrılarak ubikutin-bağımlı proteozom yolağına yönelir.

WNT/Beta Katenin

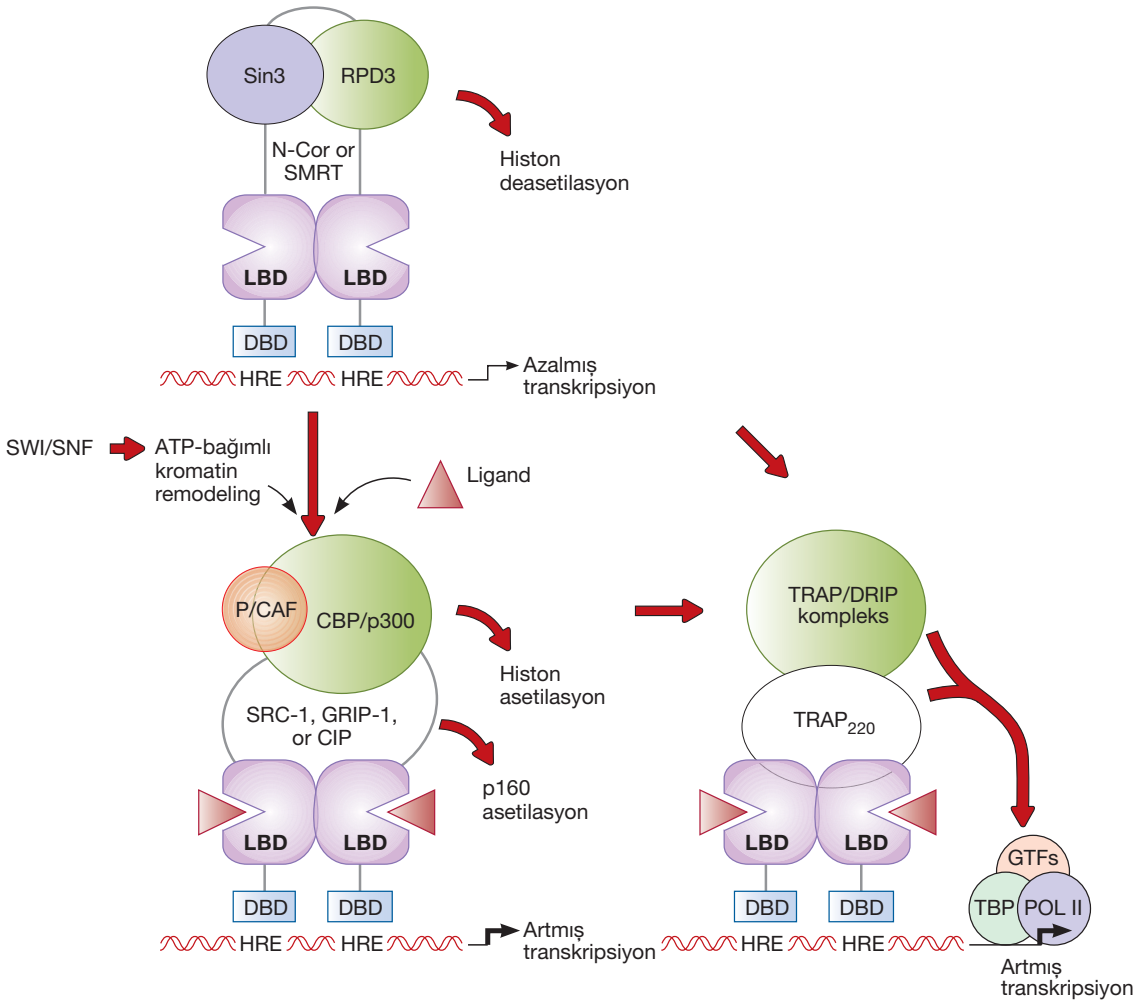
Wnt/β-katenin komplex sinyalleri embryonik gelişim ve hücre homeostazis açısından kritik öneme sahiptir. β-katenin proteinleri iki ana kompleks içinde bulunmaktadırlar:



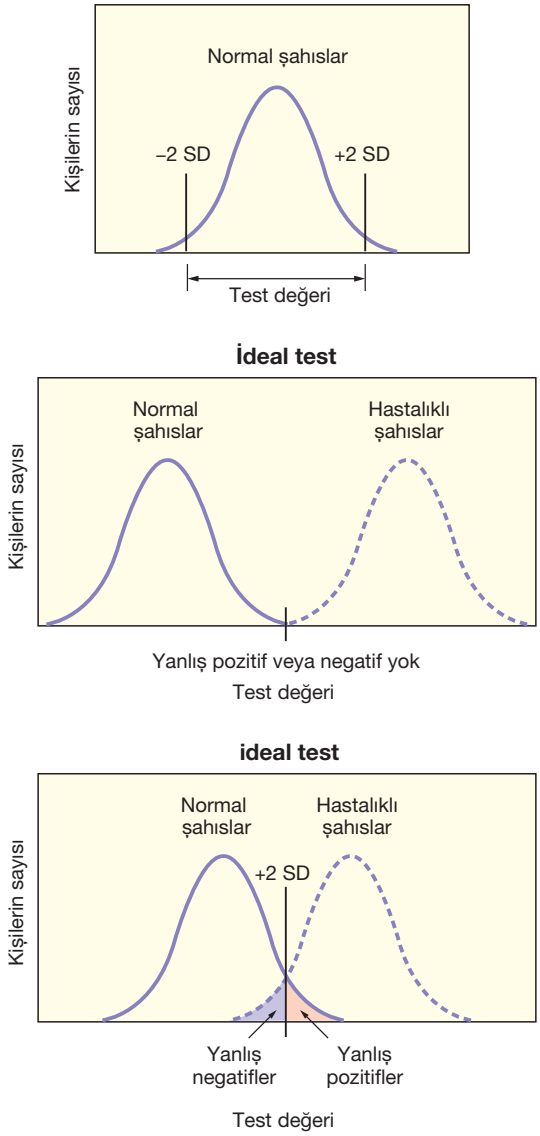
ŞEKİL 1–13 TNF reseptör sinyalleşmesi. TNF, I-κB kinaz'ın (IKK) aktifleşmesine ve fosforillenmesine yol açan, hücre yüzeyindeki trimoleküler reseptöre bağlanır. IKK, NF-κB'nin inhibitörünü (yani I-κB'yi) fosforiller, bunun sonucunda I-κB ubikutin bağımlı proteozamal yolakta degrade edilmek üzere işaretlenmiş olur. Bunun sonucunda NF-κB'da, gen transkripsiyonunu aktifleştirmek ya da baskılamak amacıyla nukleusa göç eder.



ŞEKİL 1–20 (*Devamı*)



ŞEKİL 1–21 Nükleer reseptörün ligand bağlayıcı ortamı ile korepresör (üstte) vs koaktivatör (altta) molekülleri ile bağlanması (Ayrıntılar için metne bakınız). p160 ile DRIP/TRAP bağlanmasının geçici sıralanması halen belirsizdir.



ŞEKİL 3-1 Normal alt ve üst eşik aralığı ile tanısal testlerin tanımlanması. En üstteki grafik Gaussian (normal) test değerlerinin kişiler üzerindeki dağılımını gösterir. Ortadaki grafikte ideal bir testte elde edilen bulguları tanımlayan iki eğriyi göstermektedir. Bu durumda; normal deneklerle hastalık taşıyan deneklerin sonuçları arasında bir örtüşme bulunmamaktadır (örneğin; hatalı pozitif sonuçlar ve hatalı negatif sonuçlar bulunmamaktadır). En alttaki grafik ise idealden daha düşük özelliklere sahip bir testin sonuçlarını gösterir. Verilen sınırın üzerindeki test değerleri taşıyan normal denekler "anormal" sonuçlar (örneğin; hatalı pozitif değerler) taşırlar ancak hastalık taşıyan bazı denekler ise sınırın altında değerler tafşırlar (örneğin; normal veya hatalı negatif değerler).

dir. Kesim noktası için seçilen değer, hem duyarlılığı hem de özgüllüğü etkiler. Tanısal bir test üzerine yazılmış bir raporu değerlendirirken klinik alanda uzmanlaşmış bir hekime yardımcı olmak adına bir dizi soru öne sürülmüştür (Tablo 3-1)

Gecelik deksametazon supresyon testi Cushing sendromunun tanısında tarama testi olarak yaygın şekilde kullanılır ve bunun kullanımı, tanısal testlerdeki bazı konuları ortaya koyar. Şekil 3-3'te gösterildiği gibi çok sayıda çalışmanın sonuçlarının birleştirilmesi %98.1 oranında duyarlılık ve %98.9 oranında özgüllük değerlerini vermiştir. Ancak, bireysel çalışmalarda bu oranlar duyarlılıkta %83 ile %100, özgüllük de ise %77 ile %100 değerleri arasında değişiklik göstermektedir. Bununla birlikte, testlerde farklı kortizol analizleri, deksametazon dozları ve pozitif test kriterleri kullanılmıştır. Bir araya getirilen bu verilerden sonuç çıkarırken dikkatli olunmalıdır. Bir çalışma örneğinden elde edilen bir test duyarlılığını ve özgüllüğünü farklı bir grup üzerinde uygularken teste en uygun sınırın belirlendiği zamanda kullanılan yöntemlerden sapılamaz (örneğin deksametazon dozu, kortizol analizi türü ve deksametazon uygulama zamanlaması) ayrıca çalışmanın yürütüldüğü örnekler ile uygulamanın yapılacağı yeni grup benzerlik göstermelidir. Bu sonraki ön koşulun yerine getirilmesi için üzerinde çalışılan örnekler, hastalık taşıyan bireylerin çeşitliliğini açıklamalıdır. Bu durum; hastalık taşıyan deneklerin en elde edilebilir altın standartlar kullanılarak (söz konusu testten bağımsız olarak) tanımlanmasını ve güvenilir ölçüm değerlerinin elde edilebilmesi için hastalık taşıyan kişilerden (hafif dereceden ciddi boyutlu hastalıklara kadar, farklı hastalık etyolojleri ve bunun yanı sıra da yaş, cinsiyet ve ırk gibi faktörler) geniş bir kesit yüzeyi oluşturulmasını gerektirir. Referans olarak kabul edilen hastalık taşımayan deneklerin özellikleri de aynı derecede önemlidir. Gecelik 1 mg. deksametazon dozunun mükemmel, ancak %100'den az bir duyarlılık gösterdiğine inanılsa da özgüllükle ilgili ciddi sorunlarla karşılaşılmaktadır ve hatalı pozitif sonuçlar da tıbbi, cerrahi ve psikiyatrik durumların yanı sıra çok çeşitli ilaçlarla da tanımlanmaktadır.

Bir testin performansını ölçmenin bir diğer yolu da tanısal doğruluktur. Bu sonuç aynı zamanda 2x2 tablosundan da çıkartılabilir. Tanısal doğruluk hastalık taşıyan ve taşımayan kişileri doğru olarak tespit edebilme yeteneği olarak tanımlanabilir.

$$\text{Tanısal doğruluk} = \frac{(TP + TN)}{(TP + TN + FP + FN)}$$

Crapo'nun bileşik verilerine göre, gecede 1 mg deksametazon supresyon testinden elde edilen tanısal doğruluk %98.7 olarak hesaplanır. Üzerinde çalışılan deneklerin özelliklerine ek olarak örneklere dahil edilen deneklerin sayısı da testin doğruluğunu değerlendirmek açısından önemlidir. Bir çalışmada belirlenen her işlem özelliğine **güven aralığı (Confidence interval-CI)** da dahil edilmelidir. Güven aralığı, güven derecesini (genellikle %90, %95 veya %99) belirten örneklem büyüklüğü ve standart hatadan hesaplanan değerler aralığıdır ve bilinmeyen gerçek duyarlılık ve özgüllük bu değerler arasında yer alır. Güven aralığı bir tahmini hesabın doğruluğunun ölçümüdür. Güven aralığının alt ve üst değerleri iki faktöre dayanmaktadır: (1) gözlem sayısı (2) veri dağılımı (yaygın olarak standart sapma olarak hesaplanır). Gözlem sayısı ne kadar az olursa güven aralığı değerlerinin alt ve üst sınırları o kadar geniş olur. Standart sapma ne kadar fazlaysa güven aralığının alt ve üst sınırları o kadar geniş olur.

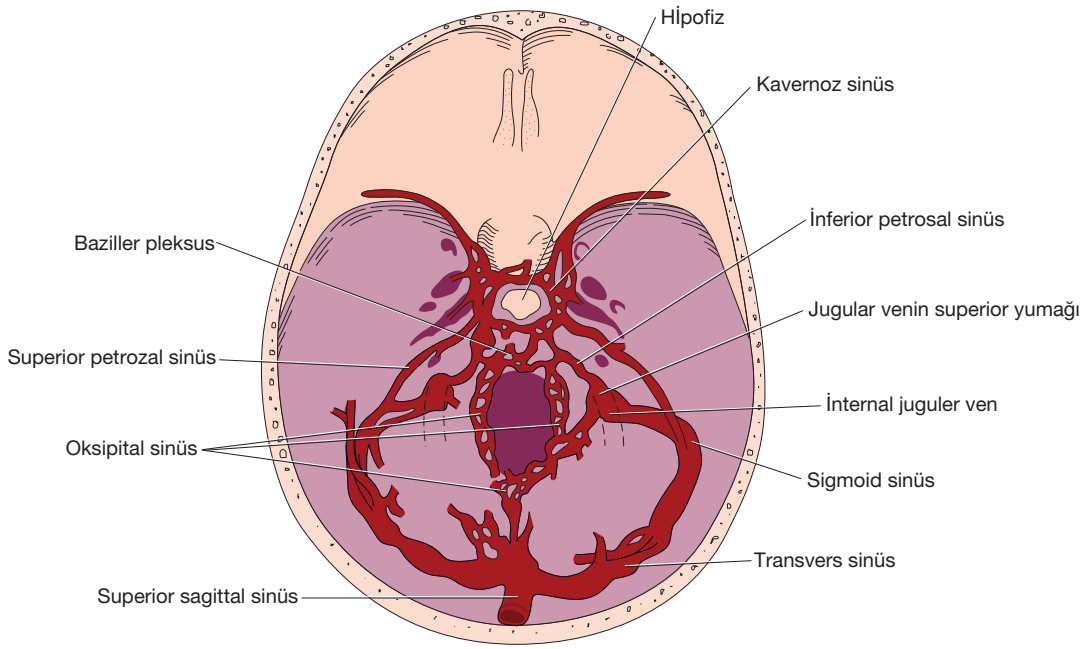
Verilerin elde edildiği örneklere dayanan işlem özellikleriyle ilgili kısıtlamalara ek olarak, duyarlılık ve özgüllük de birbirinden bağımsız değildir. Pozitif ve negatif test sonuçlarını göstermek için seçilmiş kesim noktası seviyesinde değişiklik gösterirler. Genel olarak, duyarlılık arttıkça özgüllük azalır ve özgüllük arttıkça duyarlılık azalır. Bu durum ROC eğrisinde grafiksel olarak gösterilmektedir.

TABLO 3-3 Endokrinolojide karar analizinin gösterimi. (*Devamı*)

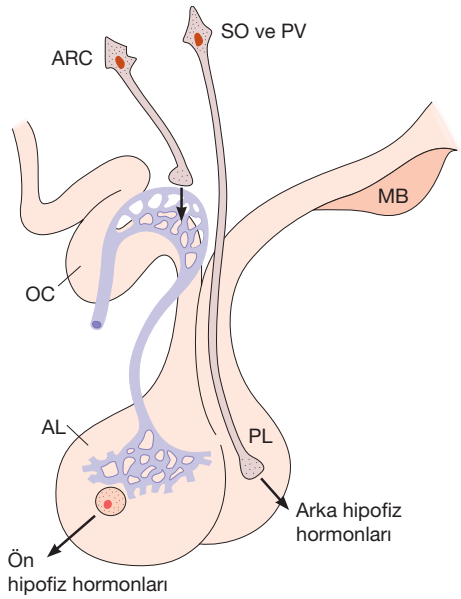
Çalışma	Klinik Problem ve Stratejiler	Zaman Tercihi	Sonuç Ölçümleri	Sonuçlar
Diğer				
King	Asemptomatik bir hastada insidental primer mikroadenoma idamesinde dört strateji 1) İzlem idamesi 2) PRL tarama 3) PRL, IGF-I taraması 4) MR takip	Yaşam boyu	KAYY başına maliyet	PRL testi en maliyetsiz stratejidir. PRL için IC-ER 1428 dolardı. Genişletilmiş tarama paneli için IC-ER 69,495 dolardı. MR takibi daha az etkiliydi ve daha pahalıydı.
Sawka	Refrakter hipertansiyon, şüpheli semptomlar, adrenal kitle veya feokromositoma geçmişi olanlarda feokromositomanın değerlendirilmesi için olası üç strateji: A) Eğer anormalse, görüntülemeyle, fraksiyone plazma metanefrinler B) Eğer anormalse, görüntülemeyle 24 saatlik üriner metanefrinler veya katekolaminler C) Plazma metanefrinleri. Eğer orta derece artış varsa, görüntülemeye karar vermek için idrar incelemeleri	Kısa süreli	Saptanan feokromositoma başına maliyet	C stratejisi en az maliyetli olandır ve feokromositoma açısından makul bir pretest olasılığına sahiptir.
Col	Sağlıklı, uterus intakt olan beyaz, 50 yaşındaki kadınlarda menopoz semptomlarının giderilmesi için hormon tedavisi kullanımı	2 yıl	Sağ kalım, KAYB	Hormon tedavisi KAYY'de kazanımlarla ancak düşük sağkalım ile ilişkilidir. Faydalar menopoz semptomlarının şiddetine ve KAH riskine bağlıdır
Smith	Erektil disfonksiyonu olan 60 yaşında bir erkek hastada, sildenafil tedavisiyle ilaçsız tedavinin karşılaştırılması	Yaşam boyu	KAYY başına maliyet kazancı	Toplumsal perspektiften, KAYY başına maliyette sildenafil kullanıldığında elde edilen kazanç, eğer tedaviyle ilişkili morbidite yıllık %0.55'ten az, tedavi başarı oranı %40.2'den fazla veya sildenafil maliyeti ayda 244 dolardan az ise 50.000 dolardan azdır
Ollendorf	Obezite için çeşitli tedavi seçeneklerinin etkinliğini ve değerini karşılaştırmak. Dört tip bariatrik cerrahinin karşılaştırılması (biliyopankreatik diversiyon, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bantlama, Roux-en-Y gastrik bypass, geleneksel kilo kaybı yönetimi ile dikey sleeve gastrektomi.	10 yıl	KAYY başına maliyet kazancı	BMI 30,0 ila 34,9 arası olan hastalarda, geleneksel kilo kaybı yönetimine kıyasla bariatrik cerrahinin maliyet etkinliği, KAYY başına 40000 ila 60000 $ idi.

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus; SDBY, son dönem böbrek yetmezliği; DM, diabetes mellitus; KAYY, kalite ayarlı yaşam yılı; IC-ER, incremental cost-effectiveness ratio; ACE, angiotensin-converting enyzim; ATT, antitiroid tedavi; TİİAB, tiroid ince iğne aspirasyon biyospsis; PRL, prolaktin; MRI, magnetic resonance imaging; KAYB, Kalite ayarlı yaşam beklentisi.

- Diabetes Control and Complications Trial Resiarch Group (DCCT): Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. JAMA 1996;276:1409.
- Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M: Screening for type 2 diabetes mellitus: A cost-effectiveness analysis. *Ann intern Med* 2004;140:689.
- Gilles CL, Lamber PC, Abrams KR, et al.Different startegies for screening and prevention of type diabetes in adults: cost effecticeness analysis. *BMJ.* 2008;336:1180-1185.
- Golan L, Berkmeyer JD, Welch HG: The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Intern Med 1999;131:660.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013 Nov 14;369(20):1892-903.
- Gaede P, Valantine WJ, Palmar AJ, et al. Cost-effecitveness of intesnified versus conventioanl multifactoriel intervention in thpe 2 diabetes. Diabetes Care. 2008;31(8):1510-1515
- Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW: Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA 1996;276:285.
- Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Durand-Zaleski I. Managing toxic thyroid adenoma: a cost effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:283.
- Nasuti JF, Gupat PK, Baloch ZW: Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluations of fine-needle aspiration speciments:review of 5,688 cases. Diagn Cytopathol 2002;27:1
- McCartney CR, Stukerborg GJ. Decision analysis of discordant throid nodulebiopsy guideline criteria. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3037-3044
- Wang LY, Roman BR, Migliacci JC, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I, Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. Cancer. 2015 Dec 1;121(23):4132-40.
- King JT, Jr, Justice Ac, Aron DC: Managemen of incidental pituitary microadenomas: a cost-effectivenss analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3625
- Sawka AM, Gafni A, Thabane L, Young WF, Jr:The economic implications of thee biochemical screening algorithms for pheochromocytoma. J *Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2859.
- Col NF, Weber G, Stiggelbout A. Chuo J., D'Agostinto R, Corso P: Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. Arch ıntern Med 2004;164:1634
- Smith KJ, Robert MS: The cost-effectiveness of sildenafil. *Ann Intern Med* 2000;132:933.
- Ollendorf DA, Cameron CG, Pearson SD. Effectivenss and value of treatment options for obesity – a report for the California Technology Assessment Forum. JAMA Int Med. 2106; 176:247-248.



ŞEKİL 4-4 Hipofiz bezinin venöz drenajı–adenohipofizyel hormonların sistemik dolaşıma ulaştığı yol. (Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB, et al. Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing's disease and the ectopic ACTH syndrome. *Ann Intern Med.* 1981 May;94(5):647-652'den izinle basılmıştır.)



ŞEKİL 4-5 Hipotalamik hormonların salgılanması. Arka lob hormonları supraoptik ve paraventriküler nöronların sonlanımlarından dolaşıma salınır, hipofizyotropik hormonlar ise arkuat nükleus ve diğer hipotalamik nöronların sonlanımlarından portal hipofizyel dolaşıma salınır (AL, anterior lob; ARC, arkuat ve diğer nükleuslar; MB, mamiller cisimler; OC, optik kiazm; PV, paraventriküler nükleus; SO, supraoptik nükleus).

kökenlerden meydana gelir. Hipofizin ve kökene spesifik transkripsiyon faktörlerinin bozuklukları hipofizer yetmezlik gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Hipofiz geleneksel olarak spesifik hipotalamik ve periferik hormonlara cevap veren farklı ve yüksek derecede özelleşmiş hücrelerden oluşan bir bez olarak tanımlanmış olsa da, lokal (parakrin) faktörlerin de normal hipofiz fizyolojisinde rolü olduğu anlaşılmıştır.

A. Somatotroplar Büyüme hormonu salgılayan hücreler asidofiliktir ve genellikle ön lobun lateral kısımlarında yer alırlar. Elektron mikroskopunda granül boyutları 150-600 nm çapındadır. Bu hücreler ön hipofizer hücrelerin yaklaşık olarak %50'sini oluştururlar.

B. Laktotroplar Asidofil boyanan diğer bir hücre grubu da ön hipofizde gelişigüzel dağılmış olan PRL salgılayan hücrelerdir. Bu hücreler ön hipofizer hücrelerin %10-25'ini oluştururlar. Elektron mikroskopunda granül boyutları yaklaşık olarak 550 nm'dir. İki tip laktotrop vardır: seyrek granüllü ve yoğun granüllü. Bu hücreler gebelik boyunca artan östrojen düzeyleri nedeniyle prolifere olurlar ve bez boyutunda iki kat artışa yol açarlar.

C. Tirotroplar Glikoprotein ürünleri nedeniyle bu TSH salgılayan hücreler bazofiliktir ve periyodik asid-Schiff boyamasıyla pozitif reaksiyon verirler. Tirotroplar en az görülen hipofizer hücre tipi olup, ön hipofizer hücrelerin %10'dan azını oluştururlar. Tirotrop granülleri küçüktür (50-100 nm) ve bu hücreler genellikle bezin anteromedial ve anterolateral

TABLO 4–9 Hipotalamik-hipofizer fonksiyonların endokrin testleri.

	Yöntem	Örnek Toplama	Olası Yan Etkiler; Kontrendikasyonlar	Değerlendirme
Hızlı ACTH uyarı testi (cosyntropin testi)	Sentetik ACTH (1-24) (cosyntropin), 250 µg IV ya da IM olarak uygulanır. Test gündüz veya gece herhangi bir zamanda yapılabilir ve aç kalmayı gerektirmez. Düşük doz test 1µg sentetik ACTH (1-24) verilmesi haricinde aynı şekilde uygulanır.	Plazma kortizolü için örnekler 0 ve 30. dakikada veya 0 ve 60. dakikada toplanır.	Nadir alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.	Plazma kortizolünün >18-20 µg/dL (496-552 nmol/L) olması normal yanıttır.
İnsülin hipoglisemi testi	Gece yarısından sonra ağızdan herhangi bir şey verilmez. Normal salin solüsyonu ile intravenöz infüzyona başlanır. Yeterli hipoglisemi (kan glukozu <40 mg/dL) oluşturacak dozda regular insülin intravenöz olarak verilir. Doz 0.1-0.15 unite/kg (sağlıklı bireylerde); 0.2-0.3 ünite/kg (obez kişilerde, Cushing sendromlularda ve Akromegalilerde); 0.05 unite/kg (şüpheli hipofiz yetmezli olan hastalarda)'dır.	Test sırasında her 15 dakikada bir glukoz ölçümü için kan örneği alınır. GH ve kortizol ölçümü için örnekler 0, 30, 45, 60, 75 ve 90. dakikalarda alınır.	Doktor gözetiminde yapılmalıdır. Semptomatik hipoglisemi (terleme, baş ağrısı, taşikardi, halsizlik) yeterli uyarı için gereklidir ve birçok hastada insülin verilmesinden 20-35 dakika sonra bu etki görülür. Eğer ciddi santral sinir sistemi belirtileri veya semptomları ortaya çıkar ise, intravenöz glukoz (25-50 mL %50 glukoz) acilen verilmelidir; aksi takdirde test öğün veya oral glukoz verilerek bitirilebilir. Yaşlılarda veya kardiyovasküler, serebrovasküler ve epileptik hastalığı olanlarda test kontrendikedir.	Semptomatik hipoglisemi ve kan glukozunun 40 mg/dL (2.2 mmol/L)'nin altına düşmesi GH'yi 5 ng/mL'nin üzerine çıkarır, bazı araştırmacılar 6 ng/mL (280 pmol/L)'lik artışı normal olarak kabul eder. Plazma kortizolü en azından 18-20 µg/dL (496-552 nmol/L) pik seviyesine ulaşmalıdır.
Metirapon testi	Metirapon gastrointestinal rahatsızlığı azaltmak için ara öğünle beraber 23-24:00'da oral olarak verilir. Doz 30 mg/kg'dır.	Plazma 11-deoksikortizol ve kortizol ölçümü için kan örneği metirapon verildikten sonraki sabah 08:00'da alınır.	Gastrointestinal rahatsızlık gelişebilir. Adrenal yetersizlik ortaya çıkabilir. Hasta kişilerde ve primer adrenal yetmezlikten şüphelenilen hastalarda metirapon kullanılmamalıdır.	Serum 11-deoksikortizol >7 µg/dL (190 nmol/L) olmalıdır. 11 β-hidroksilasyonun yeterli düzeyde baskılandığından emin olabilmek için kortizol <10 µg/dL (280 nmol/L) olmalıdır.
Glukagon uyarı testi	Hasta gece yarısından sonra aç olmalıdır. Glukagon 1 mg IM olarak uygulanır.	0, 30, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda GH ve kapiller glukoz ölçümü için kan örnekleri alınır.	Bulantı ve geç hipoglisemi. Malnutrisyonlu hastalarda ve 48 saatten uzun sure aç kalanlarda test kontrendikedir.	Sağlıklı kişilerde GH >3 ng/mL olur. Glukoz genellikle yaklaşık olarak 90. dakikada pik yapar, sonra düşmeye başlar.
Glukoz ile büyüme hormonunu baskılama testi	Hasta gece yarısından sonra aç kalmalıdır; 75-100 gr glukoz oral yoldan verilir	GH ve glukoz, glukoz verilmesinden sonra 0, 30 ve 60. dakikalarda ölçülmelidir.	Fazla glukoz yüklemesinden sonra hastalar bulantıdan şikayetçi olabilir.	Sağlıklı bireylerde GH seviyesi 2 ng/mL (90 pmol/L)'nin altına baskılanır. Akromegalide, açlıkta, protein kalori malnutrisyonunda ve anoreksiya nervozada yeterli baskılanma olmayabilir veya paradoksal olarak artış görülebilir.
Klomifen testi	Klomifen oral yoldan verilir. Kadınlarda 5 gün boyunca günlük olarak 100 mg verilir (hasta adet dönemindeyse siklusun 5. gününde başlanır); erkeklerde 7-10 gün boyunca günlük olarak 100 mg verilir.	LH ve FSH ölçümü için kan örnekleri klomifen verilmeden önce ve verildikten sonra alınmalıdır.	Bu ilaç ovulasyonu indükleyebilir ve hastalar bu yönde bilgilendirilmelidir.	Kadınlarda LH ve FSH düzeyleri 5. günde normal seviyelerin üstüne bir değere yükselir. 5. günden sonra LH ve FSH düzeyleri azalır. Erkeklerde LH birinci haftanın sonunda ikiye katlanmalıdır; FSH da yükselir, ancak daha düşük oranda.

(*devam ediyor*)

TABLO 4–13 100 hastada akromegalinin klinik belirtileri.

GH fazlalığı bulguları	
Akral büyüme	100a
Yumuşak doku büyümesi	100
Terleme	88
Letarji veya halsizlik	87
Kilo alımı	73
Paresteziler	70
Eklem ağrısı	69
Fotofobi	46
Papillomlar	45
Hipertrikoz	33
Guatr	32
Akantozis nigrikans	29
Hipertansiyon	24
Kardiyomegali	16
Böbrek taşı	11
Diğer endokrin fonksiyonlarının bozuklukları	
Hiperinsülinemi	70
Glukoz intoleransı	50
Düzensiz mens veya olmaması	60
Azalmış libido veya impotans	46
Hipotiroidi	13
Galaktore	13
Jinekomasti	8
Hipoadrenalizim	4
Lokal bulgular	
Genişlemiş sella	90
Baş ağrıs	65
Görme bozukluğu	20

[a]Bulguların bulunduğu hastaların yüzdesi.
Friesen SR. Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1978'den izinle uyarılmıştır.

hipertrikoz gibi akne, sebase kistler ve fibromata mollusca (et benleri ve papillomlar) da sıktır.

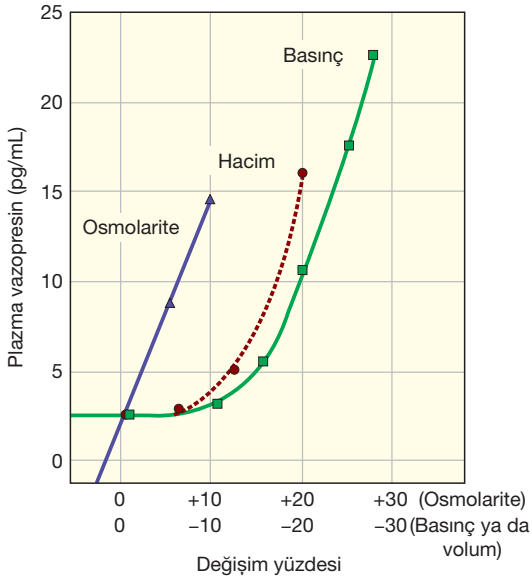
Bu kemik ve yumuşak doku değişiklikleri terleme artışı, sıcağa tahammülsüzlük, uyuşukluk, yorgunluk ve uyku ihtiyacının artması gibi sistemik belirtilerle beraberdir. Hem obstrüktif hem de santral uyku apnesi akromegalik hastalarda çok sıktır. Bu, cerrahi sırasında hava yolu açıklığının korunmasında özellikle anestezist açısından önem taşır. Genellikle orta düzeyde kilo alımı olur. Çoğunlukla karpal tünel basısına bağlı gelişen paresteziler hastaların %70'inde gözlenir; nadiren sensörimotor nöropati olur. Kemik ve kıkırdak büyümesi artraljilere ve uzun süreli hastalığı olan kişilerde vertebralarda, kalçada ve dizlerde dejeneratif artritrele neden olur. Vakaların yaklaşık yarısında nedeni bilinmeyen fotofobi ortaya çıkar ve parlak güneş ışığında ve gece araba sürerken sıkıntı yaratır.

GH fazlalığı, klinik olarak tiroid ve tükrük bezlerinin büyümesi ile kendini belli eden, yaygın visseromegaliye neden olur. Diğer organların büyümesi çoğunlukla klinik olarak tespit edilemez.

Hastaların %25'inde hipertansiyon ve %15'inde kardiyomegali gelişir. Kardiyak büyüme hipertansiyona, aterosklerotik hastalığa veya nadiren akromegalik kardiyomiyopatiye bağlı olabilir. GH fazlalığı nedeniyle oluşan hiperkalsiüriye sekonder %11 oranında böbrek taşı görülür.

Diğer endokrin ve metabolik anormallikler sıktır ve GH fazlalığına veya hipofiz adenomunun mekanik etkilerine bağlı olabilir. GH'nin neden olduğu insülin direncine bağlı glukoz intoleransı hastaların %50'sinde ve hiperinsülinizim %70'inde ortaya çıkar. Klinik olarak aşikar diyabet hastaların küçük bir kısmında gelişir ve diyabetik ketoasidoz nadirdir. Kadınların %60'ında ve erkeklerin %46'sında hipogonadizim görülür ve nedeni multifaktöriyeldir; tümör büyümesi ve basısı hipofizer gonadotropin salgılanmasını bozabilir ve eşlik eden hiperprolaktineminin veya yüksek miktardaki GH'nin PRL benzeri etkisine bağlı olarak gonadotropin ve gonadal fonksiyonlar bozulabilir. Erkeklerde, GH'nin seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerini baskılamasına bağlı, total plazma testosteron düzeyleri düşük olabilir; bu vakalarda, plazma serbest testosteron düzeyleri ve gonadal fonksiyonlar normal olabilir. Erken tanı ile normal ön hipofiz

ŞEKİL 4-19 Akromegalisi olan orta yaşlı erkek bir hastada belirgin olarak artmış yumuşak doku hacmi ve küntleşmiş parmaklar.



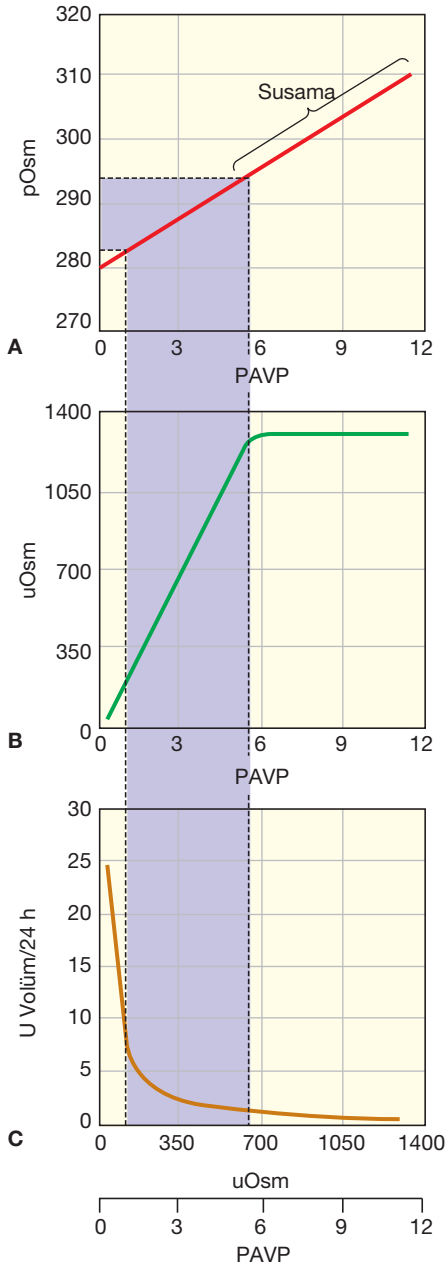
ŞEKİL 5-1 Vazopressin sekresyonunun osmolarite artışı ya da basınç ya da volüm azalmasına yanıtı (Brenner BM, Rector FC izni ile. *The Kidney*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders; 1986)

transferini uyarır. Hücre membranında aquaporinler hidrofobik lipid tabakasında su kanalı olarak fonksiyon görür ve böylece su osmotik gradiyent yönünde toplayıcı kanallardan esas hücrelere doğru hareket eder. Aquaporin 3 ve 4, suyun esas hücrelerden medüller ekstrasellüler alana ve oradan da dolaşıma hareketini sağlarlar. Vazopressin değişikliklerine cevap olarak, aquaporin-2 su reabsorbsiyonunu ve idrar konsantrasyonunu sağlamak için membran içine ve dışına hızlı hareket etme kabiliyetine sahiptir.

Vazopressinin basınç/volüm regülasyonu kan damarlarındaki V_1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Kan basıncı ve volümü azaldığında bu reseptörler vasküler düz kaslarda kontraksiyona sebep olarak kan basıncını arttırırken sekonder olarak mevcut sıvı volümü çerçevesinde intravasküler hacmi azaltırlar.

V_2 reseptörler aynı zamanda antihemofilik faktör ve von Willebrand faktörü stimüle eder. Anterior hipofiz hücrelerinde ACTH'yı stimüle eden 3. tip (V_3) reseptör de vardır. Bu bölümde bu reseptörlerin fonksiyonları üzerinde durulmayacaktır.

Fizyolojik birçok durumda, osmolalite ve volüm değişiklikleri uygun fizyolojik cevapta additif ya da sinerjik etki eder. Örneğin, birçok dehidratasyon vakası solüt kaybından çok su kaybı ile sonuçlanır. Bu, volüm azalmasına ve plazma osmolalite artışına yol açar ve bunlar beraberce su tutulmasını sağlayan susuzluk uyarısını ve vazopressin salgısını uyarır. Benzer olarak, fazla miktarda hipotonik sıvı alımı plazma volümünde artışa ve osmolalitede azalmaya yol açar, bunların her ikisi de plazma vazopressininde azalma ve dilüe idrar atılımı ile sonuçlanır. Osmolalite kontrol sistemi yalın ve basittir. Sıvı



ŞEKİL 5-2 Plazma ozmolaritesi (pOsm; mOsm/kg H2O), plazma vazopressini (PAVP; pg/ml), idrar ozmolaritesi (uOsm; mOsm/kg H_2O) ve idrar volümü (L/d) arasındaki normal fizyolojik ilişki. **(A)** Ozmolaritedeki değişiklikler lineer vazopressin değişikliklerini uyarır, normal fizyolojik sınırda ozmolarite 0,5-5 pg/mL vazopressin düzeyine neden olur. **(B)** Fizyolojik sınırlardaki vazopressin idrar ozmolaritesinde lineer değişiklikler oluşturur. Vazopressinin 5-6 pg/mL üzerindeki değerlerinde böbreğin iç medullası tarfından belirlenen idrar ozmolaritesi maksimumdadır. **(C)** Sabit bir ozmolar yük varlığında volümün idrar ozmolaritesi ile ilişkisi logaritmiktir. Verilen ozmolar yükü idrar ozmolaritesinde atmak için gerekli idrar volümü **(B)**. **(C)**'de gösterilmiştir. Calculated from formulas in Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10:25-37) (Copyright 2003, A.G. Robinson, University of California at Los Angeles).

KROMOZOMAL ANORMALLİKLER VE MALFORMASYON SENDROMLARI

Anormal karyotipe sahip bebeklerde malformasyon sendromları mevcut olup zayıf fetal ya da postnatal büyüme gösterebilirler. Birçok sendromda endokrin anormallikler bildirilmemiştir. Bu konunun ileri tartışması için okuyucular bölüm sonundaki referans listesinden faydalanabilirler.

YETİŞKİN HASTALIKLARIN FETAL ORJİNLERİ

Metabolik sendrom, (1) hipertansiyon, (2) bozulmuş glukoz toleransı ve (3) başka bulgular eşliğinde artmı ştrigliseritdüzeyleriile karakterizedir (Bkz. Bölüm 17). İnsulin direnci ana bulgu olup komplikasyonların tümünden veya bazılarından sorumludur. Bazılarına göre ise sadece sendromunbulgularından biridir. Metabolik sendrom fetal büyüme bozukluklarının uzun dönem etkilerindendir. Birçok uluslararası çalışmada düşük doğum ağırlığı ya da bir yaşında düşük kilolu olmak ile erişkin dönemde kronik hastalık arasında ilişki gösterilmiştir. Karşı görüş ise düşük kilolu olmaktan ziyade, büyümenin yakalanmasının, çocuğun geleceğindeki sorunu olduğudur.

İkinci Dünya savaşı sırasında Hollanda'da baş gösteren kıtlık döneminde gebeliğin son 2 timesteri sırasında zafiyet geçiren kadınların bebeklerinde doğum ağırlığında %8-9 oranında azalma görülmüştür. Ancak bu koşullarda doğan çocuklar daha sonra normal ölçülerde bebek dünyaya getirmiştir. Diğer taraftan erken gebelik döneminde zafiyet geçirenancak gebeliğin geç döneminde yeterli beslenmiş anneden doğan bebeklerin doğumda normal ölçüde doğdukları görülmüştür. Ancak erken maternal açlığa rağmen normal ölçüdedoğmuşolanbu kız çocukları daha sonra yaşa göre küçük bebek (normalden 300-500 g daha düşük, yani SGA) dünyaya getirmişlerdir. Diğer toplumlarda SGA öyküsüolan kadınların kendileride SGA bebek sahibi olma eğilimindedir ve bazı çalışmalar gösteriyor ki malnütrisyonlu jenerasyonları normal nütrisyonlu jenerasyonlar takip etmeli ki ileri dönemdeki bebekler normal doğum ağırlığında olsunlar. Kıtlığa bağlı erken gebelikteki yetersiz ortam fetusun metabolismasını hayatta kalmak üzere programlar. Hayatın ilerleyen bolluk dönemlerinde bu hayatta kalma teknikleri maladaptif olur. Fetal hayattaki insulindirenci besinlerin kasta kullanımını sınırlayaraksantral sinir sistemi kullanımına saklar. Bu mekanizma malnutrisyon durumlarında santral sinir sisteminin hasar görmesini engellemeye yarar. Bu durumun kompleksliği tam olarak anlaşılamamakla birlikte in vivo, in vitro ve uzun dönem klinik çalışmaların hedefindedir.

Doğum ağırlığı ve postanatal büyüme hızı (büyümenin yakalanması) -prematüriteden bağımsız olarak; kardiyovasküler mortalite ve metabolik sendrom prevelansı ile ters orantılıdır. Prematüre SGA bir bebek doğumdan sonra normal büyüme eğrisini yakalayamadığında huzursuzluk başlar. Bu bebeklerin büyüme hızını arttırabilmek için cidi çalışmalar başlar. Ancak doğumdan sonra hızlı büyüme daha sonraki yaşamda obesite ve ilişkili hastalıklara neden olabilir. Prematüre veya SGA bebekte metabolik programlanmayı önlemek için gerekli olan optimal beslenmenin ne olduğu bilinmemektedir.

SGA öyküsü olan sağlıklı zayıf çocuklarda, adölesan dönemden önce insülin direnci gösterilmiştir. Bu da, erken metabolik programlanma fikrini desteklemektedir. Günümüzün yetişkinleri olan, Hollanda kıtlığı döneminde Hollanda'da doğan ve doğum ağırlığı ile maternal ağırlığı (sonikitrimesterde malnütrisyonlu anneyesahip bireyler en düşük bireylerde) SGA ağırlığı ile ilişkili insülin rezistansı saptanmıştır. Bu da etiyolojide kötü büyümeyle sonuçlanan fetal yetersiz beslenme ve yetişkin insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi gösterir.

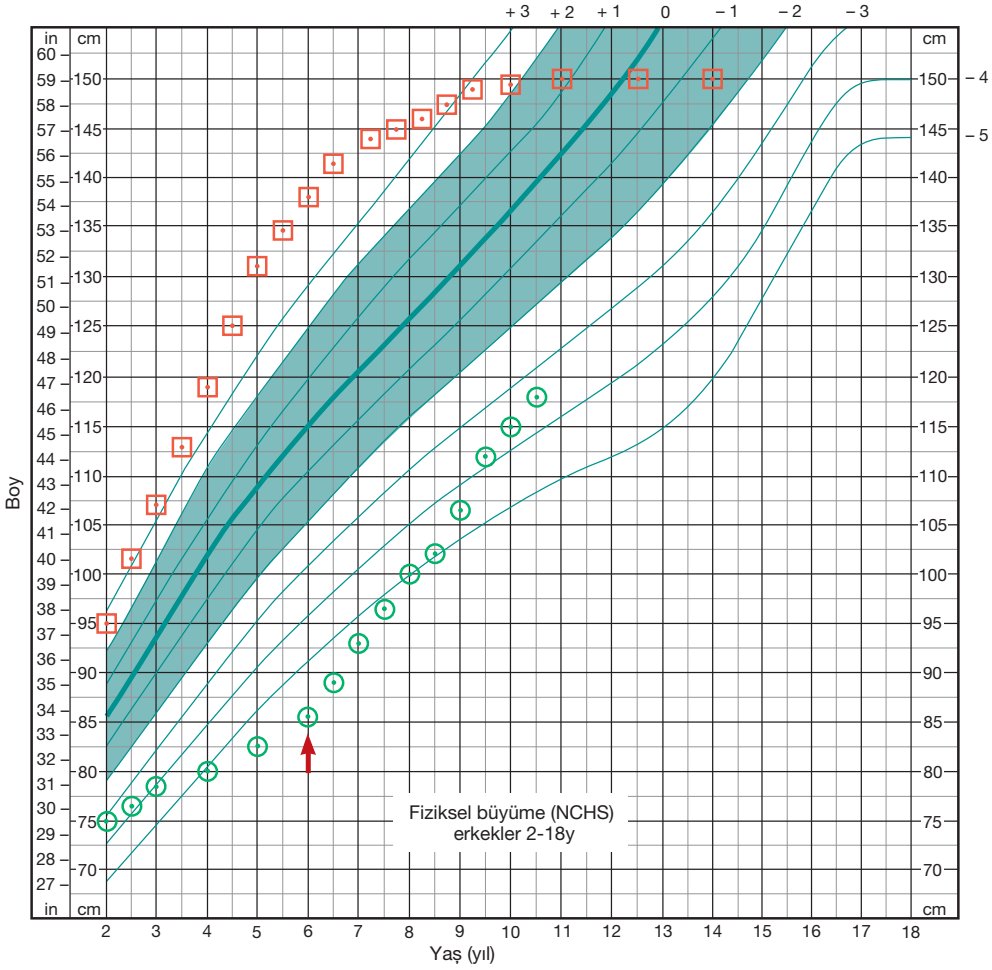
Diğer taraftan diyabetik anneden doğan iri bebekler; 1-5 yaşlar arasında normal kiloda olsalar bile ilerleyen dönemlerde çocukluk obezitesi ve insulin direnci geliştirirler. İkinci Dünya savaşı sırasında anneleri gebeliğin ilk iki trimesterinde (doğum ağırlığının annenin beslenmesinden en az etkilendiği dönem) açlık çeken bebeklerde 18 yaşında obez olma sıklığı 2 kat artarken; anneleri gebeliğin son trimesterinde açlık çekenbebeklerde (doğum ağırlığının negatif olarak annenin beslenmesiyle en fazla etkilendiği dönem) obezite sıklığının %40 azaldığı görülmüştür.

SGA doğan bebeklerin ayrıca pubertal gelişimlerive üreme hormonları değişkenlik gösterir. SGA doğan bireyler daha erken puberteye girmeye eğilimli olurlar ya da puberte normal dönemde oluşsa da pubertenin progresyonu daha hızlı olur veya polikistik over sendromu (PCOS) gelişir. SGA doğan erişkin erkeklerde de aromotaz ve 5-alpha reduktaz enzimleri kadınlarınki kadar yüksektir. Özet olarak prenatal ve erken postnatal büyüme çoçuk ve erişkini birçok yöndenetkiler.

POSTNATAL BÜYÜME

Normal çocuklarda postnatal büyüme karakteristik bir seyir gösterir (Şekil 6-1 ve 6-2). En yüksek büyüme hızı fetusda daha sonra doğumdan hemen sonraki dönemde görülürken çocukluk dönemi ortalarına doğru daha yavaş büyüme oranlarıgörülür (Şekil 6-3 ve 6-4). Çocuklukta iki dönemde kısa süreli büyüme atağı gerçekleşir: Birbuçuk ile üçüncü yaşlar arasında bebeklik-çocukluk büyüme atağı ve çocukluk çağı ortalarında 4-8 yaşlarında görülen büyüme atağıdır. Çocukluk dönemi ortası görülen büyüme atağı bütün çocuklarda gerçekleşmez, erkek çocuklarında daha sıktır ve varlığı herediterdir. Bir plato döneminden sonra pubertal büyüme atağı gerçekleşerek ikinci pik büyüme hızı meydana gelir. Ardından büyüme hızında yavaşlama meydana gelir. Bu durum uzun kemiklerin epifizleri kapanıncaya ve büyüme duruncaya kadar devam eder.

Ayrıca kilo almanın rölatif olarak stabil kaldığı dönemden sonra erken çocukluk döneminde kilo alımının ve bedenkitleindeksinin (BKİ) artması ile *"rebound yağlanma"* görülür. Erken rebound yağlanma ileri çocukluk ve sonrasında obezite gelişimi için riskfaktörüdür.



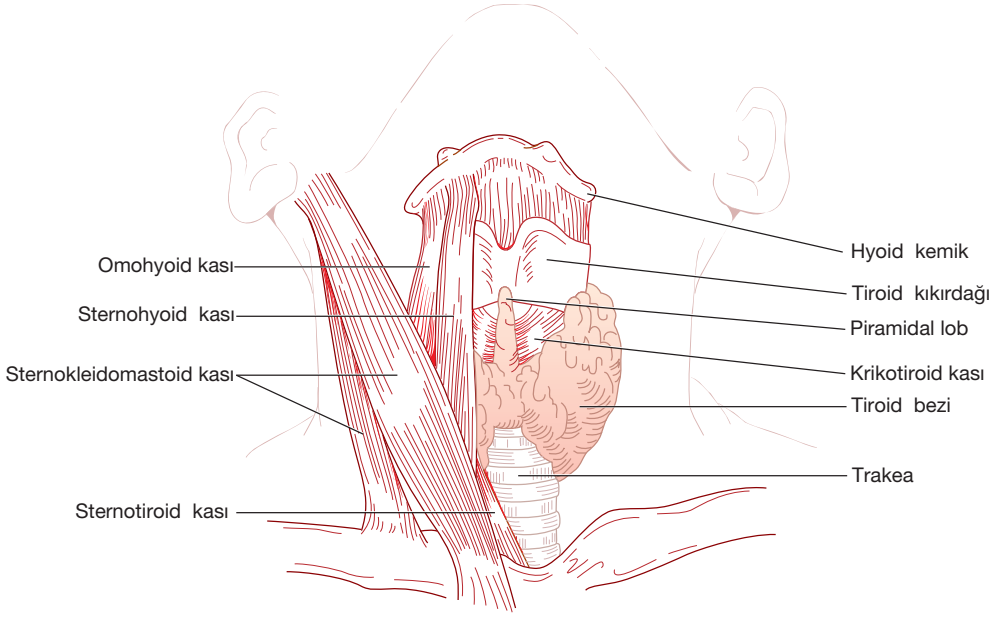
ŞEKİL 6-9 Anormal büyüme eğrilerine örnekler. Kareler çocuğun büyüme paternini gösterir (Şekil 6-11'deki hasta **A.** gibi). Prekoksseksue lgelişme, epifizlerin erken kapanması ve büyümenin durmasu ile ilişkili hızılı büyüme mevcuttur. Daireler bir erkek çocuğun büyüme paternini gösterir (Şekil 6-11'deki hasta **B.** gibi). GH eksikliği mevcuttur ve 6 yaşına kadar progresif olarak zayıf büyüme gösterdi. hGH tedavisiyle (ok) yakalama büyümesi gelişti. Eğriler ortalamadan SS'ları gösterir.

olan çocuklarda doğal GH tedavisinden on yıllar sonra kolon kanseri riskinde hafif artışla ilgili yayınlar mevcuttur ancak rekombinan kaynaklı GH tedavisi alan çocukların uzun dönem takiplerinde böyle bir bilgiye rastanmamıştır.

GH eksikliği artmış BKİ'ne ek olarak LDL kolesterolü arttırarak ve HDL kolesterolü azaltarak advers lipid profiline neden olur; GH ile tedavie dilen GH eksikliği ola nadölesanlar tedaviyi bıraktıktan birkaç yıl sonra bu bulguları geliştirirler. Çocukluk döneminde GH eksikliği olan yetişkinlerde düşük doz GH tedavisi onaylanmıştır ve bu metabolik değişiklikleri düzeltebilir. Dahası GH tedavisi GH eksikliği olan yetişkinlerde kas gücünü ve kemik dansitesini korur. O yüzden büyümesi sonlanmış olan çocukların aileleri, en erken bir ay sonra yapılmış test tekrarında GH eksikliği belirgi nse, GH tedavisindenfayda görebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Boy üzerindeki etkilerini atırabilmek için GH başka maddelerle birleştirilmiştir. Geç tanı alanlar, puberteye girenler ve epifizler kapanmadan GH tedavisine yanıt verecek sınırlı süresio lanlara klinik çalışmalarda GnRH agonistinin verilmesi ileepifizlerin kapanması başarı ile geciktirilmiştir. Etkinliğinde güçlü kanıt olmaması dolayısıyla GnRH agonistlerinin bu kullanımı konsensus konferansında tavsiye edilmemiştir. Klinik çalışmalar devam etmekte olup GnRH analoglarının bu kullanımının efektif ve güvenli olduğu ıspatlanmamıştır. Bazı çalışmalarda GH aromotaz inhibitörleri ile birlikte verilmiştir. Rutin klinik kullanıma girmemesine rağmen kemik yaşı gelişiminin yavaşlayarak artmış büyüme ve boz uzunluğuna yol açıyor gibi gözükmektedir.

FDA tarafından GH kullanım onayı verilen diğer bazı durumlar da vardır. Turner sendromunda yeterince erken başlandığı halde GH tedavisinin boyu ortalama 5.1 cm artıra-



ŞEKİL 7-1 İnsan tiroid bezinin gros anatomisi (önden görünüm).

döşeli orta hat kistlerinin oluşumuna yol açabilir. Tiroglossal kanalın kaudal ucu, tiroidin piramidal lobunu oluşturur; bu lob, yaygın tiroid inflamasyonu ya da uyarısına neden olan durumlarda palpe edilebilir (Şekil 7-1).

Posterior tiroid kapsülü pretrakeal fasiyaya bağlı olduğu için, normalde bez yutkunma ile yükselir ve alçalır; inspeksiyon ve palpasyonuna olanak tanır. Tiroid büyüdüğünde, guatr posterior ve inferiora ilerler, hatta süperior mediastene (substernal guatr) uzanabilir. Tiroid bezinin yukarı doğru büyümesi ise, sternotiroid kasının tiroid kartilajına bağlanma yeri ile sınırlıdır. Tiroid bezinin, bezin arkasında seyreden rekürren laringeal sinirler ve sıklıkla tiroid loblarının üst ve orta kısımlarının arkasında bulunan iki çift paratiroid bezi ile klinik olarak önemli anatomik ilişkileri bulunmaktadır. Tiroid ayrıca trakeayı sarmaktadır ve loblarının posterior sınırları özofagus ile ilişkilidir. Bütün bu yapılar, bezin büyümesi ile bası altında kalabilir, tiroid malignitelerince invazyona uğrayabilir, ya da tiroid cerrahisi sırasında hasar görebilir (Şekil 7-2).

Tiroid bezinin zengin bir kanlanması vardır (Şekil 7-3); hipertiroidizmde[1] artarak duyulabilir hale gelebilir (üfürüm), hatta titreşim şeklinde palpe edilebilir (tril). Mikroskopik olarak tirositler, bezin hormon depolarını temsil eden, iyotlanmış tiroglobulin (TG) kümeleri (kolloid) içeren merkezi bir lümeni çevreleyen küreler (foliküller) oluştururlar (Şekil 7-4).

[1]Bu bölümde, gerçekte bez tarafından aşırı tiroid hormonu üretimine bağlı tiroid hormonu fazlalığı anlamına gelen 'hipertiroidizm' terimi; her türlü tiroid hormonu fazlalığı anlamına gelen 'tirotoksikoz' terimi ile birbirinin yerine kullanılmaktadır.

FİZYOLOJİ

TİROİD HORMONLARININ YAPISI VE SENTEZİ

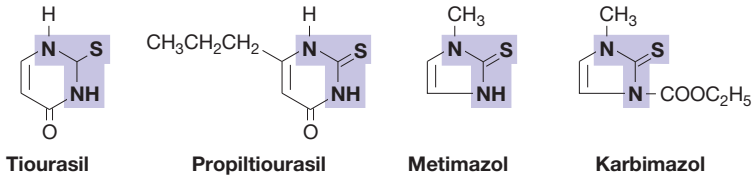
Tiroid hormonları, bir eter bağıyla bağlanmış 2 tirozin grubundan oluşan iyodinize tironinlerdir (Şekil 7-5). Tiroid bezinin folliküler hücreleri, büyük hormonal öncü protein olan TG sentezleme, dolaşımdan gelen iyodürü hücre içinde konsantre etme ve tirositlerin büyüme ve biyosentetik fonksiyonlarını sağlayan tiroid stimüle edici hormon (tirotropin, TSH)'un bağlandığı bir reseptörü eksprese etme yetenekleri için özelleşmişlerdir.

İYOT METABOLİZMASI

İyot[2], tiroid hormonlarının anahtar yapısal bileşenlerindendir. Dolayısıyla, gıdalarla ya da suyla, iyodür veya midede iyodüre dönüştürülen iyodat şeklinde tüketilen esansiyel bir mikrobesindir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), diyetle günlük olarak erişkin için 150 mcg, gebeler ve laktasyondakiler için 200 mcg, çocuklar için 90 mcg iyot alımı önermektedir. İyodürün çoğu böbreklerden atıldığı için, idrar iyot ekskresyonu diyetle alımın mükemmel bir göstergesidir.

İyot, dağlık ve denizden uzak bölgelerde bin yıllar boyunca topraktan süzülmüştür. Dolayısıyla, DSÖ'ye göre, günlük 100 mcg'dan daha az iyot alımı olarak tanımlanan diyette iyot

[2]Bu bölümde, yüksüz element anlamına gelen "iyot" ve negatif yüklü anyon formu olan "iyodür" birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.



ŞEKİL 7-9 Tiroid iyot organifikasyonunun tiokarbamid inhibitörleri.

guatr ve Graves' hastalığı gibi tiroid patolojilerinde belirgin olarak artar. TG ayrıca, papiller ve folliküler tiroid kanseri gibi tiroid epitelinden köken alan birçok malignite tarafından sentezlendiği için, dolaşımda kullanışlı bir tümör belirleyicisidir.

İntratiroidal Deiyodinasyon

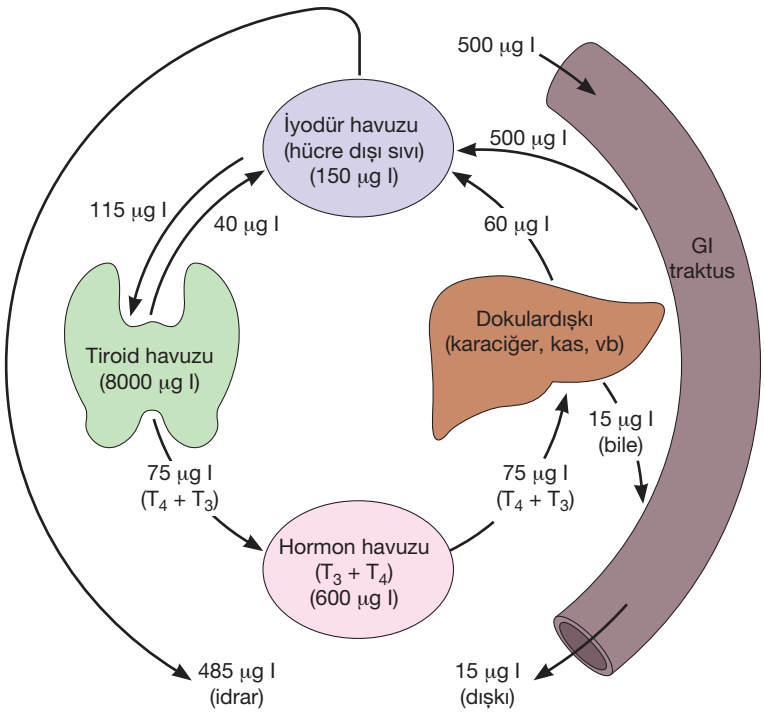
Tiroid hormonu sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT, intratiroidal deiyodinaz tarafından deiyodinize edilir; T_3 ve T_4'e etkisi olmayan, MIT ve DIT üzerinde etkili, mitokondri ve mikrozomlarda bulunan bir NADPH bağımlı flavoproteindir. Serbest kalan iyodun çoğu hormon sentezi için tekrar kullanılır ve normalde sadece çok az bir kısmı tiroid bezi dışına kaçar (Şekil 7-10).

Periferik dokularda T_4'ü T_3'e dönüştüren 5'-deiyodinaz, tiroid bezinde de bulunur. İyot eksikliği ve çeşitli hipertiroid durumlarda, bu enzimin aktivitesi bez tarafından salgılanan T_3 miktarını arttırır, böylece hormon sentezinin metabolik verimi artar.

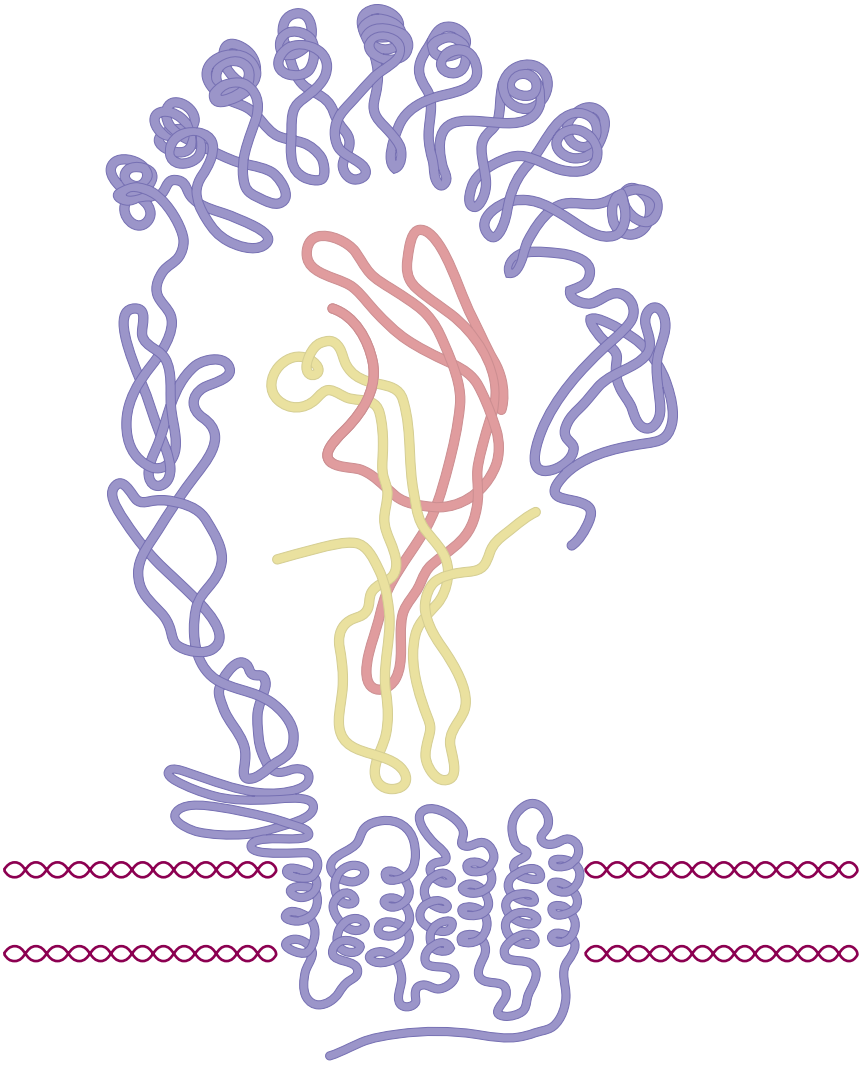
TİROİD HORMONU SENTEZİ VE SALIVERİLMESİNDEKİ BOZUKLUKLAR

Diyetsel İyot Eksikliği ve Kalıtsal Kusurlar

Çok düşük iyotlu diyet ve tiroid hormonu biyosentezi için gerekli proteinleri kodlayan genlerdeki kalıtsal kusurlar (dishormonogenez), yetersiz hormon üretimine neden olabilir. Sınırlı tiroid içi iyot içeriği ya da hormon üretimine cevap olarak, bez TG'deki MIT'in DIT'e oranını ve salgılanan T_4'e göre T_3'ün miktarını arttırır. Hipotalamik pitüiter-tiroid aksı da tiroid hormonu eksikliğine TSH sekresyonunu arttırarak cevap verir. Dolayısıyla, etkilenen bireylerde tipik olarak verimsiz tiroid hormonu üretimini kompanse edebilecek yeterlilikte tiroid bezi büyümesi (guatr) ortaya çıkar; aksi takdirde, hipotiroidizm gelişir. Ciddi olarak etkilenmiş yenidoğanlar ve infantlar, tiroid hormonu eksikliğinin gelişim üzerine, kretinizmle sonuçlanan, geri dönüşümsüz etkilerini yaşayabilirler.



ŞEKİL 7-10 İyot metabolizması. Gösterilen değerler, günde 500 mcg iyot alan sağlıklı bir bireyde bulunabilecek temsili değerlerdir. Gerçek iyot alımı, farklı bireyler arasında oldukça değişkenlik göstermektedir.



ŞEKİL 7-18 TSH-TSHR kompleksinin şematik konfigürasyonu. Şeklin orta kısmı, TSH'nın TSH reseptörü içinde kurdele benzeri yapısını simgelemektedir. Pembe çizgi β alt birimi ve sarı çizgi α alt birimi temsil etmektedir. Ayrıca, Şekil 7-19'a bakınız (Alıntı: Kajava AV, Vassart G, Wodak SJ. Modeling of the three-dimensional structure of proteins with the typical leucine-rich repeats. *Structure*. 1995 Sep 15;3(9):867-877).

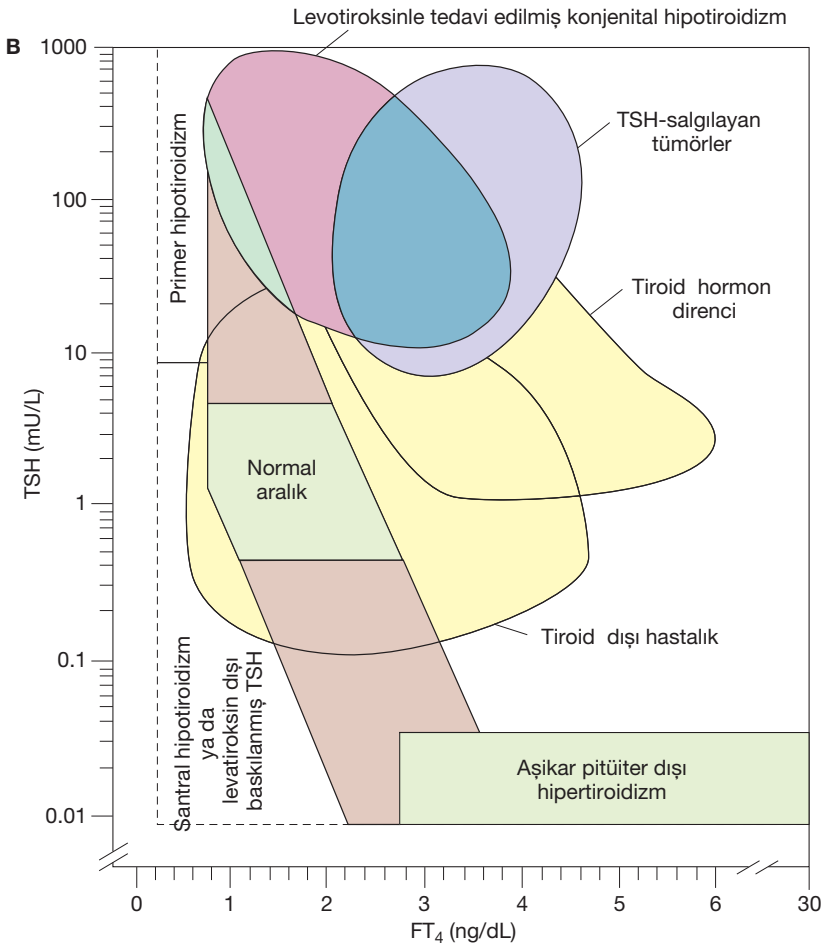
cAMP üretiminin uyarılması, iyot transportunun artışına aracılık eder ve fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP_2) hidrolizi ve hücre içi Ca^{2+} artışı, TG'e iyot bağlanmasını uyarır. Tirosit iyot içeriği üzerine TSH etkisi bifaziktir: ilkin, TG'nin hızlı hidrolizinde artış ile hormonun salıverilmesi ile iyodun bez dışına sızması sonucu iyot içeriği azalır (iyot efflux). Ardından, birkaç saat sonra, iyot uptake artar. Tirositteki iyot uptake ve TG sekresyonunun TSH-aracılı uyarılması, iyi diferansiye tiroid kanserli hastalara radyoiyot tedavisi ve monitorizasyonunda kullanılan rekombinan TSH verilmesi sonrası da gözlenir.

D. TSH'nın diğer etkileri Diğer etkiler TG ve TPO için mRNA transkripsiyonunun arttırılması; iyodun MIT, DIT, T_3 ve T_4'e katılımının arttırılması; lizozomal aktivitenin arttırılması ile birlikte bezden T_4 ve T_3 sekresyonunun artışını kapsar. Ayrıca, tiroid içi iyodun korunmasına yardımcı olan, tip 1 5'-deiyodinaz aktivitesinin arttırılması da bulunmaktadır.

TSH'nın tiroid bezinde, glukoz alımının, oksijen tüketiminin ve glukoz oksidasyonunun uyarılması gibi ek etkileri vardır. Bu etkiler, Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (FDG PET) tarama ile tiroid kanseri metastazlarının saptanmasını kolaylaştırır. Fosfolipid döngüsü ve pürin ve pirimidin öncülerinin sentezinin uyarılması hızlanmıştır ve DNA ile RNA sentezi artmıştır.

Serum TSH

İntakt TSH ve izole α alt birimi, dolaşımda bulunmaktadır ve normalde, sırasıyla 0,5-4,0 mU/L ve 0,5-2 μg/L konsantras-



ŞEKİL 7-24 (*Devamı*)

gösterilmektedir. TSH kitleri, tirotoksikozun tanısında kullanılmak için duyarlı olmalıdır (düşük TSH düzeylerini, çok düşük ve tesbit edilemeyen düzeylerden ayırt edebilmeli). Bir "Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi" kılavuzu, TSH kitlerinin duyarlılığı, ya da saptamanın alt sınırının 0,02 mU/L'den daha düşük olması gerektiğini belirtmektedir. TSH kitlerini, *üçüncü jenerasyon* ya da *ultrasensitif* gibi pazarlama terimleri yerine, bu kantitatif kriterle değerlendirmek ve karşılaştırmak daha iyi olacaktır.

Serum örneklerinde TSH (T_4 ve T_3) ölçümü için kullanılan, genel olarak, iki çeşit "immunoassay" vardır: immünometrik kitler (IMA) ve "radioimmunoassay" (RIA). IMA'da, ya da "sandviç kitinde", TSH molekülü üzerindeki bir epitopa karşı yönlendirilmiş bir antikor-sıklıkla bir sıçan monoklonal antikoru bir solid matrikse sabitlenir ve başka bir TSH epitopuna bağlanan ikinci bir monoklonal TSH antikoru, saptanabilir bir işaretleyici ile işaretlenir; bu bir radyoizotop, kolorimetrik olarak kantifiye edilebilen bir enzim, ya da bir floresan veya kemiluminesan etiket olabilir. Bu tip IMA'larda, solid fazı ve işaretli antikorları birleştiren TSH konsantrasyonu, bağlı olmayan ikinci antikor ayrıldığında, işaretleyicinin yaydığı sinyalle orantılıdır. Aksine, konvansiyonel RIA'larda, radyoaktif bir molekülün bağlandığı az miktardaki TSH tracer, birinci antikora bağlanmak için yarışır (örneğin, insan TSH'sına karşı tavşan poliklonal antikoru). Örnekteki ve tracer'daki antikor bağlı TSH, birkaç teknikten biri kullanılarak süpernatandaki serbest tracer'dan ayrılır: birinciye karşı yöneltilmiş ikinci bir antikor (örneğin, tavşan immünglobulinine karşı keçi antikoru), polietilen glikol, ya da stafilokokal protein A. RIA'larda, örnekteki TSH konsantrasyonu, tracer aktivitesi ile ters orantılıdır. Genel olarak, TSH IMA'ları, RIA'lardan daha duyarlıdır ve daha yaygın kullanılırlar.

Serum TSH kitinin, hipotiroidizm klinik şüphesinin yüksek olduğu ve diğer belli özel durumlarda tek başına tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı için kullanıldığında, nadir ama önemli kısıtlamaları vardır (Tablo 7-4). Birincisi, santral hipotiroidizm gözden kaçabilir. Örneğin, pitüiter tümöre bağlı hipotiroidizmli hastalarda, serum TSH'sı tipik olarak belirgin yükselmemiştir, bundan ziyade düşüktür ya da uygunsuz olarak normaldir ya da hafif artmıştır. Dolayısıyla, serum serbest T4 ile TSH'nın birlikte ölçümleri, bu tanıyı doğrulamak ya da dışlamak için gerekli olacaktır. Santral hipotiroidizm, bir TRH enjeksiyonuna serum TSH cevabını değerlendirerek de doğrulanabilir. Bu testte, 200 mcg TRH intravenöz olarak verilmesinden önce ve 30 ve 60 dakika sonra TSH için serum örnekleri alınır. Serum TSH konsantrasyonunda anlamlı bir yükselme olmaması (örneğin, >7 mU/L bir değerde pik yapmaması), pitüiter ya da hipotalamik hastalığı ya da egzojen tiroid hormonu tarafından baskılanmayı gösterir. Orta derecede ve gecikmiş bir yükselme hipotalamik hastalığı olanlarda

ŞEKİL 7-28 Tiroid bezinin muayenesi. ***A.*** Boyun bölgesi özellikle hasta yutkunurken gözlemlenir. **B.** Önden hasta muayenesinde, bir başparmakla bez hafif sabitlenirken diğer başparmakla diğer lob muayene edilir. **C.** Arkadan hasta muayenesinde, üç parmak kullanılarak aynı teknik uygulanır. **D.** Her bir lobun veya tiroid nodüllerinin boyutu cilt yüzeyine konturları çizilerek ölçülebilir.

HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm tiroid hormonları eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir durumdur, yaygın organa özgü etkilerle sonuçlanır. İnfantlarda ve çocuklarda hipotiroidizm büyüme ve gelişmenin belirgin yavaşlamasına yol açar. İnfant döneminde olduğu zaman zekâ geriliği, sonraki çocukluk döneminde boy kısalığını da içeren, ciddi kalıcı sonuçlara sebebiyet verir. Hipotiroidizmin yetişkin dönemde başlaması, kalorigenez ve oksijen tüketiminde azalma, kardiak, pulmoner, renal, gastrointestinal, ve nörolojik fonksiyonlarda bozulma, ve özellikle ciltte ve kasta intrasellüler boşluklarda glikozaminoglikanların depolanmasına, en ileri ciddi formunda **miksödem** klinik tablosuna yol açar. Yetişkin dönemde, hipotiroidizme ait semptom ve bulgular (ileride detaylı tanımlanmıştır) tedavi ile düzelebilir.

Etyoloji ve İnsidans (Tablo 7-6)

Hipotiroidizm şu şekilde sınıflandırılabilir: (1) *primer* en sık nedendir, (2) *sekonder* pituiter TSH eksikliğine bağlı, (3) *tersiyer* hipotalamik TRH eksikliğine bağlı, veya (4) *periferik tiroid hormonu direnci*.

Hipotiroidizmin çeşitli nedenlerine ait insidans, diyette iyot ve guatrojen alımı, popülasyonun genetik özellikleri, po-

TABLO 7–6 Hipotiroidizm etyolojisi.

Primer:
1. Hashimoto tiroiditi
   a. Guatr ile birlikte
   b. "İdyopatik" tiroid atrofisi, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığını takiben, muhtemelen otoimmün tiroid hastalığının son evresi.
   c. TSH-R bloke edici antikorların plasental geçişine bağlı neonatal hipotiroidizm
2. Graves hastalığının radyoaktif iyot ile tedavisi
3. Graves hastalığı, nodüler guatr veya tiroid kanseri için subtotal tiroidektomi
4. Aşırı iyot alımı (kelp, radyokontrast boyalar).
5. Subakut tiroidit (genellikle geçici)
6. İyot eksikliği (Kuzey Amerika'da nadirdir)
7. Tiroid hormon sentezinin doğuştan bozuklukları
8. İlaçlar
   a. Lityum
   b. İnterferon-alfa
   c. Amiodaron

Sekonder: Pitüiter adenom, pitüiter ablatif tedavi veya pitüiter destrüksiyona bağlı hipopitüitarizm

Tersiyer: Hipotalamik disfonksiyon (nadir)

Tiroid hormonlarının etkilerine periferik rezistans

ŞEKİL 7-41 Kollar başın üzerine kaldırıldığında, tiroidin sternal çentik içerisine doğru sıkışması sonucu juguler venöz akımın obstrüksiyonuna bağlı olarak Pemberton işareti (fasiyal pletora) ortaya çıkar. Hastadaki büyük guatrın MR görüntüsü izlenmektedir (Basaria S, Salvatori R'den izinle çoğaltılmıştır: Pemberton's sign. *N Engl J Med* 2004;350:1338).

Tedavi

Neoplazm dışında, nontoksik guatrın mevcut yönetimi, spesifik bir tedavi gerektirmeksizin sadece gözlemden ibarettir. Nontoksik guatrlar çok yavaş büyürler ve genellikle bası semptomlarına veya tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açmazlar. Tiroid hormon supresyon tedavisi nadiren guatr boyutunda klinik olarak anlamlı azalma sağlar. Ayrıca, T_4 tedavisi ile küçülme göstermeyecek uzun süreli guatrlarda, otonom fonksiyon gören nodüller de dahil olmak üzere, nekroz, hemoraji ve nedbeleşme alanları görülebilir. Serum TSH düzeylerini baskılayacak T4 dozları hastaya zarar verebilir, atrial fibrilasyon ve osteoporoz riski taşıyan yaşlı hastalar özellikle risk altındadır. Ayrıca birçok nontoksik guatr, içlerinde otonom fonksiyon gösteren, TSH'ya bağımlı olmayan alanlar içerebilir, bu nedenle küçülmezler ve iyatrojenik hipertiroidizme katkıda bulunabilirler.

Cerrahi, büyümesi devam edem guatrlar ya da bası semptomları olan hastalarda endikedir. Substernal uzanım gösteren guatr tek başına cerrahi bir endikasyon değildir. Trakea deviasyonlu ve substernal uzanımlı büyük bir multinodüler guatr, Şekil 7-42'de gösterilmektedir. Multinodüler guatrlar nadiren malign olmasına rağmen, kitlenin boyutuna bağlı olarak ortaya çıkan bası bulguları nedeni ile subtotal tiroidektomi gerekebilir.

TABLO 7-16 Tiroid kanserinin tümör (T), lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) sınıflandırması ve evrelemesi.

Primer tümörün tanımı (T)

Papiller, Folliküler ve Hurthle Hücreli Tiroid Kanseri

T Kategorisi	T kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tiroide sınırlı olarak, tümör en büyük boyutu ≤ 2 cm
T1a	Tiroide sınırlı olarak, tümör en büyük boyutu ≤ 1 cm
T1b	Tiroide sınırlı olarak, tümör en büyük boyutu >1 cm, ancak ≤ 2 cm
T2	Tiroide sınırlı olarak, tümör en büyük boyutu > 2 cm, ancak ≤ 4 cm
T3	Tiroide sınırlı olarak, tümör en büyük boyutu >4 cm, ya da sadece strap kasları invaze eden gros ekstratiroidal yayılım
T3a	Tiroide sınırlı olarak, tümör en büyük boyutu >4 cm
T3b	Herhangi bir boyuttaki tümörün, sadece strap kasları (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid, ya da omohyoid kasları) invaze eden gros ekstratiroidal yayılımı
T4	Gros ekstratiroidal yayılımı kapsar
T4a	Herhangi bir boyuttaki tümörün, subkütan yumuşak dokuları, larinks, trakea, özofagus, ya da rekürren laringeal siniri invaze eden gros ekstratiroidal yayılımı
T4b	Herhangi bir boyuttaki tümörün, prevertebral fasyayı invaze eden ya da karotis arteri ya da mediastinal damarları saran gros ekstratiroidal yayılımı

Not: Tüm kategoriler, alt gruplara ayrılabilir: (s) soliter tümör ve (m) multifokal tümör (sınıflandırmayı en büyük tümör belirler).

Uzak Metastazın Tanımı (M)

M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz varlığı

Bölgesel Lenf Nodunun Tanımı (N)

N Kategorisi	N kriterleri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı kanıtı yok
N0a	Bir ya da daha fazla sitolojik ya da histolojik olarak doğrulanmış benign lenf nodları
N0b	Bölgesel lenf nodu metastazının radyolojik ya da klinik kanıtı yok
N1	Bölgesel lenf nodlarına metastaz varlığı
N1a	Düzey VI ya da VII (pretrakeal, paratrakeal, ya da prelaringeal/Delphian, ya da üst mediastinal) enf nodlarına metastaz. Bu, tek taraflı ya da çift taraflı olabilir.
N1b	Tek taraflı, çift taraflı ya da karşı taraf lateral boyun lenf nodlarına (düzey I, II, III, IV, ya da V) ya da retrofaringeal lenf nodlarına metastaz

AJCC Prognostik Evre Grupları

Diferansiye

Tanı sırasında...	T	N	M	Bu durumda Evre Grubu
<55 yaş	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	I
<55 yaş	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	II
≥55 yaş	T1	N0/NX	M0	I
≥55 yaş	T1	N1	M0	II
≥55 yaş	T2	N0/NX	M0	I
≥55 yaş	T2	N1	M0	II
≥55 yaş	T3a/T3b	Herhangi bir N	M0	II
≥55 yaş	T4a	Herhangi bir N	M0	III
≥55 yaş	T4b	Herhangi bir N	M0	IVA
≥55 yaş	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVB

Amin MB, Edge SB, Greene FL, ve ark.dan izinle kopyalanmıştır. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.

İİAB yapılarak kanser varlığı doğrulanmalı ya da dışlanmalıdır. Hastanın serum TSH seviyesi kontrol edilerek yeterince baskılandığından emin olunmalıdır. Serum TG düzeyi, ölçülemeyecek düzeyde olduğundan emin olmak için periyodik olarak değerlendirilmelidir. TSH suprese iken serum TG değerlerinin ölçülebilir düzeylere yükselmesi tümör rekürensini düşündürür ve boyun ultrasonu, BT ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri ile görüntüleme gereklidir. PET görüntüleme özellikle TG düzeyleri çok yüksek (>20 ng/mL), ve konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin sonuç vermediği hastalarda rezidüel hastalığı lokalize etmede yararlı olabilir.

Hastaların %20'sinde bulunan TG otoantikorları, ticari laboratuar ve hastanelerin çoğunda kullanılan radyoimmünometrik kitlerde, doğru TG ölçümü ile interferans göstererek, yanlış düşük değerlere neden olmaktadır. TG otoantikorlu hastalar belirli aralıklarla tiroid ultrasonu veya BT tarama gibi periyodik görüntüleme çalışmaları ile izlenmelidir.

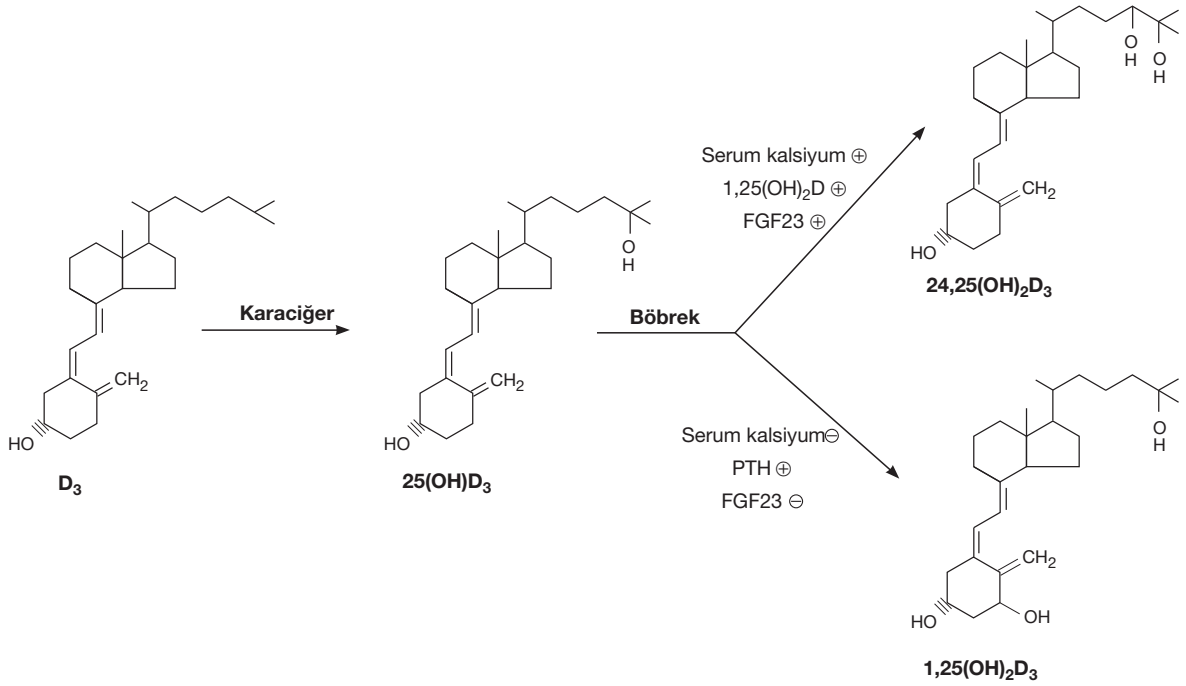
Yükselen TG düzeyleri ile birlikte I^{131} taraması negatif olan hasta yaygın rastlanan ve zor bir problemdir. Özellikle servikal sonografi ile seri anatomik görüntüleme, rezidüel servikal hastalığın yerini bazen tanımlayabilir. Ampirik olarak yüksek doz I^{131} uygulamasının anlamlı yararı gösterilmemiş-

D metaboliterinin serbest ve tahmin biyolojik aktif konsantrasyonlarının çok düşük düzeyde kalmasını sağlar—sırasıyla total 25(OH)D ve 1,25$(OH)_2$D için yaklaşık %0.03 ve %0.4. Karaciğer hastalığında D vitamini metabolitlerinin toplam seviyesi, DBP ve albumin seviyelerinde azalmayla orantılı olarak düşer, fakat D vitamini metabolitlerinin serbest konsantrasyonları çoğu hastada normal kalır. Karaciğer hastalığı olan bir hasta değerlendirilirken o hastada gerçekten D vitamini yetmezliği olup olmadığına karar verirkene bu durum göz önüne alınmalıdır. Diğer taraftan gebelik, DBP seviyelerini yükselterek, metabolitlerin DBP'ye bağlanmalarını değiştirerek ve 1,25$(OH)_2$D üretimini yükselterek hem serbest hem de toplam konsantrasyonlarını arttırır. DBP'nin D vitamini metabolitlerinin bağlanması aynı tarafta oluyor gibi görünmektedir,bu bölgenin bir metabolitle saturasyonu diğer metabolitleri ayırabilir. Bu durum D vitamini toksisitesinde önemli bir durumdur çünkü yüksek düzeydeki 25(OH) D, sıklıla normal düzeydeki 1,25$(OH)_2$D'yi ayırarak artmış serbest ve biyolojik aktif 1,25$(OH)_2$D seviyesine neden olur. Bu fenomen normal total 1,25$(OH)_2$D seviyesi olan hastalarda bile vitamin D intoksikasyonundaki hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi kısmen açıklar.

Günümüzde, DBP'nin tek görevinin dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin bir rezervi olarak olmak ya da DBP'nin D vitamini metabolitlerini hedef hücrelerine taşımaya katkısı olup olmadığı net değildir. Bununla birlikte böbrek ve paratiroid bez gibi bazı dokularda DBP-bağlı metabolitlerin hücre içine transportunu sağlayan megalin ve kübilin eksprese edilir. Hücre içinde, vitamin D metabolitlerini bağlayan ve ileri metabolizmalarını kolaylaştırıyor gibi görünen, Isı şok proteinleriyle ilişkili farklı bir protein seti bulunmuştur. Bu proteinler daha sonra tartışılacak olan DBP ve kalsitriol nükleer hormon reseptörlerinden farklıdır.

Metabolizma

D vitaminin 25(OH)D'ye dönüştürülmesi esas olarak karaciğerde gerçekleşir (Şekil 8-9). Hem mitokondriler hem de mikrozomlar 25(OH)D sentezleme yeteneğine sahiptir ama bu sentezi farklı kinetik mekanizmalar ve enzimlerle gerçekleştirirler. Mitokondriyal enzim bir sitokrom P450 karma-fonksiyonlu oksidaz olup 5β kolestan-3α, 7α, 12α-triol-27 (26)-hidroksilaz (CYP27A1) olarak tanımlanmıştır; ayrıca cDNA'sı da izole edilmiştir. Bazı mikrozomal p450 enzimlerinin, D_2 ya da D_3 ve bunların 1-hidroksile metabolitlerine karşı değişen afinitede 25-hidroksilaz aktivitesine sahip oldukları gösterilmiştir. En fazla üzerinde çalışılan mikrozomal 25-hidroksilaz CYP2R1'dir. Mitokondriyal enzimde olduğu gibi, bunlar da D vitaminine spesifik değildir. 25(OH)



ŞEKİL 8-9 Vitamin D'nin metabolizması. Karaciğer vitamin D'i 25(OH)D'e çevirir. Böbrek 25(OH)D'i 1,25$(OH)_2$D ve 24, 25$(OH)_2$D'e çevirir. Metabolizma kontrolü esas olarak düşük serum fosfat, düşük serum kalsiyum, ve yüksek paratiroid hormon (PTH) düzeyleri ile 1,25$(OH)_2$D'nin üretiminin desteklendiği fakat, FGF23, yüksek serum kalsiyum ve fosfat ve 1,25$(OH)_2$D ile 1,25$(OH)_2$D üretiminin inhibe edilirken 24,25$(OH)_2$D üretiminin arttırıldığı böbrek düzeyinde yapılır. Artı (+) ve eksi (-) işaretler sırasıyla uyarıcı ve baskılayıcı enzimatik reaksiyonları etki ettiği metabolik basamakları işaret eder.

temel olarak aktif hale getiren mutasyonlar, yüksek kemik kütlesi ile ilişkilidir ve LRP5'te otozomal resesif inaktive edici mutasyonlar osteoporoz-psödoglioma sendromunda nedensel bir rol oynar. Bu mutasyonlar hızlanmış kemik kaybı ve kırıkların yanı sıra körlüğe yol açar. Bu iki kemik kütlesi bozukluğu, osteoblast aracılı kemik yapımında Wnt, LRP5 ve kıvrık proteinin esansiyel moleküller olduklarını kanıtlamıştır.

Tepe kemik kütlesinin kazanılmasına katkıda bulunan diğer faktörler, dolaşımdaki gonadal steroidler, fiziksel aktivite ve besin alımını içerir. Ergenlerde, kalsiyum tutulumu 1300 mg/gün kalsiyum alımında maksimumdur; bu 9 ila 18 yaşındaki bireyler için güncel önerilen alımdır. Ergenlik iskelet için kritik bir zamandır; ergenlik sırasında kazanılan kemik yetişkin kemik kütlesinin son halinin yaklaşık %60'ını oluşturur. Anahtar besinler, fiziksel aktivite ve üreme hormonlarına yeterli maruz kalındığı varsayıldığında, ergen büyümesi genetik mirasın izin verdiği maksimum kemik kütlesinin kazanılmasını destekler. Östradiol ergen büyümesi ve kemik kazanımının başlatılmasında belirleyici bir rol oynar. Östradiol reseptöründe ya da androjeni östrojene çeviren enzim olan aromatazda mutasyon taşıyan genç erkeklere ilişkin nadir örnekler bildirilmiştir. Bu erkekler dolaşımda normal veya artmış testosteron konsantrasyonlarına sahip olsa da, östradiol ya eksiktir ya da tamamen etkisizdir. Tüm durumlarda, BMD'de şiddetli eksiklikler gözlenir ve bu hastalar ergenlik zamanında lineer büyümede beklenen hızlanmayı yaşamamıştır. Aromataz eksikliği olan hastalarda, östrojen tedavisinin başlatılmasından kısa bir süre sonra kemikte önemli kazanımlar gözlenmiştir.

Ergen kemik kazanımı, diyet, fiziksel aktivite veya üreme fonksiyonundaki yetersizlikler karşısında duraklar ve daha düşük bir tepe kemik kütlesi ve gelecek kayıpları telafi etmek üzere daha az rezervle sonuçlanır. Kuzey Amerikalı gençler için alışılagelmiş fiziksel aktivite ve kalsiyum alımındaki son eğilimler, bu açıdan cesaret verici değildir. Sıklıkla azalmış tepe kemik kütlesi kazanımı ile ilişkilendirilen temsili durumlar Tablo 8-11'de listelenmiştir.

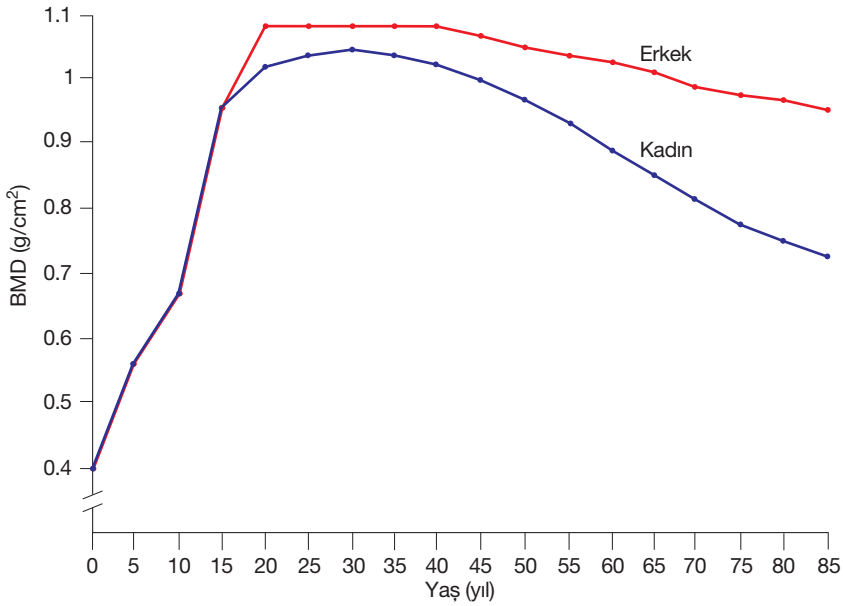
TABLO 8-11 Azalmış pik kemik kütlesi ile ilişkili bozukluklara örnekler.

Anoreksiya nevroza
Ankilozan spondilit
Çocuklukta hareketsizlik (terapötik yatak istirahati)
Kistik fibrozis
Geçikmiş ergenlik
Egzersizle ilişkili amenore
Galaktozemi
İntestinal veya renal hastalık
Marfan sendromu
Osteogenez imperfekta

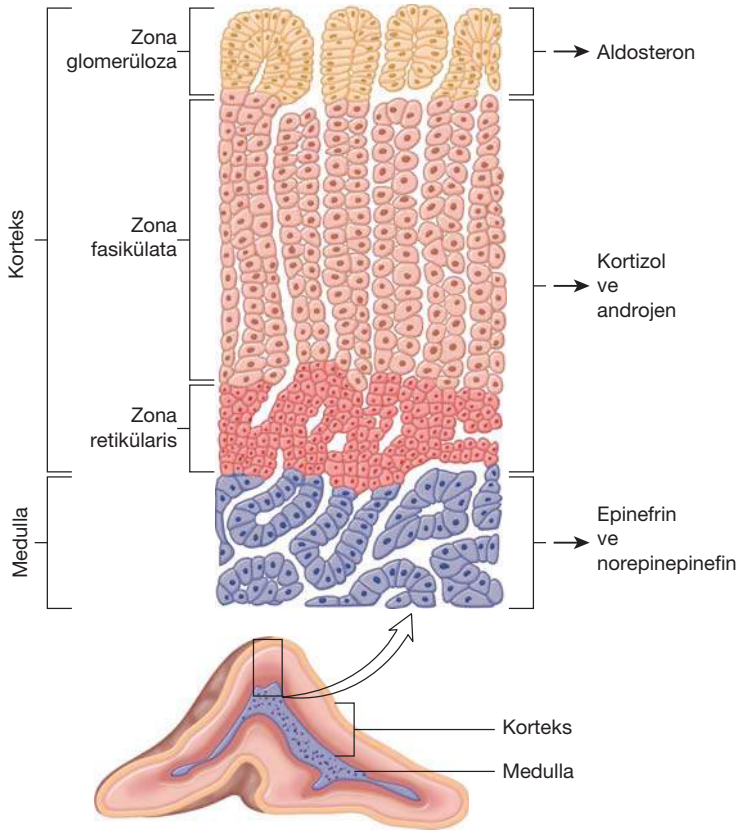
Tepe kemik kütlesine erişildiğinde, kemik kütlesi otuzlu veya kırklı yaşlara kadar nispeten sabit kalır (Şekil 8-26). Başarılı kemik korunması, kemik kazanımını etkileyenlerle aynı faktörlere sürekli dikkat edilmesini gerektirir: diyet, fiziksel aktivite ve seks hormonu durumu. Kemiğin korunması tüm alanlarda yeterlilik gerektirir ve bir alanda eksiklik diğerleri tarafından telafi edilmez. Örneğin, amenoreik atletler, sık ve yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite ve kalsiyum takviyesine rağmen kemik kaybeder. Başarılı kemik korunması aynı zamanda sigara, aşırı alkol ve hareketsizlik gibi bilinen toksik maruziyetlerin yanı sıra sistemik hastalık ve birçok ilaçla da riske girer.

Östrojen Eksikliği İle İlişkili Kemik Kaybı

Östrojen deprivasyonu, özellikle osteoklast öncüllerinin proliferasyonunu uyaran IL-6 olmak üzere sitokinlerin üretimine ve aktivitesine sınırlama getirerek kemiğin remodelingini



ŞEKİL 8-26 5 ila 85 yaşındaki beyaz erkek (üst eğri) ve kadınlarda (alt eğri) DXA ile ortalama kemik minerali yoğunluğu (The data are from Southard RN, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. Radiology. 1991;179:735; and from Kelly TL. Bone mineral reference databases for American men and women. *J Bone Miner Res*. 1990;5(suppl 2):702.)



ŞEKİL 9-2 Adrenal korteks ve medulla bölgeleri. Korteksin her bir bölgesi (reticularis, fasciculata ve glomerulosa) farklı embriyolojik kökenlerden türetilir ve hücrelerinin farklı hormonal üretken yetenekleri vardır (Widmaier EP, Raff HR, Strang KT'den izin alarak yeniden üretildi. *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2008.)

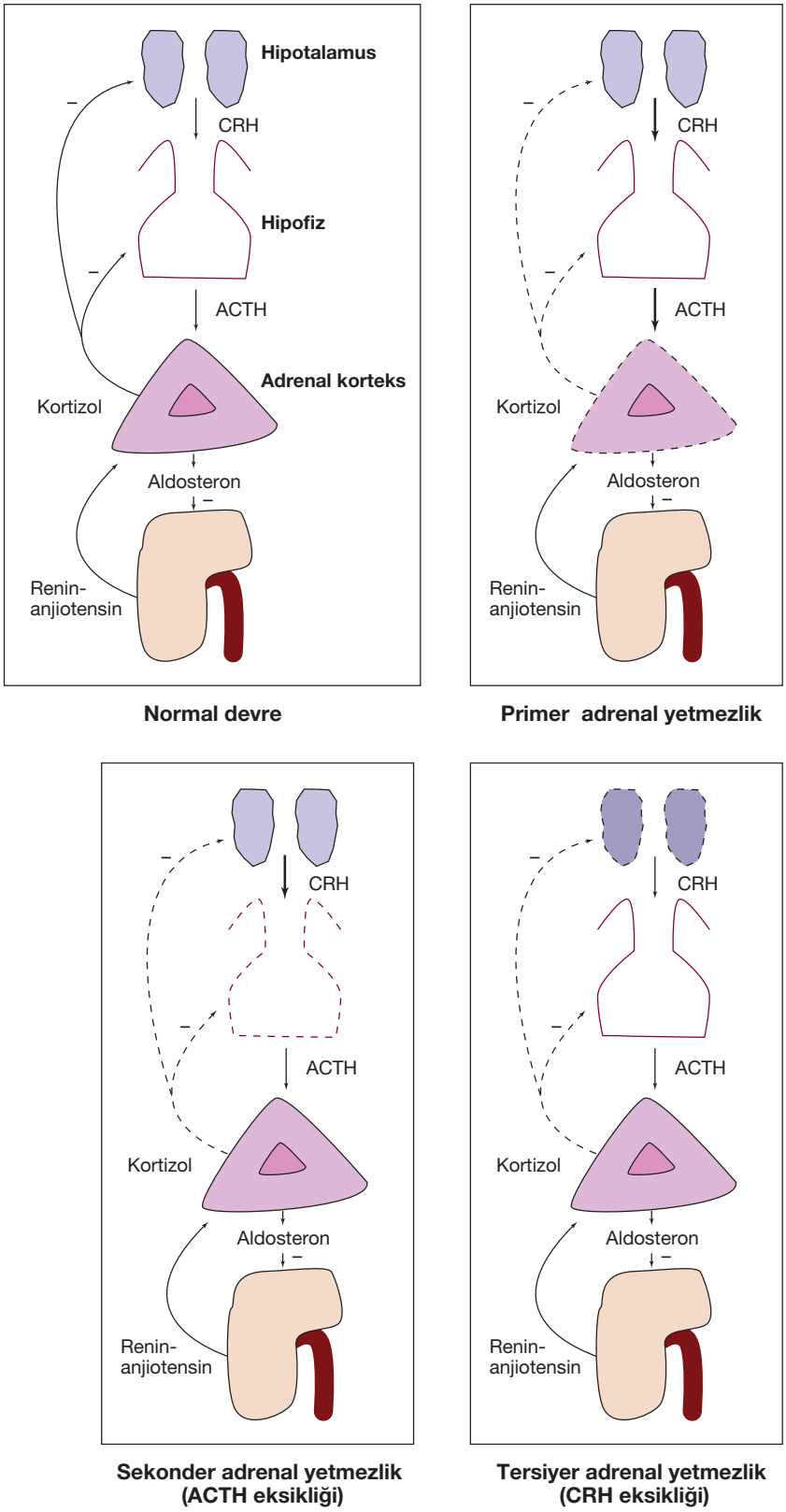
Zona fasikülatanın hücreleri daha büyüktür ve daha fazla lipid içerirler ve böylece "clear hücreler" adını alırlar. Bu hücreler dar zona retikülaristen ya zona glomerülozaya ya da kapsüle kolumnar şekilde uzanırlar. İçteki zona retikülaris medullayı çevreler ve bu tabaka da kortizol ve androjen üretir. Bu dar zonun kompakt hücreleri lipid içeriğinden belirgin olarak yoksundur ancak lipofuksin granülleri içerirler. Zona fasikülata ve retikülaris ACTH tarafından regüle edilir; bu hormonun fazlalığı ya da eksikliği yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirir. Yani ACTH eksikliğinde her 2 zonda atrofiye uğrar, ACTH fazlalığında ise hiperplazi ya da hipertrofi olur. Ek olarak, ACTH'nın kronik stimülasyonu 2 zonun birleşim yerinde zona fasikülatanın clear hücrelerinden aşamalı olarak lipid eksilmesine yol açmaktadır. Bu hücreler kompakt retikülaris hücrelerine tipik görünümünü kazanmaktadır. Kronik fazla stimülasyon ile kompakt retikülaris hücreleri dışarıya doğru genişler ve dış kapsüle ulaşabilir. Zona fasikülata hücrelerinin ACTH uyarısına akut olarak artmış kortizol üretimi ile yanıt verebilirken, uzamış ACTH uyarısıyla retikülaris hücrelerinin bazal glukokortikoid salınımını devam ettirdikleri öne sürülmüştür.

KORTİZOL VE ADRENAL ANDROJENLERİN BİYOSENTEZİ

Steroidogenez

Adrenal korteks tarafından sentezlenen önemli hormonlar kortizol, androjenler ve aldosterondur. Steroid molekülündeki karbon atomları Şekil 9-3'de gösterildiği gibi numaralandırılmıştır. Majör biyosentetik yolaklar ve hormonal ara maddeler Şekil 9-4'te gösterilmiştir.

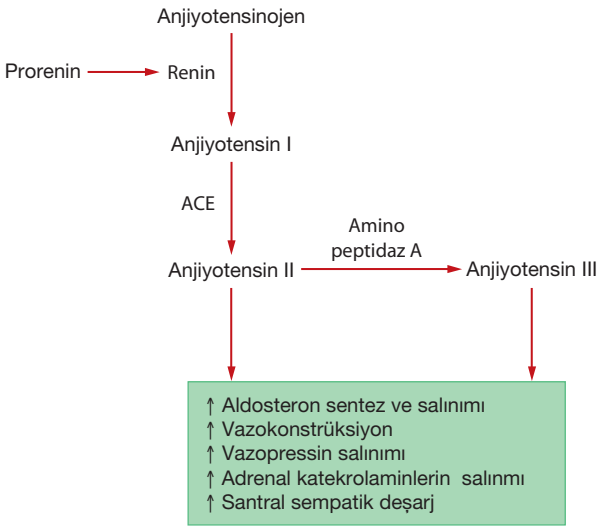
Adrenal steroidojenik sentez şeması steroidojenik enzimlerin analizi ile açıklanmıştır. Bu enzimlerin çoğu sitokrom P450 oksijenaz ailesine aittir (günümüz ve tarihsel isimlendirme için Tablo 9-1'e bakınız). Mitokondride, 15. kromozomda yer alan CYP11Ageni kolesterol yan zincirinin ayrılmasından sorumlu olan P450scc'yi kodlar. CYP11B18. kromozomda yer alan CYP11B1geni bir diğer mitokondriyal enzim olan ve zona retikülaris ve zona fasikülatada 11β hidroksilasyona aracılık eden P450c11'i kodlar. Bu reaksiyon 11-deoksikortizolü kortizole ve 11-deoksikortikosteronu (DOK) kortikosterona dönüştürür. Zona glomerülozada aldosteron sentaz olarak da bilinen P450 aldo enzimini kodlayan CYP11B2 geni de 8.



ŞEKİL 9-8 Adrenal yetmezliğin farklı nedenlerinde hipotalamik-hipofizer aks. Bu paneller normal durumdaki (sol üst), primer adrenal yetmezlikde (sağ üst), sekonder adrenal yetmezlik-ACTH eksikliği (sol alt) ve tersiyer adrenal yetmezlik-CRH eksikliği (sağ alt) göstermektedir. Renin-anjiotensin sistem de gösterilmiştir. Normal salgı ve hormon düzeylerine karşılık, azalmış hormonal salgı noktalı çizgiyle ve artmış salgı koyu kesintisiz çizgiyle gösterilmiştir.

TABLO 10–1 Endokrin hipertansiyon nedenleri.

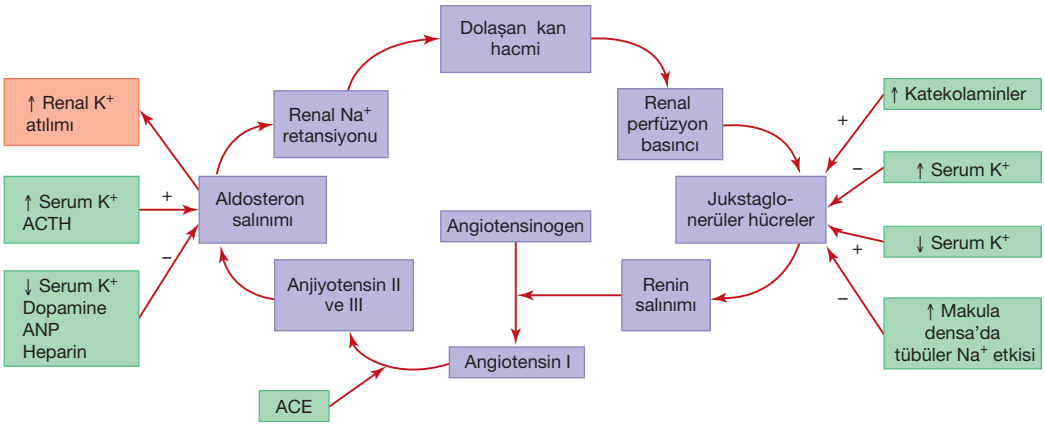
Adrenal Bağımlı
Feokromasitoma
Primer aldosteronizm
Hiperdeoksikortikosteronizm
Konjenital adrenal hiperplazi
11β-Hidroksilaz eksikliği
17α-Hidroksilaz eksikliği
Deoksikortikosteron üreten tümör
Primer kortizol direnci
Cushing Sendromu
Aşikar Mineralokortikoid Fazlalığı (AMF)/11 β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği
Genetik
Tip 1 AMF
Kazanılmış
Likoris veya karbenoksolon kullanımı (tip 1 AMF)
Cushing sendromu (tip 2 AMF)
Tiroid bağımlı
Hipotiroidi
Hipertiroidi
Hipofiz bağımlı
Akromegali
Cushing hastalığı



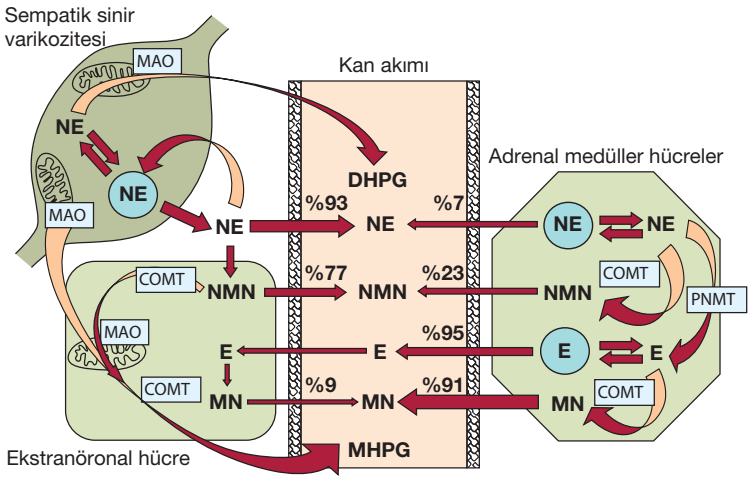
ŞEKİL 10-2 Anjiyotensin peptidlerin renin-anjiyotensin sistemi tarafından üretiminde basamaklar (ACE, anjiyotensin dönüştürücü enzim).

böbrekte perfüzyon basıncının artması (ör, hipertansiyon) ve yüksek sodyum içerikli diyet ile baskılanır. Renin salınımı direkt olarak hipokalemi ile artar ve hiperkalemi ile azalır.

Karaciğerde sentez edilen bir α_2-globulin olan anjiyotensinojen renin tarafından anjiyotensin peptidlerine yıkılır. Anjiyotensinojen 485 amino asitten oluşur. Bunlardan 33 tanelik bir kısmı sinyal peptid özelliği taşır ve salınımdan önce ayrılır. Renin'in anjiyotensinojen üzerine etkisiyle anjiyotensin I oluşur. Anjiyotensin I sinyal peptidi takip eden 10 amino asitlik diziden oluşur ve biyolojik aktivitesi yoktur. Anjiyotensin II anjiyotensinin temel biyolojik aktif formu olup, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I'in karboksi ucundaki 2 amino asitin ayrılmasıyla oluşturulur (Şekil 10-2). ACE akciğerdeki hücre membranlarında ve anjiyotensin 2 üreten bazı dokularda hücre içi granüllerde bulunur. Amino peptidaz A, amino ucundaki aspartik asiti uzaklaştırarak bir heptapeptid olan anjiyotensin III'ü oluşturur. Anjiyotensin II ve III aldosteron salınımının uyarılmasında ve renal kan akımının düzenlenmesinde eşit etkinliğe sahiptir. Anjiyotensin II'nin dolaşımdaki yarı ömrü kısadır (<60 sn). Reninanjiyotensin-aldosteron sisteminin ögeleri adrenal bezler, böbrekler, kalp ve beyinde bulunur. Örneğin adrenal glomeruloza hücreleri anjiyotensin II üretimi ve salınımı için gerekli olan proteinleri içerir. Diğer dokular reninanjiyotensin-aldosteron sisteminin bir veya daha fazla unsurunu içerir ancak anjiyotensin II oluşturmak için diğer hücrelere veya dolaşımdaki maddelere ihtiyaç duyar.



ŞEKİL 10-1 Renin-anjiyotensin-aldosteron ve potasyum-aldosteron geribesleme döngüleri. Zona glomeruloza aldosteron üretimi ve salınımı her döngüden gelen uyarılarla belirlenmektedir (ACE, anjiyotensin-dönüştürücü enzim; ACTH, kortikotro- pin; ANP, atriyal natriüretik peptid; BP, kan basıncı; K^+, potasyum; Na^+ sodyum).



ŞEKİL 11-5 Adrenal medüller hücreler, sempatik sinir hücreleri ve ekstranöronal hücrelerdeki (karaciğer, böbrekler) katekolamin metabolizmasının yerleşimi ve plazma düzeyleri ile ilişkileri. Sempatik sinirlerdeki norepinefrin (NE) metabolizmasının çoğu depo veziküllerinden ayrılan NE'den oluşur ve deaminasyona uğrar; sempatonöronal sitoplazmada monoamine oksidaz (MAO) tarafından katalize edilerek dolaşıma giren DHPG oluşur. Benzer şekilde, adrenal medüller kromaffin hücrelerde ve kromaffin tümörlerde (PHEO ve PGL) metabolizma, depo veziküllerinde sitoplazmaya kaçan NE ve epinefrinin (E) katekolamin-O-metiltransferaz (COMT) varlığında normetanefrin (NMN) ve metanefrine (MN) çevrilerek dolaşıma verilmesi ile olur. COMT sempatik sinirlerde ypkrtur fakat ekstranöronal hücrelerde (karaciğer, böbrek) bulunur ve burada DHPG, MHPG'ye metabolize edilir. MHPG idrara ekskrete edilen vanil mandelik asitin (VMA) ana öncülüdür. Ekstranöronal dokulardaki COMT, ayrıca kromaffin hücrelerden serbestleştikten sonra metabolize edilen E'den oluşan, dolaşımdaki MN'in küçük bir kısmının (%9) oluşumundan sorumludur. NMN'in büyük bir kısmı (%77) ana olarak sempatik sinirler tarafınca serbestleşen NE'den oluşur.(Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Chem. 2014 Dec;60(12):1486-1499'dan izinle kullanılmıştır.)

metanefrinlerin sürekli atılımı, tanıda plazma ve idrar-fraksiyone serbest metanefrin ölçümünün sensivitesini artırmaktadır. Feokromositomalı hastalarda dolaşımdaki metanefrinlerin %90'dan fazlasının kaynağı periferal metabolizma değil, tümörün kendisidir.

B. Dolaşımdaki katekolaminin alım ve metabolizması

Dolaşıma salındıktan sonra katekolaminler, albumin ve diğer proteinlere düşük affinite ve yüksek kapasite ile bağlanır. Katekolaminler hızlıca kan dolaşımından alınır ve dolaşım yarı ömürleri 2 dakikadan azdır. Bazı serbest katekolaminlerin direk olarak idrara atılmasına rağmen çoğunluğu metabolize edildikleri diğer hücrelere dolaşımdan aktif olarak transport edilirler. Organik katyon transporterlar (OCTS), büyük oranda dolaşımdan katekolaminlerin alınmasından sorumludur; özellikle karaciğer olmak üzere birçok dokuda sentezlenirler. Katekolaminler ve erken metabolitleri hücre içine aktif transportu takiben metabolize edilmeye başlarlar. Ekstra-adrenal/nöronal katekolamin metabolik yolağı, esas olarak epinefrin ve norepinefrini DHPG'ye çeviren MAO enzimi ile başlar. DHPG daha sonra solubl COMT ile 3-metoksi-4-hidroksifenilglikole (MHPG) metabolize edilir. MHPG ise aldehid dehidrogenaz (AD) enzimi ile vanilmandelik aside (VMA) çevrilip idrarla atılır.

Katekolaminler, metanefrinler ve MHPG'nın fenolik hidroksil grupları sulfat veya glukoronid ile konjuge edilir; bu reaksiyon esas olarak gastrointestinal hücrelerde gerçekleşir. Daha az miktarda katekolamin ise kan hücreleri, karaciğer, böbrek ve vasküler düz kaslarda bulunan solubl formdaki COMT ile metanefrinlere çevrilir. Solubl formdaki COMT, adrenal medulla ve feokromositomalarda bulunan membrana bağlı COMT formundan daha az aktifdir.

Katekolaminler, metabolitleri ve konjugatları idrarla atılırlar. Normalde idrar katekolaminleri ve metabolitlerinin oranları yaklaşık %50 matenefrinler, %35 VMA, %10 konjuge katekolaminler ve diğer metabolitler ve < %5 olarak da serbest katekolaminler şeklindedir.

KATEKOLAMİN (ADRENERJİK) RESEPTÖRLER (TABLO 11-2 VE 11-3; ŞEKİL 11-6 VE 11-7)

Adrenerjik reseptörler, epinefrin ve norepinefrin tarafından aktive edilen G protein-bağlı reseptörlerdir. Vücuttaki birçok hücrenin adrenerjik reseptörlere sahip olduğunun bulunması, periferik sempatik sinir sistemi ve dolaşımdaki katekolaminlerin düzenleyici rolünün öneminin anlaşılmasını sağlamıştır.

Adrenerjik reseptörler orjinal olarak iki gruba ayrılır: α ve β. Bu sınıflama daha sonra α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} ve β_1, β_2, β_3 alt tiplerini içerecek şekilde genişletilmiştir. Delta-1 ya da delta-2 reseptörleri olarak sınıflandırılan bilinen beş dopamine reseptör alttipleri vardır. Her reseptör alttipini ayrı bir gen kodlar.Adrenerjik reseptörler, santral sinir sistemi ve periferik dokularda çeşitli alanlarda dağılmıştır.

TABLO 11–14 Feokromositoma ve paragangliomaların klinik semptomları.

Kan basıncı	Hipertansiyon: şiddetli veya orta, paroksismal veya sürekli; ortostazis; hipotansiyon/şok; normotansiyon
Vazospazm	Siyanoz, Raynaud sendromu,gangren; zayıf nabazan alınmasına neden olan ciddi radial arter vazospazmı; radial arter ölçer ile kan basıncının yanlış düşük ölçülmesi
Multisistem krizleri	Ciddi hipertansiyon/hipotansiyon, ateş, ensefalopati, böbrek yetmezliği, ARDS, ölüm
Kardiyovasküler	Palpitasyon, disritmi, göğüs ağrısı, akut koroner sendrom, kardiyomyopati, kalp yetmezliği, kardiyak paragangliomalar
Gastrointestinal	Karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı, intestinal iskemi; pankreatit, kolesistit, sarılık; abdominal anevrizma rüptürü; kabızlık, toksik megakolon
Metabolik	Hiperglisemi/diyabet; laktik asidoz;ateş
Nörolojik	Baş ağrısı, parestezi, uyuşukluk, baş dönmesi, CVA, TIA, hemipleji, hemianopsi, nöbet, hemorajik stroke; kafatası metastazı beyin yapıları, optik sinir veya diğer kraniyal sinirlerde hasra neden olabilir; spinal metastazlar kord veya sinir köklerini hasara neden olabilir.
Pulmoner	Dispne, ARDS nedeni ile hipoksi
Psikiyatrik	Anksiyete (ataklar halinde veya sürekli); depresyon; kronik yorgunluk; psikoz
Renal	Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malign nefrosklerozis; geniş tümörler sıklıkla böbrekleri ve böbrek damarlarını tutarlar
Deri	Paroksizm esnasında apokrin terleme, paroksizm geçeken sırılsıklam edecek şekilde terleme; ekzema; paroksizm esnasında benekli siyanoz
Ektopik hormon üretimi	ACTH (Cushing sendromu); VIP (Verner-Morrison sendromu); PTHrP (hiperkalsemi)
Çocuklar	Sürekli hipertansiyon,diaforezis, görme bozuklukları, poliüri/polidipsi, konvulsiyon, ödematöz veya siyanotik eller daha sık görülür; germline mutasyonları,multipl tümörler ve paragangliomalar daha sıktır
Kadınlar	Erkeklerden daha semptomatiktir: baş ağrısı, kilo kaybı, uyuşukluk, baş dönmesi, tremor, anksiyete ve yorgunluk daha sıktır
Gebelik	Eklempsiyi taklit eden hipertansiyon, vajinal doğum esnasında hipertansif multisistem krizleri;postpartum şok veya ateş; yüksek mortalite
Genel laboratuar	Lökositoz, eritrositoz, eosinofili
Tümörler ile ilişkili	Renal cell karsinoma, hemangioblastoma, gastrik sarkom, pulmoner kondrom, pituiter adenom, papiler tiroid kanser

belirtileri aynı kişide bile farklılık gösterir. Çoğu hastada dramatik semptomlar varken, sekretuvar feokromositomaları tesadüfen saptanan bazı hastalar tamamen asemptomatiktir. MEN2 ve VHL hastalıklarının bir parçası olarak PHEO gelişen hastalar özellikle normotansif ve asemptomatik olma eğilimindedirler.

Kan basınıcı: Hipertansif kriz feokromositomanın en önemli belirtisidir. Kan basıncı 200/120 mm Hg'yı aşması hayatı tehdit eden acil bir durumdur çünkü bu durum ensefalopati veya stroke, kardiyak iskemi veya infarkt, pulmoner ödem,aort diseksiyonu,rabdomyolizis,laktik asidozis ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

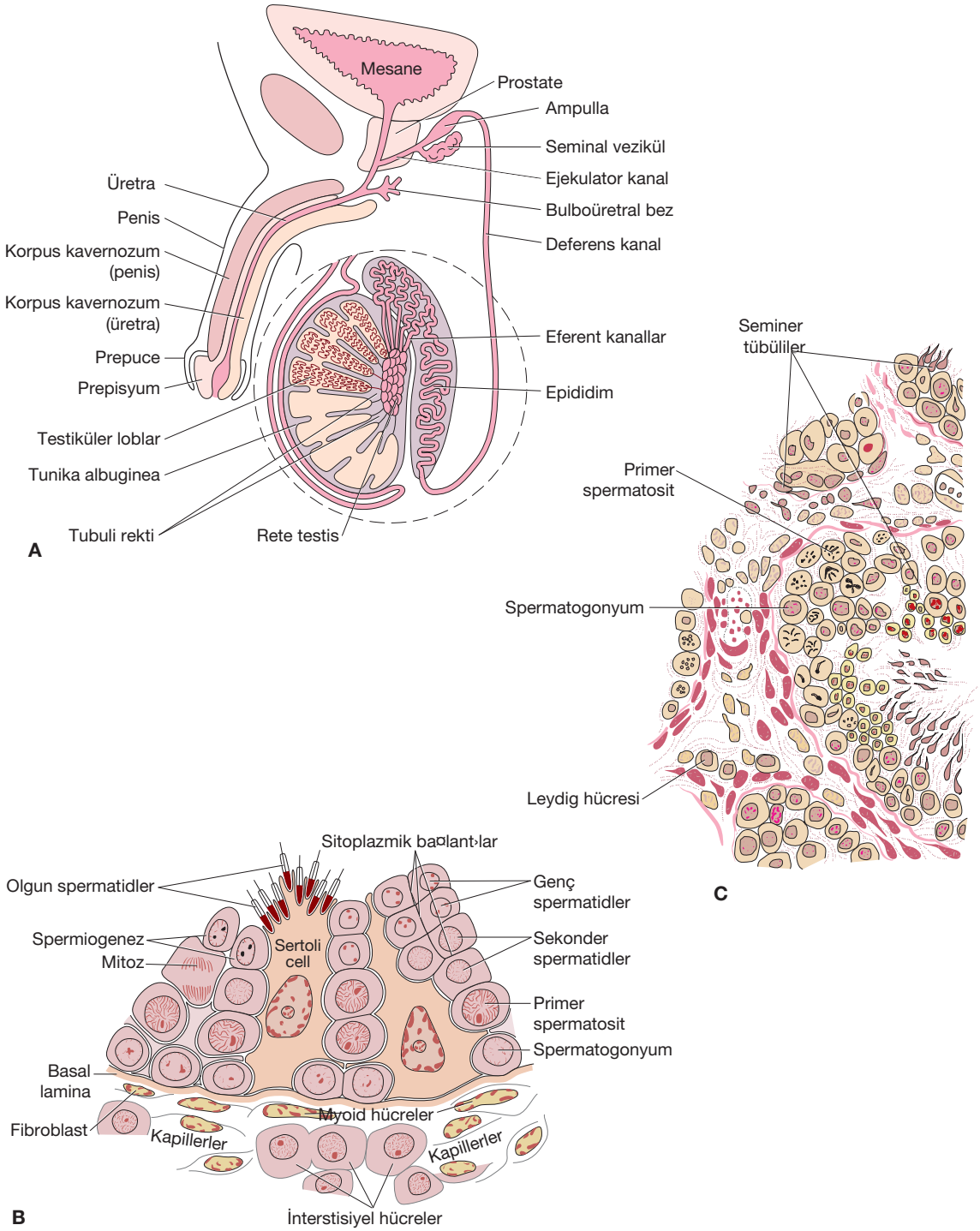
Hipertansiyon tanısı: Erişkinlerde sistolik kan basıncı 140 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'yı geçiyorsa hipertansiyon varlığı düşünülür. Çocuklarda kan basıncı yaş ile birlikte artar ve maksimal normal sınırlar yaşa bağımlıdır; kan basıncı 6 aydan küçüklerde 110/60 mmHg'yı, 3 yaşında 112/80 mmHg'yı, 5 yaşında 115/84 mmHg'yı, 10 yaşında 130/90 mmHg'yı ve 15 yaşında 138/90 mm Hg'yı geçerse hipertansiyon olduğu düşünülür.

Hipertansiyon prezentasyonu: Hipertansiyon, PHEO/PGL tanısı konulanların %90'ında görülür. Hipertansiyon esas olarak norepinefrin sekresyonu nedeni ile oluşur. Epinefrin sekresyonu kan basıncını değişken bir şekilde artırır. Aynı zamanda PHEO/PGLler sıklıkla potent bir vazokonstriktör olan nöropeptid Y sekrete ederler. Bazı tümörler oldukça büyürler ve renal artere bası yapıp renin üretimini artırıp sekonder renovasküler hipertansiyona yol açarlar. Feokromositoması olan hastalarda hipertansiyonun şekli değişkendir. Erişkinlerde en çok devamlı fakat değişken hipertansiyon ve semptomatik ataklarda ağır hipertansiyon görülür. Feokromositomalı erişkinlerin yaklaşık %50'sinde ve çocukların ise %8'inde ağır hipertansiyon atakları olur. Diğer hastalar ise tamamen normotansif, ataklar arasında normotansif veya sürekli hipertansif olabilir.

Hipertansiyon hafif veya ağır olabilir ve tedaviye dirençlidir. Cerrahi ile ilişkili olmadan anestezi indüksiyonu sırasında ağır hipertansiyon kaydedilebilir. Hipertansiyon aralıklı semptomlarla birlikte olmasına ve yukardaki aktiviteler sonucu ortaya çıkmasına rağmen, her olguda bu geçerli değildir.

Ortostazis:Devamlı hipertansiyonu olan hastalar çoğunlukla kan basıncında ortostatik değişiklikler gösterirler. Sıklıkla ortostatik taşikardileri olur. Hastalarda ortostatik senkop görülebilir. Feokromositomalı hastaların kan basınçları yatar pozisyondan kalkıp 3 dakika ayakta durduktan sonra hipotansif düzeylere kadar düşebilir; bu tip ortostatik düşmeye özellikle kalp hızında artma eşlik ederse PHEO için tipiktir. PHEOlardan epinefrin salgılanması epizodik hipotansiyona, hatta senkopa neden olabilir.

Hipotansiyon ve şok: PHEO/PGLli hastalarda hipertansiyon sıklıkla asıl semptom olmasına rağmen hipotansiyon ve şok da oluşabilir. Bazı feokromositomalar sadece epinefrin



ŞEKİL 12-1 Erkek genital sistemi. **A:** Testisler ve epididimisler ölçü bakımından üreme sisteminin diğer kısımlarından farklılık gösterir. Testiküler lobüller arasındaki bağlantıyı izleyiniz. **B:** İnsan seminifer tübüli ve interstisyel dokunun yapısal organizasyonu. Bu şekil bağ dokuda sıklıkla bulunan lenfatik damarları göstermez. (**A** ve **B:** Junqueira L C, Carneiro J, Kelley RO: Basic Histology). Basım McGraw-Hill, 1999.) **C:** İnsan testis kesiti (C Ganong WF: Review of Medical Physiology, 20. basım McGraw-Hill,2001).

dan daha yüksek doz enjekte edilebilir testosteron sipiyonat veya enantat isteyen bazı erkeklerde iki enjeksiyonun ortasında (konsantrasyonlar normal aralığın üst üçte birlik kısmının altında olduğunda) testosteron konsantrasyonunu ölçmek yararlı olabilir.

Testosteron tedavisinin tüm formülasyonlarında amaç serum testosteron konsantrasyonlarını normal aralıklarda tutmak, hipogonadizm semptom ve bulgularını düzetltmek ve eritrositoz gibi yan etkileren kaçınmaktır. Mevcut tedavilerideki testosteron konsantrasyonlarındaki çeşitlilik nedeniyle testosteron dozunu normal aralıkta ayarlamak genellikle mümkün olmamaktadır. En sabit günlük testosteron konsantrasyonlarını sağlayan transdermal testosteron formülasyonlarında bile normal aralığın ortasında bir testosteron konsantrayonu hedeflemek mümkün değil. Testosteron tedavi dozunu belirlemek için serum gonadotropin düzey ölçümü de maalesef kullanılamamaktadır.

Testosteron tedavisi alan tüm erkeklerde eritrositoz gelişmesi durumunda testosteron dozu azaltılmalıdır. Eğer eritrositoz düşük testosteron dozlarında gelişmişse uyku apnesi açısından da değerlendirilmelidir. Hipogonadizm semptomları düzelmemişse ve eritrositoz bulunmuyorsa testosteron dozunun artırılması düşünülmelidir.

Testosteron tedavisi alan yaşlı erkeklerde prostat spesifik antijen konsantrayonu takibi yapılması tartışmalıdır. Ekzojen testosteronun prostat kanseri üzerine etkisi tartışmalıdır ve ayrıca prostat kanseri taraması genel mortalite üzerine etkili olmadan hem hastalarda duygusal strese yol açar hem de maliyetlidir (transrektal ultrason ve prostat biyopsileri nedeniyle). Yazarın tavsiyesi yaşlı erkeklerde bu çekincelerin göz önünde bulundurulması ve onlara periyodik prostat spesifik antijen ölçümleri ile prostat kanseri taraması seçeneğini sunmaktır.

TABLO 12–14 Erkek hipogonadizmi nedenlerinin sınıflandırılması.

Hipotalamo-hipofizer hastalıklar
Panhipopituitarizm
İzole LH ve FSH eksikliği
Prepubertal (testisler<2cc)
Konjenital
Hipoosmi, anosmi, sinkinezi ile birlikte (Kallmann sendromu)
Kompleks nörolojik sendromlarla birlikte
Prader-Willi sendromu
CHARGE sendromu
Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu
Serebellar ataksi sendromu
Kazanılmış
Tümör (kraniofarinjiyoma, hipofiz adenomu)
Cushing sendromu
Hiperprolaktinemi
Ağır demir yükü sendromları
Postpubertal (testisler >2cc)
Konjenital (parsiyel LH ve FSH eksikliği ile birlikte)
Kazanılmış
Tümörler (hipofiz adenomu, nadiren parasellar tümör)
Cushing sendromu
Hiperprolaktinemi
Ağır demir yükü sendromları
İlaçlar (opioidler)
Uyku apnesi
Primer testiküler anomaliler
Klinefelter sendromu (XXY)
Diğer kromozomal defektler (XX erkek, XY/XXY, XX/XXY, XXXY, XXXXY
Bilateral anorşi (vanishing testis sendromu)
Leyding hücre aplazisi
Kriptoorşidizm
Noonan sendromu
Miyotonik distrofi
Androjen biyosentes defektleri
Androjen aktivitesinde bozukluklar
Komplet androjen duyarsızlığı (testiküler feminizasyon)
İnkonplet androjen duyarsızlığı

CHARGE, Coloboma, kalp defektleri, nazal koana atresisi, Büyüme geriliği, henital anormallıklar, kulak defektleri,

KLİNİK ERKEK GONADAL BOZUKLUKLARI

Hipogonadizm üç genel kategoride değerlendirilebilir (Tablo 12-4). Hipogonadizme neden olan hipotalamik-pitüiter bozukluklar 4. ve 13. bölümde tartışılmıştır. Androjen biyosentezindeki ve etkisindeki defektler 14. bölümde anlatılmıştır. İlerleyen bölümde primer gonadal disfonksiyon üzerinde durulacaktır.

PRİMER GONADAL DİSFONKSİYON İLE BİRLİKTE OLAN SENDROMLAR

Primer hipogonadizm testosteron veya metabolitlerinin (östradol ve DHT) üretiminde bir eksiklik ve/veya spermatogenezde bir bozukluk ile karakterizedir. Erişkin erkeklerin %10-%15'inde korunmuş Leyding hücre fonksiyonları ve normal dolaşan testosteron kondantrasyonları ile birlikte izole spermatogenez defekti olduğu tahmin edilmektedir. Defektif spermatogenez ve testosteron sekresyonu ile birlikte olan kombine hipogonadizm prevelansı ile ilgilili tartışmalar bulunmakla birlikte çok daha azdır. En iyi tahminle orta yaş erkeklerin %2-%4'ü ve yaşlı erkeklerin %0.5-%1.0'inde kombine hipogonadizm bulunmaktadır.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ORTAYA ÇIKAN PRİMER HİPOGONADİZM NEDENLERİ

KLİNEFELTER SENDROMU (XXY SEMİNİFER TÜBÜLİ DİSGENEZİSİ)

Klinefelter sendromu erkek hipogonadizminin en yaygın genetik nedenidir. 600 erkek doğumda bir görülür. Erkek gebeliklerin yaklaşık %0,2'inde ve canlı erkek doğumların %0,1'inde fazladan bir X kromozomu bulunmaktadır. Konjenital mental geriliği olan çocuk ver genç erkeklerde ya-

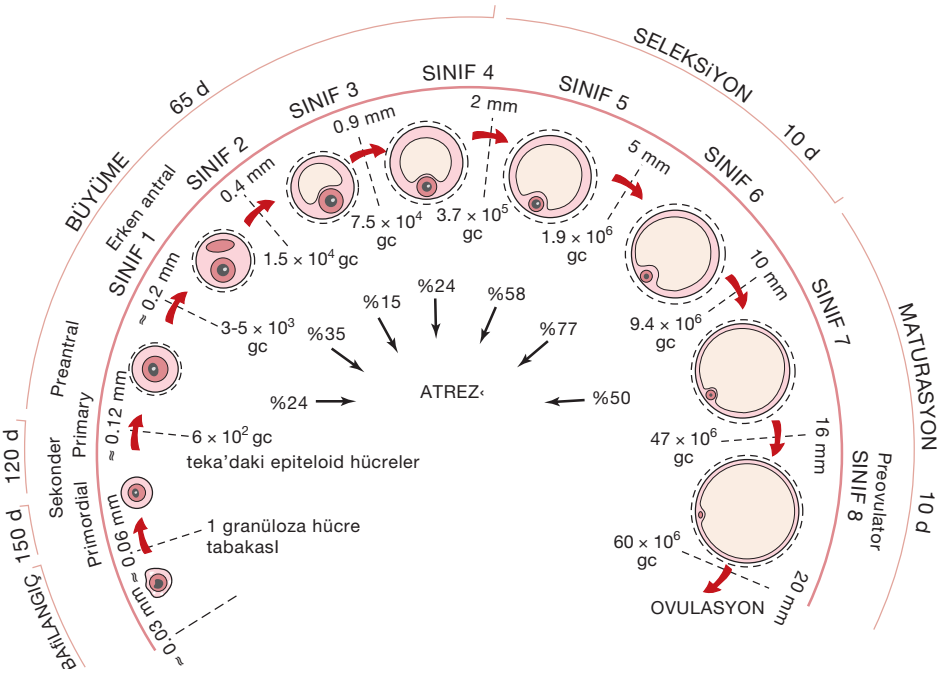
hücrelerinin sayısını değiştiren veya harekete geçişi hızlandıran herhangi bir anormallik belki erken overyen folliküler tükenmeye ve böylece de erken üreme yetersizliğe neden olur (aşağıda infertilite bölümüne bakınız).

Primer follikül gelişimi folliküler büyümenin ilk evresidir (Şekil 13-8). Primer folliküller primordial folliküllerden birçok yönden farklıdırlar. Oosit büyümeye başlar. Büyüme devam ettikçe zona pellusida oluşur. Bu büyük olasılıkla oosit tarafından sentezlenen kalın bir glikoprotein tabakasıdır. Oositi tamamen çevreler ve oosit ve granüloza hücre tabakası arasında bir bariyer oluşturur. Oositin korunması ve konsepsiyon için kritik öneme sahip birçok biyolojik işlevi vardır. Sonuçta, granüloza hücreleri morfolojik bir değişim geçirirler ve skuamözden küboidal hale gelirler. Gelişimin bu evresi 150 gün sürer.

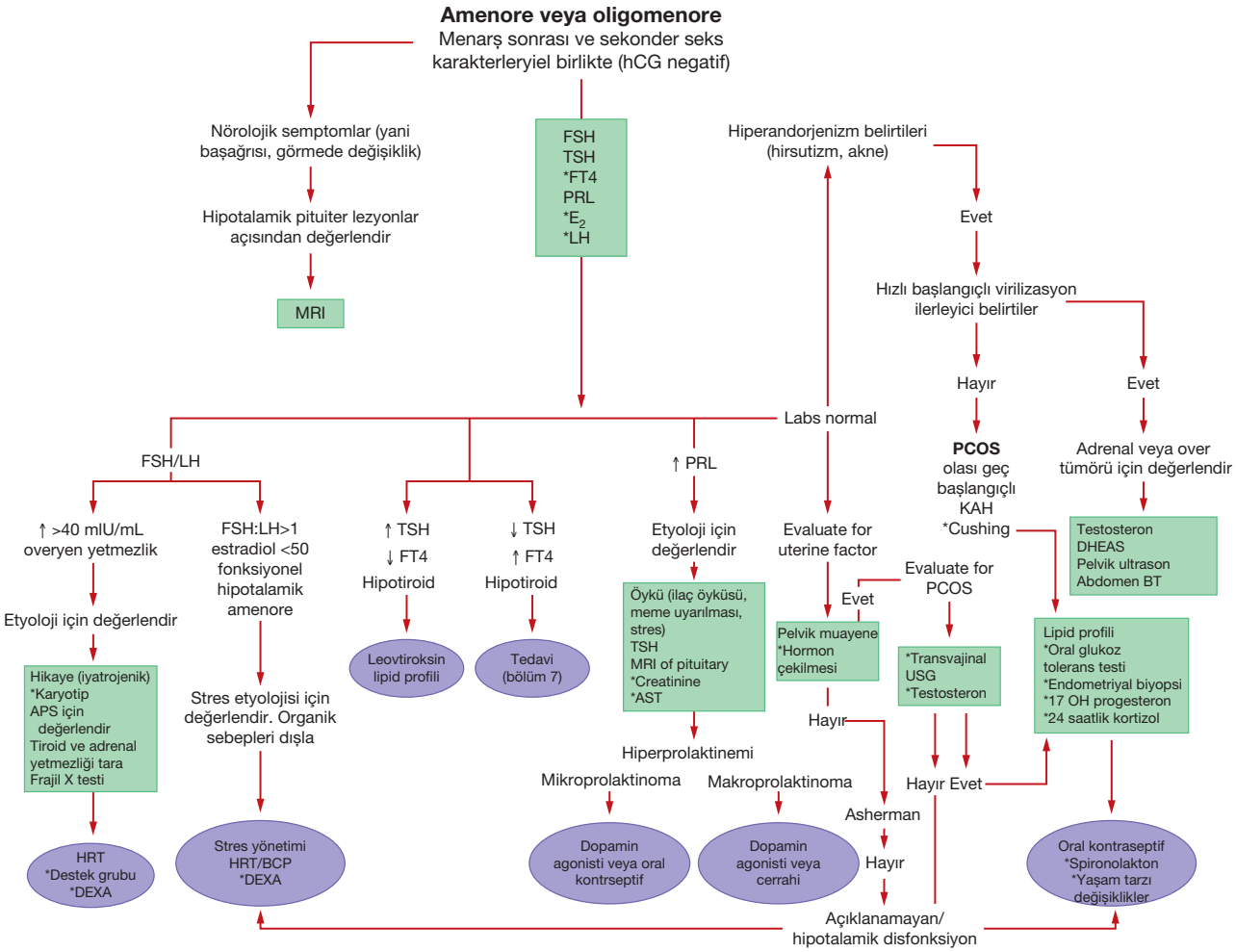
Sekonder folliküle ilerleme, maksimal oosit büyümesinin elde edilmesi (120 µm çap), granüloza hücrelerinin proliferasyonu ve teka hücrelerinin oluşmasını içerir (Şekil 13-8). Teka hücrelerinin oluşumundaki kesin mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır, ancak gelişmekte olan follikül medullaya doğru ilerlerken çevredeki overyen mezenkimden (stromal fibroblast) geliştikleri düşünülmektedir. Teka interna ve teka eksternanın gelişimine neden olan bu tabakanın gelişmesidir. Teka hücre gelişimi ile birlikte bu folliküller bağımsız bir kanlanmaya sahip olurlar, ancak granüloza hücre tabakası avasküler kalmaya devam eder. Ek olarak, sekonder folliküldeki granüloza hücreleri FSH, östrojen ve androjen reseptörleri oluştururlar. Folliküler büyümenin bu fazı, olasılıkla granüloza hücrelerinin uzun ikiye bölünme zamanı nedeni ile (> 250 saat) 120 gün kadar uzun sürebilir.

Folliküler gelişimin daha da devam etmesi, tersiyer follikül veya erken antral faz ile sonuçlanır. Bu faz follikülde bir kavite veya antrum oluşumu ile karakterizedir. Antral sıvı, bazal laminadan difüzyonla oluşan bir ultrafiltrat, proteoglikanlar, elektrolitler, proteinler ve steroidleri içerir. Bu fazdaki diğer değişiklikler teka hücrelerinin daha fazla diferansiasyonunu da içerir. Teka interna içinde gelişen tekal intertisyel hücre alt popülasyonu, LH reseptörü kazanır ve bunların steroidogenez kapasiteleri vardır. Granüloza hücreleri ayrı ayrı hücre tabakalarına farklılaşmaya başlarlar. Bazal laminadan itibaren hücreler; membrana, periantral, kumulus ooforus ve korona radiata tabakaları olarak sıralanabilirler. Bu iki hücre popülasyonu, oldukça farklı gen ekspresyonu profiline sahiphirler ve follikülogenezis, oosit maturasyonu ve ovulasyon sırasında oldukça farklı davranırlar.

Bu gelişimsel süreç FSH ve oositten kaynaklanan tanmlanamamış sinyallerden etkilenir. Oosit kaynaklı, GDF-9'un bu süreçte önemli olduğu düşünülmektedir, GDF-9'un göreli



ŞEKİL 13-8 İnsan overinde folikülogenezin kronolojisi. Folikülogenez iki ana döneme ayrılır, preantral (gonadotropinden bağımsız) ve antral (FSH bağımlı). Preantral dönemde seçilmiş bir primordial folikül primer sekonder (klas 1) ve kavitasyon ve antrum formasyonunun olduğu erken tersiyer (klas 2) evrelere gelişir. Antral dönem, küçük graafian (0,9-5 mm klas 4 ve 5) orta graafian (6-10 mm klas 6) büyük graafian (10-15 mm klas 7) ve preovulatuar (16-20 mm klas 8) folikülleri içerir. Preantral ve antral dönemlerin tamamlanması için gereken süre yaklaşık, sırasıyla, 300 ve 40 gündür. Granuloza hücrelerinin sayısı (gc) folikül çapı (mm) ve atrezi (%)belirtilmiştir Gougeon A. Regulation of ovarion follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 1996;17(2):121-155).



ŞEKİL 13-10 Sekonder seksüel karakterleri gelişmiş, menarşı olmuş ve amenore veya oligomenore ile gelen kadınlar için bir algoritma. Negatif bir insan koryonik gonadotropini testi gebeliğin olmadığını gösterir. Hiperandrojenizmi olsun olmasın tüm kadınlar bilinen oligomenore sebepleri açısından araştırılmalıdır. Hiperandrojenizm ya polikistik over sendromunu (PKOS) ya da geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziyi (KAH) düşündürür. Eğer hızlı başalmışsa, ilerleyici virilizasyon androje salgılayan tümör açısından değerlendirmeyi gerektirir. Geç başlangıçlı KAH'ın ve PKOS'un yönetimleri benzerdir. Hipoöstrojenizm, stres veya tirodi disfonksiyonu düşündüren klinik öykü ve fizik bulgular plazma östradiol (E2), luteinize edici hormon (LH) ve serbest tiroid hormonu (sT4) düzeylerinin ölçümü için endikasyondur. *Belirtildiği gibi (metne bakınız).

Tersine, bir başka çalışma, CRH'daki akut yükselmeler GnRH'ı baskılasa da, bu baskılamanın tek başına CRH tarafından sürdürülemeyeceğini öne sürmektedir. Fonksiyonel hipotalamik amenorenin nedeni çoğunlukla belirsizdir ama eşlik eden hiperkortizolemi, öncesinde psikolojik bir stres, ağır egzersiz ya da yetersiz beslenmenin olduğunu düşündürmektedir. Bu faktörlerin GnRH'ı daha da baskılamak için işbirliği içinde hareket ettikleri kavramının kanıtları vardır. Aslında psikolojik strese bağlı fonksiyonel hipotalamik amenoresi olan kadınlar, genellikle günlük stresle başa çıkma mekanizmaları bozuk olan üstün başarılı kadınlardır. Hipotalamik baskılanmanın ağırlığı kliniğe yansır. Menstrüel düzensizliği başlatmak için gereken psikolojik ya da metabolik stresin derecesinin hastalar arasında belirgin şekilde çeşitlilik göstermesi, luteal faz defektinden, düzensiz kanama ve anovulasyona, ve amenoreye kadar değişen klinik durumların çeşitliliğini açıklar.

Fonksiyonel hipotalamik amenore geri dönüşlüdür. İlginç olarak iyileşmeyi öngören etkenler vücut kitle indeksi ve bazal kortizol düzeyleridir. Hastalar iyileştiğinde, ovulasyondan da önce, bazal kortizol düzeyleri normale döner. Bazı uzmanlar, bilişsel davranış terapisinin, hastaya stresle nasıl başa çıkacağının öğretilmesinin -ve beslenme konsültasyonunun bu durumu tersine çevirebilidiğini göstermiştir. Bu fonksiyonel saldırı, HPO aksinin peripubertal olgunlaşma döneminde olursa tam iyileşme ihtimali azalır.

Hipoöstrojenemi varlığında FSH/LH oranı 1'in üstünde ise fonksiyonel hipotalamik amenore tanısı konur. Fakat hafif bir hipotalamik disfonksiyon, normal laboratuar bulguları, stresle uyumlu bir klinik öykü ve diğer

çubuklar, vajinal halkalar ve rahim içi araçları içerir. Çok çeşitli uzun etkili kontraseptifler aşağıda ele alınacaktır.

Enjektabl Kontraseptifler

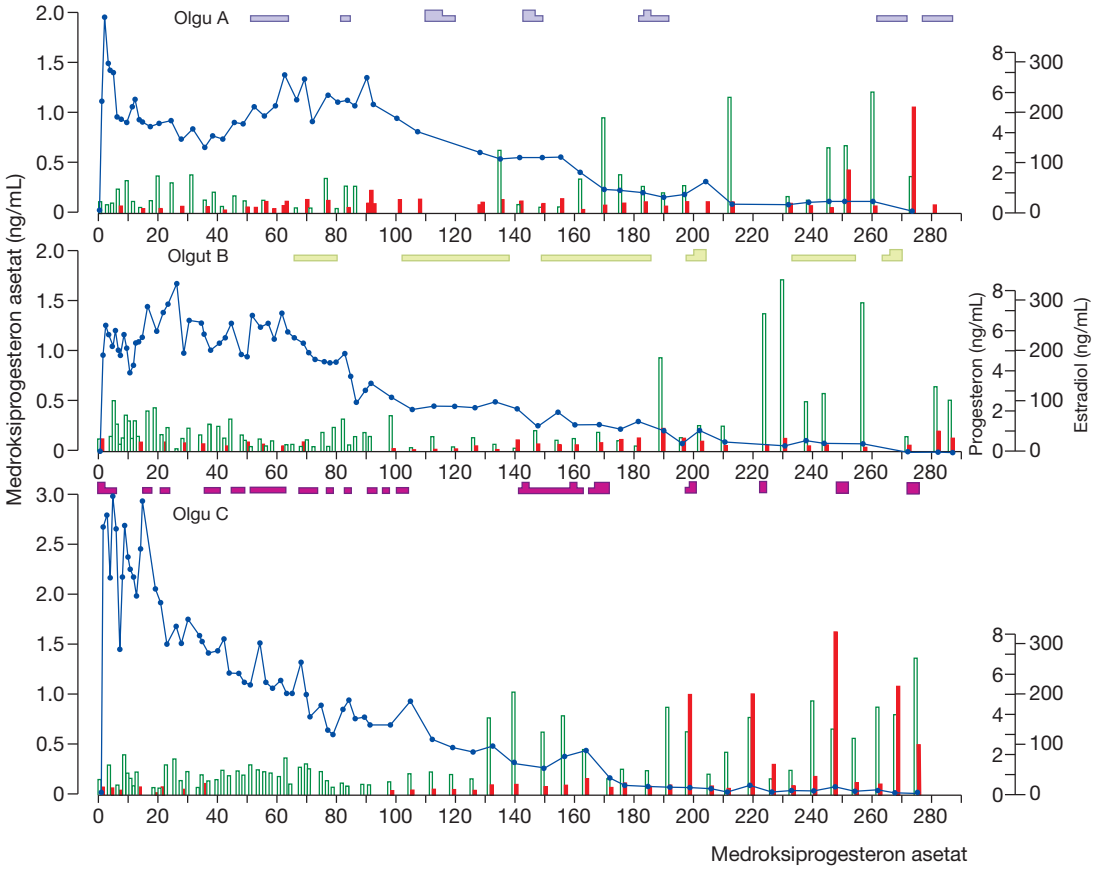
A. Sadece progestinler MPA (Depo-Provera) içeren enjektabl progestinler östrojenin kontraendike olduğu, antiepileptik kullanan, zihinsel özürlü veya az uyum gösteren kadınlarda faydalıdır. Ayrıca, bu ilacın koroner arter hastalığı, diyabet, tütün kullanımı, konjestif kalp yetmezliği ve venöz tromboemboli hikayesi varlığında kullanımının güvenli olduğuna dair bilgi mevcuttur. MPA'nın diğer kullanım alanları metastatik endometrium ve renal karsinomdur.

Diğer uzun etkili kontraseptiflerin çoğu sürekli salınımlı formüller şeklinde bulunurken, Depo Provera (150 mg MPA) siklus boyunca yavaş olarak azalan aköz mikrokristalin süspansiyon şeklinde bulunur (şekil 13-22'ye bakınız). Farmakolojik düzeylere (>0.5 ng/mL) enjeksiyondan sonra 24 saat içerisinde ve pik düzeylere (2 ng/mL) bir hafta içinde ulaşılır. Serum konsantrasyonu ortalama üç ay 1 ng/mL olarak sürmek-tedir. İlginç olarak, östrojen konsantrasyonu erken veya midfoliküler düzeydedir (100 pg/mL'nin altında) ve son enjeksiyondan sonra 4 ay devam eder. Serum MPA konsantrasyonu son 5-6 ay süresince 0.2 ng/mL'ye düşer (düzey 0.1 ng/mL'nin altına inerse ovulasyon gerçekleşir). Bununla birlikte, bir çalışma progesteron düzeylerinin 3 1/2 ay sonra yükseldiğini gözlemledi.

Diğer progestinlere benzer şekilde, MPA servikal mukus viskozitesini artırır, endometriumu değiştirir ve fallop tüplerinin ve uterusun motilitesini azaltır. FSH düzeyleri DepoProvera ile çok az baskılanmıştır.

Üretici firmanın önerisi ilacın bir hafta erteleme süresiyle mensin 5 günü içerisinde 3 ayda bir uygulanmasıdır. Bu ilaç yavaş salınımı sağlamak için masaj yapmadan deltoid veya kalçanın üst dış kadranından derin olarak enjekte edilir. Eğer gecikme süresi bir haftayı geçerse, gebelik testi yapılmalıdır. Postpartum dönemde kişi eğer bebek emzirmiyorsa Depo-Provera doğumdan sonra 3 hafta içerisinde ve eğer bebek emziriyorsa 6 hafta içerisinde uygulanmalıdır (Tablo 13-10'a bakınız).

Uyum sorunu olmadığı için, başarısızlık oranı çok azdır ve 100 kadın yılı başına 0-0.7'dir (100 kullanıcıda 0.3). Kilo ve eş zamanlı ilaç kullanımı etkinliği etkilemez. Fakat, yan etki profili nedeniyle devam oranları düşüktür ve %5060'dır. İlacı bırakmaya neden olan en önemli memnuniyetsizlik kullanımın ilk yılında %50-70'e yaklaşan kırılma kanamasıdır. Diğer yan etkiler kilo alımı (yıl başına 2.1 kg), baş dönmesi, karın ağrısı, anksiyete ve muhtemelen depresyondur. Depo-Provera kullanımında diğer dezavantaj ilacın kesilmesinden sonra



ŞEKİL 13-22 Depo-Provera enjeksiyonu sonrası MPA düzeyleri. Boş sütunlar serum estradiolünü temsil eder; dolu sütunlar serum progesteron konsantrayonlarını temsil eder (Ortiz A, et al. Serum medroxyprogesterone acetate [MPA] and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;44:32'den izinle alınmıştır).

NORMAL FETAL CİNSİYET FARKLILAŞMASI

Fetal cinsiyet farklılaşması ardışık 3 aşamadan oluşur (Şekil 14-1): (1) hem XX hem de XY embriyoda aynı olan gonad ve genital primordia ile karakterize farklılaşmamış evre; (2) farklılaşmamış gonadların over ya da testis yönünde geliştiği gonadal farklılaşma; ve (3) erkek hormon etkisinin varlığı ve yokluğuna bağlı olarak iç ve dış genitalyanın cinsel farklılaşmasıdır. Diğer organlar beyin, karaciğer ya da böbrek dimorfizmleri daha az belirgin olsa da cinsel farklılaşmaya uğrar. Bu normal süreçlerin anlaşılması cinsel farklılaşma bozukluklarının (CFB) etyolojilerinin, patofizyolojilerinin, klinik görünümlerinin ve yönetimlerinin anlaşılması için temel oluşturmaktadır. Bilgi deneysel modellerden edinilen gözlemlerden kaynaklansa bile, insanlarda klinik uygunluğu sahip olduğu bilinen yolaklara odaklanacağız.

FARKLILAŞMAMIŞ EVRE

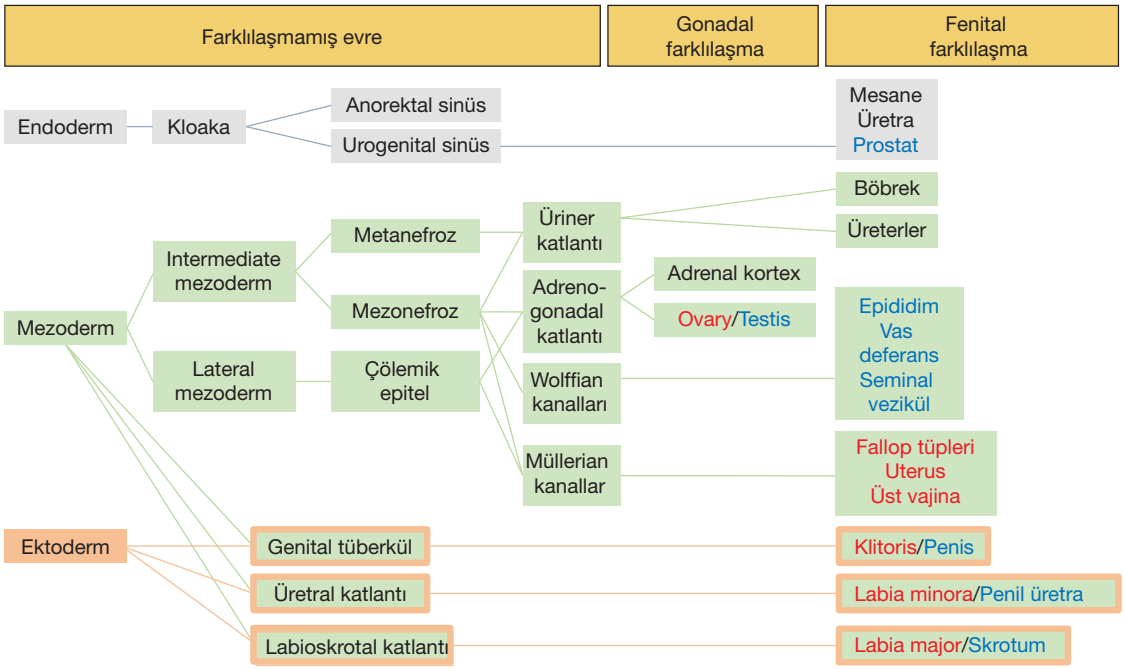
Embriyonik gelişimin dördüncü ve altıncı haftaları arasında, yani, son adet döngüsünden sonraki altıncı ve sekizinci haftalar arasında, bipotansiyel (anlagen) gonadlar ve üreme kanalları ara ve lateral mezodermden gelişir. Kloaka ve ektodermik yapıların oluşumunda yer alan endoderm ilerleyen zamanlarda iç üreme yapılarının ve dış genitalyanın oluşumuna neden olur.

ÜROGENİTAL KATLANTININ BAŞLANGIÇ OLUŞUMU

Dördüncü ve beşinci haftalarda, orta mezoderm, orta hatın her iki tarafında, silindirik kitleler ile birlikte, embriyonun arka kısmı boyunca, paraksial mezodermin lateral tabakasına ve medialde lateral plak mezodermine yerleşir. Orta mezoderm kalınlaşır ve lateral mezodermin türevi olan çölemik epitelyum tarafından örtülen ürogenital çıkıntıları oluşturmak üzere- gelecekteki karın boşluğu- çölemik boşluğa doğru çıkıntı yapar. Her bir ürogenital sırt, ilerleyici olarak iki bölüm halinde ayrılır: medial gonadal bir sırt ve lateral üriner bir sırt.

Üriner katlantı; sefalik uçta, insan embriyosunda hızla gerileyen pronefroz; (2) kloaka yakınındaki kaudal uçta; böbreğin büyük kısmının gelişim gösterdiği metanefroz ve (3) gonadal katlantının mezankimal bileşenini oluşturan ve mezonefrik ya da Wolfian kanalların da geliştiği bu iki bölge arasında uzanan mezanefroz bölgesi olarak 3 bölgeye ayrılabilir. Wolfian kanalların normal gelişimi sadece üreme sistemi için değil aynı zamanda böbreklerin gelişimi için de gereklidir.

Erken embriyonik gelişimsel süreçler, noksanlığı ölümcül olabilen veya birden fazla malformasyona neden olabilen, her yerde ifade edilen faktörleri içeren düzenleyici yolaklar tarafından sürdürülür. Örneğin, farelerdeki homeobox transkripsiyon faktörler, LHX1, EMX2 ya da PAX3ve WT1 gibi diğerleri ürogenital katlantının gelişimine neden olan ara mezodermin stabilizasyonunda rol alır. Nakavt modeller, tüm ürogenital derivelerin, yani böbrekler ve üreterler, gonadlar ve iç genital duktusların gelişiminin olmaması ya da kusurlu olmasını gösterir.



ŞEKİL 14-1 Fetal cinsiyet farklılaşmasında üç aşama. Gri kutular endodermal türevleri; yeşil kutular, mezodermal türevleri; ve yeşil/kırmızı kutular, hem mezodermal hem ektodermal türevleri olan yapıları göstermektedir.

kompleksinin yerleşimini modüle eden kardeş proteinler, ko-regulatörler tarafından düzenlenir.

Wolffian Kanal Kısımları

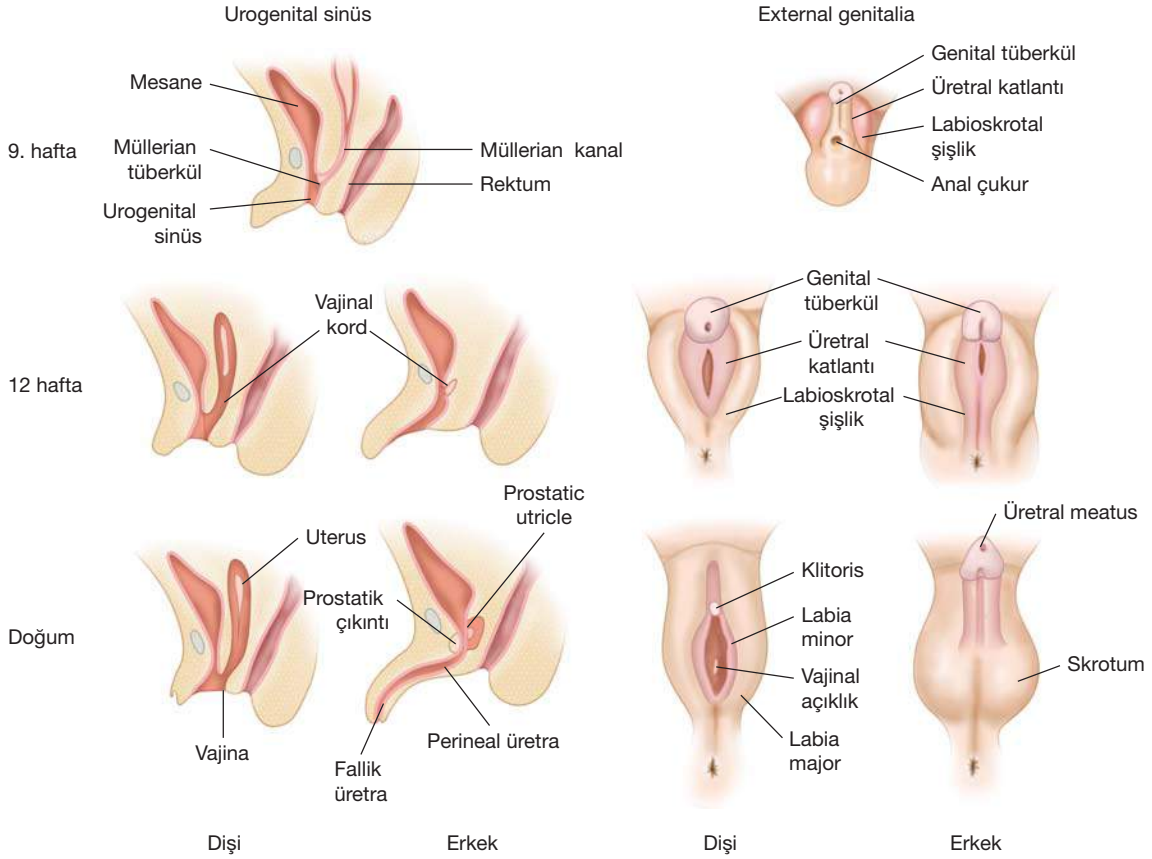
Wolffian kanalları, sadece periferik dolaşım yoluyla testosteron alan daha uzak organların aksine, çok yüksek lokal testosteron konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır. Bu nedenle, DHT'ye dönüşüm onların stabilizasyonu ve farklılaşması için önemli görünmemektedir (bkz. Şekil 14–3). 9 ila 13 haftalar arasında, Wolffian kanalın üst kısmı epididime ayrılır. Aşağıda, Müllerian tüberkül seviyesinde ürogenital sinüse açılan vas deferens oluşur. Seminal vezikül, 12 haftalık fetüslerde vas deferens terminal kısmının dilatasyonundan kaynaklanır. . Androjen etkinin yokluğunda, örneğin, normal XX fetusunda veya androjen sentezinde veya androjen reseptörü defekt durumunda, Wolffian kanalları 10 ila 12 haftalarında dejenere olur.

Bipotansiyel Ürogenital Sinüs

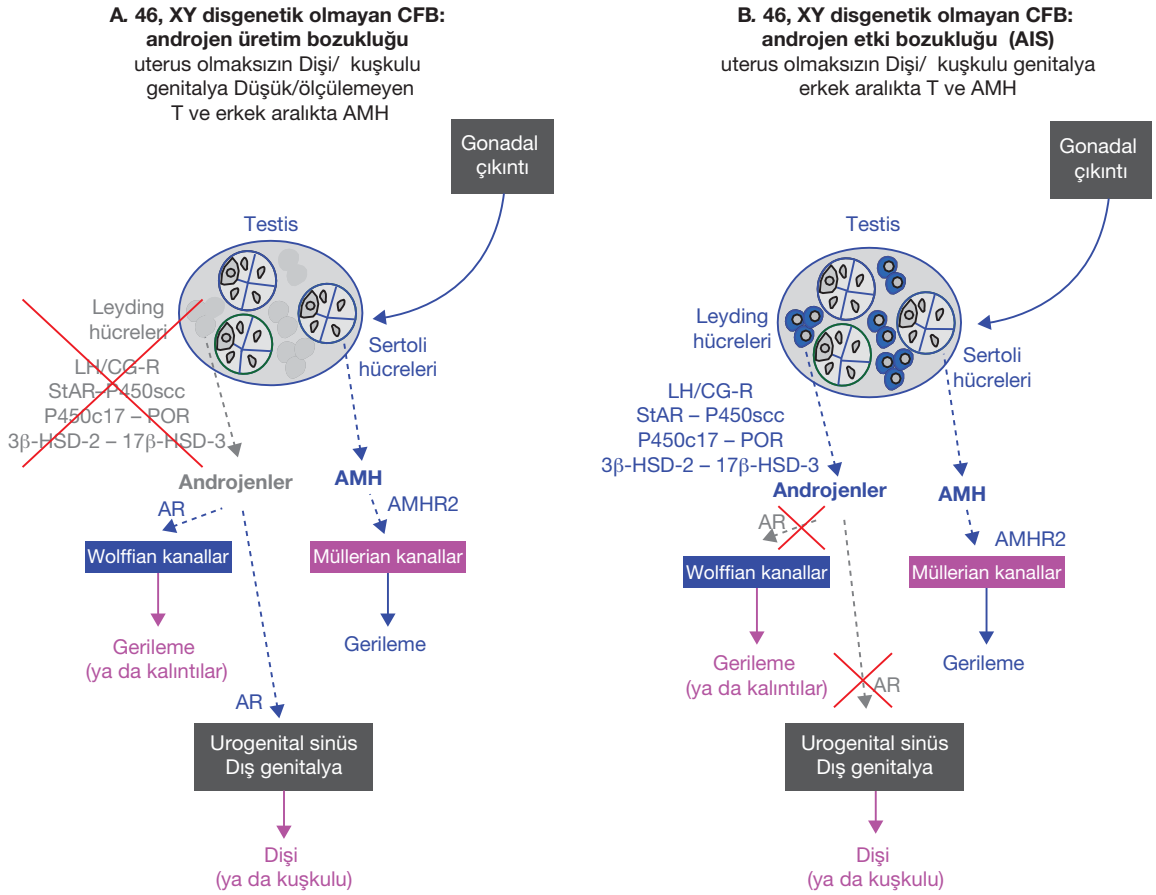
Ürogenital sinüs, her iki cinste mesane, erkek cinste prostat ve üretranın membranöz ve prostatik kısmı ve dişilerde vajinanın alt kısmı ve tüm üretranın oluştuğu kaynaktır. Erkek farklılaşması testosteronun DHT'ye dönüşümüne bağlıdır.

Prostatik tomurcuklar Müllerian tüberkülünün yerinde yaklaşık 10 haftada ortaya çıkar ve solid dallanma kordonlarına dönüşürler. Prostat bezinin olgunlaşması prostatik utricle gelişmesine eşlik eder. Erkeklerde sinoutriküler çıkıntı olarak adlandırılan iki epitel hücresi tomurcuğu, Wolffian kanallarının açıklığına yakın ürogenital sinüsten gelişir ve içe doğru büyür, medial Müllerian tüberkülüyle birleşerek prostat bezinin içine yerleştirilmiş sinoutriküler kordonu oluşturur, vajinanın erkeklerdeki karşılığı prostatik utricle'ı oluşturmak için 18 haftada kanalize olabilir.

Ürogenital sinüsün dişi farklılaşması, perine yüzeyinde ayrı bir vajinal açıklığın alınması ile karakterizedir (Şekil 14–6). Ambiseksüel evrenin sonunda vajinal tohum, mesane boynunun hemen altında yer alır. Kadınlarda vajinanın alt ucu, vajinal rudiment 22 haftada perinenin yüzeyine doğrudan açılana kadar üretra boyunca aşağı doğru kayar. Hymen, vajina ile vestibül haline gelen küçücük ürogenital sinüs arasındaki ayrımı işaret eder.



ŞEKİL 14-6 Ürogenital sinüsün (solda) ve dış genitalyanın (sağda) cinsiyet farklılaşması. Detaylar için metne bakınız. (Reproduced with permission from Rey R, Josso N. Sexual differentiation. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al. Endotext [WWW.ENDOTEXT.ORG]. Published by MDTEXT.COM,INC, 2016. South DARTMOUTH,MA 02748.)



ŞEKİL 14-9 XY disgenetik olmayan CFB patogenezi; **(A)** Androjen yapım bozuklukları. **(B)** Androjen Duyarsızlık Sendromu (AIS) 3B-HSD -2, 3B-Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2; 17-B-HSD-3, 17-B hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3; AMH, anti-Müllerian hormon; AMHR2, AMH reseptörü tip 2; AR, androjen reseptörü; CFB, cinsel farklılaşma bozukluğu; LH/CG-R, Lüteinizan hormon / koryonik gonadotropin reseptörü; P450c17, Sitokrom P450 17-hidroksilaz/17,20-liyaz; P450scc, Sitokrom P450 yan zincir yarılması; POR, Sitokrom P450 oksidoredüktaz; StAR, Steroidojenik Akut Düzenleyici protein; T, Testosteron.

nedir: androjen sentezinde ya da etkisindeki bozukluk uterusu olmayan dişi, AMH'daki defektler uterus bulunduran bir erkek cinsiyet gelişimi ile sonuçlanır.

A. Androjen sentez bozuklukları Testiküler disgenezisin aksine, erken başlangıçlı fetal hipogonadizm ile karakterizedir, testiküler disfonksiyon, androjen sentezinde defekt, Sertoli hücrelerinin değil, Leydig hücrelerinin esas olarak etkilendiği "ayrışmış" veya "hücreye özgü" fetal başlangıçlı primer hipogonadizmin bir formunu temsil eder.

LHCG Reseptör defekti **Leydig Hücre Aplazisi ya da Hipoplazisi** (OMIM 238320) LH/koryonik gonadotropin (CG) reseptörünün (LH/CGR) inaktive edici mutasyonlarına bağlı olarak CFB'nun nadir otozomal resesif bir şeklidir. Leyding hücre farklılaşması ve fonksiyonu bozulmuştur ya da tamamen yoktur, testislerden androjen üretiminin tamamen ya da kısmi eksikliği ile sonuçlanır. fenotipik görünüm dişi dış genital görünümden hafif derecede yetersiz virilizasyona kadar değişir.

46, XY karyotipte serum AMH düzeyleri normal erkek aralığındadır, ve Müller yapılar yoktur. Bazal ve insan hCG -stimüle testesteron düzeyleri düşük ya da ölçülemez, plazma LH yükselmiştir, ve FSH normaldir. Testisler ingüinal kanalda ya da intraabdominaldir ve Sertoli ve germ hücrelerini bulunduran seminifer tübülleri içerir ve Leyding hücreleri yoktur. Kromozom 2p16.3'te bulunan LH/CGR geni içinde bulunan mutasyonların çoğu, yedi transmembran domenini kodlayan ekson 11'de bulunmaktadır.

Kolesterol Biyosentez Defekti **Smith-Lemli-Opitz Syndrome** (SLOS, OMIM 270400) kolesterol sentezinin son adımını engelleyen bir dehidrokolesterol redüktaz (DHCR) defektine bağlıdır. Kolesterol, SHH'nin sinyal iletimi sinir sisteminin, yüz ve ekstremitelerin gelişimi için de gerekli olduğundan, 46, XY yetersiz virilize SLOS hastalarında mikrosefali, düşük kulak, kısa ve geniş burun, yarık damak, geniş gingival ridges, büyüme geriliği, ayak parmağında sindaktili, pilorik stenoz ve konjenital kalp defekti görülür.

CFB görülebilir. Genellikle fonksiyonel testis dokusunun miktarı ile korele testosteron ve AMH seviyeleri vardır.

Ovotestiküler veya disgenetik testiküler CFB tanısı her iki gonad ile ilgili histolojik çalışmalara dayanır.

Virilizasyonu tam ve her iki gonad skrotumda ve normal boyutta ise - fetal karyotip ile genital fenotip arasındaki uyumsuzluk, yeni doğanların sevk edilmesine neden olur- testiküler CFB tanısı neredeyse kesindir. Bu durumlarda, serum gonadotropinler, testosteron ve AMH normal erkek seviyesindedir.

Moleküler çalışmalar *SRY* dizi analizini, *SOX9*, *SOX3* veya *SOX10* duplikasyonlarını veya *SRY* negatif olgularda *RSPO1* veya *WNT4* mutasyonlarını içermelidir.

C. Karyotip 46 olduğunda sonraki adımlar, XY (Tablo 14–5) 46, XY yetersiz virilize yenidoğanlarda, ya gonadlar yeterli testosteron üretemiyordur ya da hedef organ duyarsızlığı vardır. Serum testosteron ve AMH değerlendirmesi üç farklı sınıflandırma da oldukça yararlıdır: (1) disgenetik CFB, (2) izole androjen eksikliği ve (3) androjene son organ defekti. Görüntüleme çalışmaları ve cerrahi prosedürleri içeren anatomik çalışmalar; ilk durumda uterus ve fallop tüplerinin varlığını, ve diğer ikisi uterus ve fallop tüplerinin yokluğu göstermektedir.

Düşük testosteron ve AMH: testiküler disgenezi Serum testosteron ve AMH seviyelerinin aynı yaştaki normal erkek seviyesinin altında olması hem Leydig hem de Sertoli hücre popülasyonlarının etkilenmiş olduğunu gösterir. (yani, disgenetik DSD). FSH ve LH yükselmeside negatif geri-bildirm yokluğunun göstergesidir. Fonksiyonel testiküler doku miktarı genellikle virilizasyon derecesi ile ilişkilidir. Yenidoğan tamamen feminize olduğunda medikal olarak takip edilmelidir çünkü fetal karyotipte uyumsuzluk mevcuttur. AMH sapta-

TABLO 14–5 46, XY veya Y kromozomu içeren kromozomal CFB'nun laboratuvar bulguları.

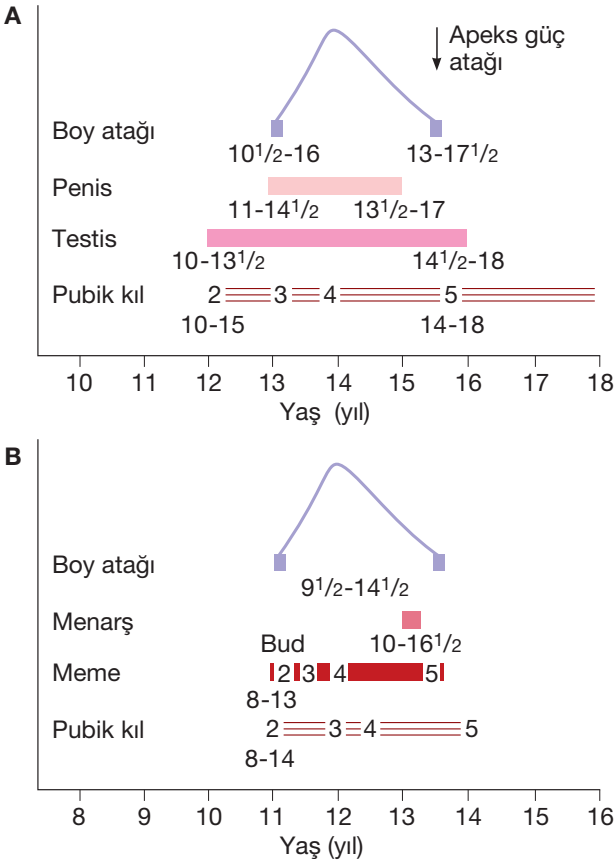
T	AMH	LH	FSH	Diğer hormonal özellikler	Tanılar
Ölçülemeyen hCG cevabı olmayan	Ölçülemeyen	Yüksek	Yüksek	Normal adrenal steroidler	Komplet gonadal disgenezi
Düşük hCG cevabı zayıf olan	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal adrenal steroidler	Parsiyel testiküler disgenezi Asimetrik gonadal farklılaşma
Düşük/normal Poor/normal response to hCG	Düşük/normal	Norma/ Yüksek	Normal/ Yüksek	Normal adrenal steroidler	Ilımlı testiküler disgenezi Ovotestiküler DSD
Ölçülemeyen/düşük hCG cevabı olmayan	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Tüm gonadal steroidler düşük Normal adrenal steroidler	Leydig hücre aplazi/hipoplazi
Ölçülemeyen/düşük hCG cevabı zayıf olan	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Tüm gonadal ve adrenal steroidler düşük	Lipoid konjenital adrenal hiperplazi (StAR/P450scc)
Düşük hCG cevabı zayıf olan	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek pregnenolone and progesterone Düşük kortizol	17α-hidoksilaz eksikliği POR eksikliği
Düşük hCG cevabı zayıf olan	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek 17OH-pregnenolone and 17OH-progesterone Normal kortizol	17-20 liyaz eksikliği
Düşük hCG cevabı zayıf olan	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek pregnenolone, 17OH-pregnenolone and DHEA Düşük kortizol	3β-HSD tip 2 eksikliği
Düşük hCG cevabı zayıf olan	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek Δ4-androstenedione	17β-HSD tip 3 eksikliği
Normal veya Yüksek	Normal	Normal	Normal	Düşük DHT Yüksek üriner 5β/5α-indirgenmiş metabolit oranı: Tetrahydrocorticosterone/ allotetrahydrocorticosterone Etiocholanolone/androsterone	5α-5a-redüktaz tip 2 eksikliği
Normal/Yüksek	Normal/Yüksek	Yüksek	Normal	Normal adrenal steroidler	AIS
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal adrenal steroidler	Malformatif DSD

Not: Erkeklerde referans değerleri ile karşılaştırıldığında serum seviyeleri normal, yüksek veya düşük olarak kabul edilir.

Kısaltmalar: 3p-HSD, 3p-hidroksisteroid dehidrogenaz; 17p-HSD, 17p-hidroksisteroid dehidrogenaz; AMH, anti-Müllerian hormonu; AIS, androjen duyarsızlığı sendromu; DHEA, dehidroepiandrosteron; DHT, dihidrotestosteron; hCG, insan koryonik gonadotropin; P450c17, Sitokrom P450 17-hidroksilaz / 17,20-liyaz; P450scc, Sitokrom P450 yan zincir yarılması; POR, Sitokrom P450 oksidoredüktaz; StAR, Steroidojenik Akut Düzenleyici protein.

belirgindir. Prepubertal kız ve erkekler eşit yağsız vücut kütlesi, iskelet kütlesi ve vücut yağına sahiptir ancak erişkinlikte erkekler kadınlardan 1½ kat fazla yağsız vücut kütlesine, iskelet kütlesine ve kas kütlesine sahipken, kadınlar erkeklerin iki katı yağ kütlesine sahiptir. Kadınlarda vücut yağı, yağsız vücut kütlesi ve kemik yoğunluğu yüzdelerinin pik değerlerine, kilo ve boy artış hızı piklerinde olduğu gibi, erkeklerden yıllar önce ulaşılır.

Kemik büyümesinin en önemli fazları bebeklik ve puberte döneminde gerçekleşir. Kızlar pik mineralizasyona 14-16 yaşlar arasında ulaşırken, erkekler 17,5 yaşta daha geç bir pike ulaşır. Her iki dönüm noktası pik boy uzama hızlanmasından sonradır (Şekil 15-2). Kemik yoğunluğu genetik faktörlerce belirlenir. Ailesel örüntülerde kemik yoğunluğunun azaldığı vakalar puberte öncesinde çalışılsa bile saptanabilir. Herhangi bir nedenle pubertenin geciktiği hastalarda kemik gelişiminde belirgin azalma ve pik kemik yoğunluğuna erişmede gecikme mevcuttur. Ancak pubertenin yapısal olarak geciktiği vakalarda kemik yoğunluğu daha sonra normal aralığa ulaşabilir. Orta dereceli egzersiz kemik kütlesini artırır ancak aşırı egzersiz puberteyi geciktirir. Aşırı egzersizin kızlardaki nihai sonucu kadın atletik triadı olarak bilinen egzersiz ilişkili amenore, prematür osteoporoz ve yeme bozukluğu birlikteliğidir.



ŞEKİL 15-2 İngiliz erkeklerde **(A)** ve kadınlarda **(B)** sekonder seksüel gelişim basamakları. İngiltere'deki yaş aralıkları gösterilmiştir. Amerika'lı kız ve erkeklerde pubertal evreler, İngilizlere göre erken başlar (metne bakınız), fakat gidiş benzerdir (Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys, *Arch Dis Child*. 1970 Feb;45(239):13-23. izinle alınmıştır).

Maalesef Birleşik Devletler 'de adölesanların çok az bir kısmı önerilen günlük yeterli kalsiyum (yaşa bağlı olarak 1000 mg/gün ve üzeri) ve D vitaminini almaktadır ki, bu durum da gelecekteki kemik sağlığı ile ilgili endişeler doğurmaktadır. Sağlıklı bir diyet herkes için önemliyken, puberte gecikmesi veya puberte yokluğu olan hastalarda ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist tedavisi alan hastalarda yeterli kalsiyum ve D vitamini alımının sağlanması özellikle önemlidir.

F. Pubertede diğer değişiklikler Pubertenin diğer karakteristik değişiklikleri direkt veya indirekt olarak seks steroidleri ile yönlendirilmektedir. Örneğin seboreik dermatit görülebilir, ağız florası değişir, çocuklukta nadir olan periodontal hastalıklar gelişebilir. Tip 1 diabetes mellitusda olduğu gibi normal adolesanlarda da insülin direnci yoğunlaşır. Ergenlik, beynin anatomisinde, ergenlik başlangıcına doğru dendritik bağlantıların budandığı ve bunu daha sonra aksonların miyelinizasyonunun izlediği geniş bir değişim zamanıdır. Gerçekten de bu değişimler yaklaşık olarak 25 yaşına dek devam eder ve erken ve orta puberte dönemindeki risk alma davranışlarından ve zayıf muhakeme özelliklerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla karşılaştırıldığında pubertenin daha sonraki dönemlerindeki bireylerin muhakeme yeteneği gibi bilişsel ve yönetsel işlevleri daha fazla olgunlaşmıştır. Ergenlik aynı zamanda depresyonu da içeren birçok önemli psikiyatrik bozukluğun başladığı dönemdir. Beyin mimarisindeki değişimlerin öneminin bir yansıması olarak son günlerde keşfedilen bir gen mutasyonu (C4) gösterilebilir. Bu mutasyon gri madde içerisinde doğru budama bağlantıları olmasını inhibe eder ve şizofreni başlamasıyla ilişkilidir. Pubertede uyku örüntüleri de değişmektedir. Buna göre ışık veya sosyal uyaran olmamasıyla birlikte ergenler çocukluklarına kıyasla daha geç uyanmaya başlarlar. Bu "tarlakuşu gibi" uyku düzeni "baykuş gibi" uyku düzenine dönüşüm 19-21 yaşlarına dek devam etmektedir.

Fetal Hayattan Puberteye Endokrinolojik Değişimler

Hipofizer gonadotropin sekresyonu gestasyonun 20. Haftasından itibaren, hipofiz bezine ulaşmak üzere pitüiter-portal sisteme, GnRH uyarıları salan hipotalamus tarafından kontrol edilir. GnRH sekresyonunun kontrolü arkuat nükleusta bulunan hipotalamik bir puls jeneratörü ile sağlanır. Her iki cinsiyette ve kadınlarda adet döngüsünün ilerlemesi sırasında gonadotropin sekresyonunun sıklığını ve genliğini kontrol eden bir gonadal protein ürünü olan seks steroidleri ve inhibin kontrolüne karşı duyarlıdır (bkz. Bölüm 13).

Erkeklerde LH Leydig hücrelerinden testosteron sekresyonunu ve FSH da Sertoli hücrelerinden inhibin üretimini uyarır. İnhibin FSH inhibisyonunu sağlamak üzere hipotalamik-hipofizer aks üzerine feed back etki gösterir. Kadınlarda, FSH granulosa hücrelerini stimüle ederek östrojen sekresyonunu ve follikül hücrelerini stimüle ederek inhibin sekresyonunu uyarır. Menarşa kadar LH endokrin çevrede minör rol oynamaktadır. Sonrasında LH ovulasyonu tetikler ve daha sonra teka hücrelerinden androjen sekresyonunu uyarır (bkz. Bölüm 13). Fetus ve yetişkin arasındaki gelişimin sürekliliği, hipotalamik-hipofiz-gonadal aksta meydana gelen değişikliklerle iyi bir şekilde gösterilmiştir. Gonadotropinler, ilk trimes-

4. **Radyasyon tedavisi—**Hipotalamik hipofizer alanı içeren santral sinir sistemi ışınlaması tedaviden 6-18 ay sonra (veya daha uzun) hipogonadotropik hipogonadizm gelişimine neden olabilir. GH sekresyonu, gonadotropin sekreyonundan daha sık etkilenir ve GH eksikliği 18-Gy kadar düşük dozlara maruziyetle bile gelişebilir. Gonadotropin eksikliği, hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi gibi diğer hipotalamik eksiklikler daha yüksek radyasyon dozları ile gelişir.

B. İzole gonadotropin eksikliği **Kallmann sendromu 1**, izole gonadotropin eksikliğinin en sık genetik formudur (Şekil 15-4). Bu hastalarda gonadotropin eksikliği, hiposmi veya anosmiye yol açan, olfaktör lobların ve olfaktör bulbusun hipoplazi veya aplazisi ile birliktedir. Dikkat çekici olarak olfaktör testlerin bu bulguyu doğrulamasına rağmen hastalar koku duyularının olmadığını fark edemeyebilirler. Kallmann Sendromunda GnRH içeren nöronlar, olfaktör plakoddan (orjin aldıkları) medial bazal hipotalamusa göç edemez. Bu genetik sendromda ilgili bir soydaki bir bireyde hipogonadizmle beraber veya hipogonadizmsiz anosmi ile birlikte değişken bulgular görülebilir. **X'e bağlı Kallmann Sendromu;** Xp22.3 (OMIM#308700.KAL1) bölgesinde gen delesyonlarına bağlı oluşmaktadır. Bu durum anozmini kodlayan *KAL1* geninin yokluğuna neden olur. Anosmin, GnRH nöronlarının ve olfaktör sinirlerinin hipotalamusa göçünde major rol oynadığı düşünülen bir adhezyon molekülüdür. **Kallmann Sendromu 1**'in, steroid sülfataz eksikliğine bağlı X'e bağlı iktiyozis, gelişme geriliği, muhtemelen mikrodelesyona bağlı kondrodisplazi punctata ile birlikteliği mevcuttur. Kallmann Sendromu 1 ile birliktelik gösteren anomaliler böbrekleri ve kemikleri etkileyebilir ve hastalarda inmemiş testis, jinekomasti ve obezite olabilir. Kortikospinal traktın anormal gelişimine dair MRG bulguları ile birlikte ayna el hareketleri (bimanüel sinkinezi) bildirilmiştir. Hastaların erişkin boya erişmesindeki gecikmeye rağmen erişkin boyu normaldir. **Kallmann sendromu 2 (OMIM#147950)** otozomal dominant paternde kalıtılır ve FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1 OMIM*136350) geninde mutasyona bağlıdır. **Kallmann sendromu 3** (OMIM#244200) otozomal resesif kalıtılır ve prokineticin reseptör-2 ve prokineticin-2 kodlayan *PROKR2* ve *PROK2* mutasyonları ile ilişkilidir. FGF8'de dahil olabilir.

Kisspeptin (OMIM*603286, KISS1 METASTASIS SUPRESÖR; KISS1) ve GRP54 (G protein-coupled reseptör 54 (OMIM*604161, KISS1 RESEPTÖR; KISS1R)) pubertenin başlamasında önemli rol oynamaktadır. GPR54 reseptör (OMIM#614842) geninde mutasyon nedeniyle, kisspeptin-GPR54 aksında defekt gelişimi az sayıda hastada bildirilmiştir. Bu moleküllerde defektler olan ilk kişiler; hipogonadotropik hipogonadizmle başvuran, bazıları akraba

ŞEKİL 15-4 Kallmann Sendromlu 15-10/12 yaşında erkek. Başlangıçta testisleri inmemişti ancak insan koryonik gonadotropini tedavisinden sonra skrotuma indi. Boyu 163,9 cm (-1.5 SD) ve üst segment/alt segment oranı 0,86 (önükoid) idi. Penis ölçümü prepubertal 6,3 x 1,8 cm idi. Her iki testis prepubertal dönemde 1x2 cm idi. Plazma LH ölçülemeyecek kadar düşüktü ve 100 µg GnRH veilmesini takiben çok az yükseldi; FSH minimal yükseldi. Testosteron 17 ng/dl idi ve değişmedi. Standart kokuları alma yetisi yoktu (Yen SSC, Jaffe RB, *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1978. izin ile alındı).

ŞEKİL 15-6 İdyopatik gerçek puberte prekokslu 2-5/12 yaşında erkek. On aylıkken pubik kıllanma, fallik ve testiküler büyümesi vardı. Bir yaşında iken boyu ortalamanın 4 SD üzerinde idi; fallus 10 x 3,5 cm; her bir testis 2,5 x 1,5 cm idi. Plazma LH pubertal idi ve 100 µg GnRH verilmesini takiben erişkinler paterninde artış gösterdi. Plazma testosteron 416 ng/dl idi. Fotoğraf çekildiğinde 11/2 yıldır medroksiprogesteron asetat tedavisi alıyordu (LH ve FSH sekresyonunu suprese etmek için), hızlı boy uzaması, gonadotropin ve testosteron sekresyonu azalmıştı. Boyu o noktada 95,2 cm idi (bu yaşın ortalamasından >2 SD daha fazla); plazma testosteron 7 ng/dl idi. 100 µg GnRH'dan sonra supresyon göstergesi olarak plazma LH hafifçe arttı. (Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 1978. İzniyle üretilmiştir).

mal dominant veya (erkeklerde) X'e bağlı dominant kalıtımlı gerçek puberte prekoks bildirilmiştir.

B. İdyopatik santral (komplet veya gerçek) izoseksüel puberte prekoks Erken gelişime ailevi yatkınlığı ve herhangi bir organik bozukluğu olmadan etkilenmiş çocuklar idyopatik santral puberte prekoks olarak değerlendirilmelidir. Santral sinir sistemi anatomik anomalisi olmadan epilepsi ve gelişimsel gecikme ile birlikte olan puberte prekoks bu durumdan bir santral sinir sistemi sürecinin sorumlu olduğunu işaret eder.

Pubertal gelişim normal akışı takip edebilir veya artıp azalabilir. Serum gonadotropin ve seks steroid konsantrasyonları ve GnRH veya GnRH agonistine yanıtlar normal pubertal kişilerdekilerle benzerdir. İdyopatik santral puberte prekoksta, gerçek izoseksüel erken gelişimin tüm formlarında olduğu gibi erkeklerde ilk işaret testiküler büyüme, kızlarda ise meme gelişimi veya nadiren kılların belirmesi ilk bulgudur. İdyopatik santral puberte prekoks kızlarda erkeklerden daha sık ortaya çıkar. Bazı çalışmalara göre, puberte prekokslu çocuklarda tedavisiz durumdayken, artmış vücut kitle indeksi nedeniyle obeziteye yatkınlık vardır.

C. Puberte prekoksun genetik nedenleri Bazı ailelerde GRP54 geninin inaktive edici mutasyonları sonucunda puberte yokluğu veya gecikmesi bulunurken, izoseksüel pubetre prekoksu olan bir hastada kisspeptine yanıt olarak hücre içi sinyal yolaklarında uzamış aktiviteye neden olan bir GRP54 mutasyonu gösterilmiştir. Bu durum ayrıca GRP54-Kisspeptin aksının puberte kontrolündeki önemini de göstermektedir. Yine KISS 1 geninde mutasyon nedeniyle ligantında uzamış etkinlik ve puberte prekoks görülen bir erkek çocuk da tanımlanmıştır.

MRKN3 geni anne tarafından kodlanır ve maternal allelin susturulmasına yol açar. Bu, pubertal gelişim üzerinde bir frenleme etkisi gösterdiği düşünülür ve bu nedenle, paternal inaktive edici bir mutasyon meydana geldiğinde, maternal alel susturulduğu için çocuk, puberte prekoks yaşar. Günümüzde çok sayıda ailede bu mutasyonlar bildirilmiştir. Bunlarda etkilenen kız çocuklarında, pubertenin 6 yıl gibi ortalama bir erken başlangıç gösterdiği, erkeklerin ise daha az etkilendiği ve puberte döneminin daha geç başladığı bildirilmektedir.

Puberte prekoks ile ilişkili kromozomal anormalliklere sahip diğer sendromlar arasında Williams-Beuren sendromu, Russell-Silver sendromu, Temple sendromu, Prader Willi sendromu ve Rett sendromunu andıran durum sayılabilir.

D. Santral sinir sistemi bozuklukları

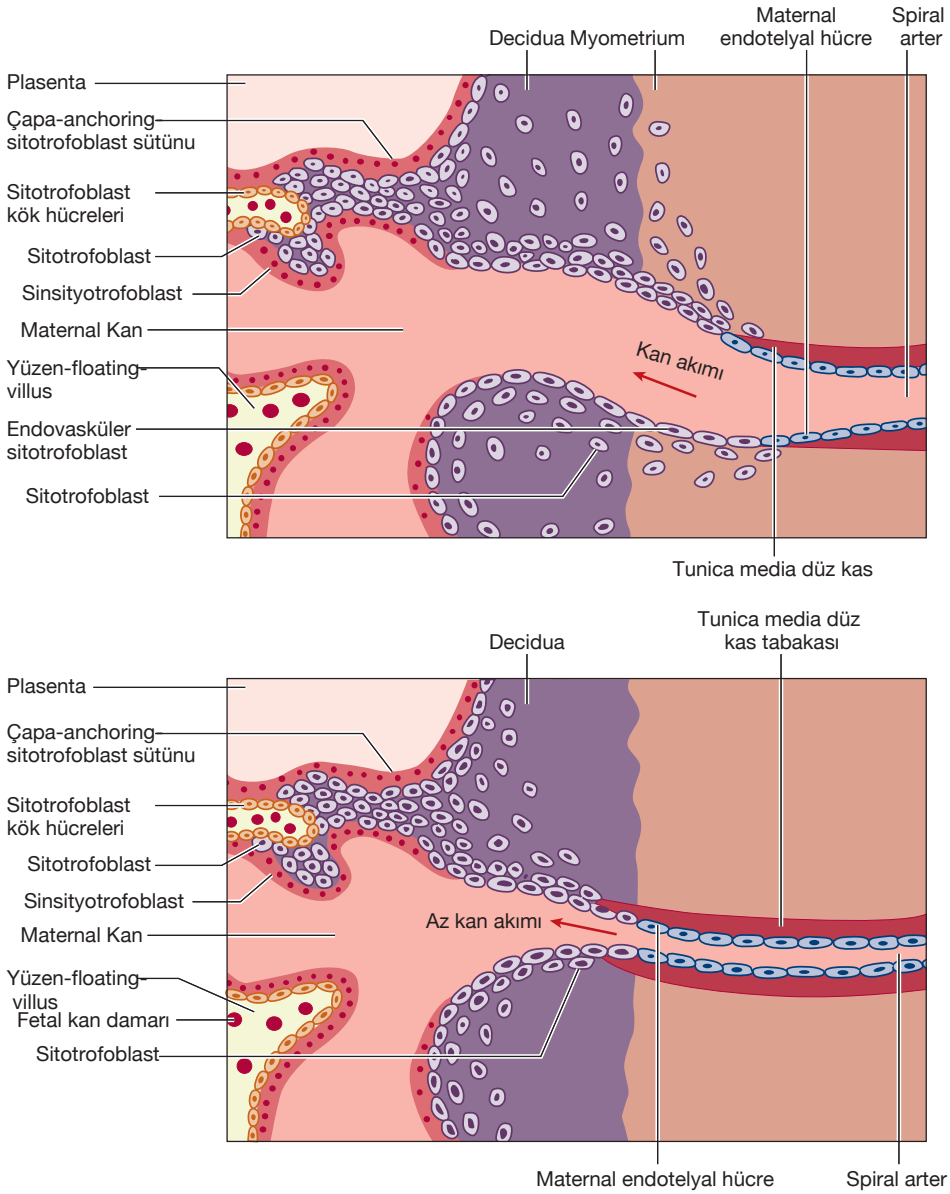
1. **Tümörler –** Santral sinir sistemi tümörleri her iki cinste de olabilse de erkeklerde kızlardan daha sık rastlanan santral puberte prekoks nedenleridir. Bu nedenle ciddi şüphecilik şarttır. Optik gliomlar veya hipotalamik gliomlar, astrositomalar, ependimomalar, germinomalar ve diğer santral sinir sistemi tümörleri GnRH sekresyonunu inhibe eden nöral yolaklarla etkileşirek, santral sinir sisteminin gonadotropin sekresyonu üzerine baskısını ortadan kaldırır ve puberte prekoksa neden olabilir. Optik gliom veya nörofibromatozis tip 1'li hastalarda puberte prekoks olabilir ancak izole nörofibromatozisli (optik gliomu olmayan) hastalarda puberte prekoks bildirilmemiştir. Dikkat çekici olarak gecikmiş puberteye neden olduğu bilinen kraniofarengiomalar aynı zamanda erken puberte gelişimini de tetikleyebilir. Radyasyon tedavisi sıklıkla komplet cerrahi ekstripasyonun mümkün olmadığı germinomlar ve kraniofaringiomalar gibi radyosensitif tümörler için uygundur. Kraniofaringiomaların tam çıkarılması beklenmeyen rekürrenslerle ilişkilidir; cerrahiye ek olarak radyoterapi bu tümör için anahtar tedavidir.

   Tuber sinerium hamartomları GnRH ve median eminenste bulunanlara benzer nörosekretuvar hücreler ihtiva ederler ve GnRH sekresyonu ile puberte prekoksa neden olabilirler. Santral puberte prekoksla ilişkili bazı hamartomlar GnRH'u yükseltmezler. Bunun yerine Dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming growth factor) (TGF)-α içerirler ki, bu da GnRH sekresyonunu uyarmaktadır.

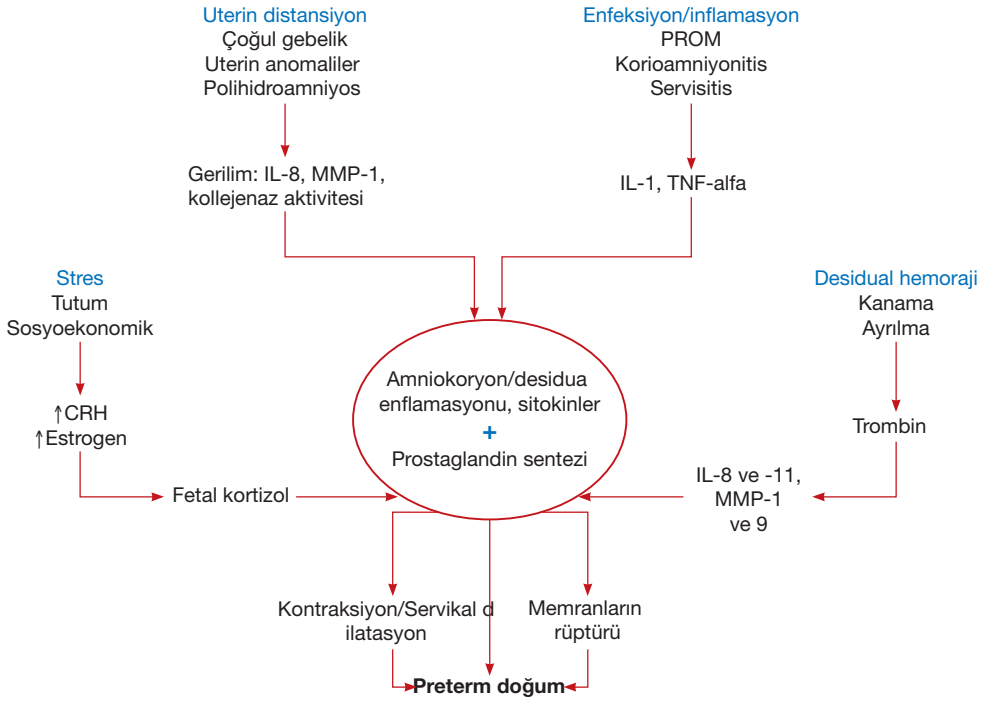
sonuçlanacaksa, ovum 24-48 saat içinde fertilize olmalıdır. Ovulasyon sırasındaki yaklaşık 48 saatte servikal mukus bol, akışkan, hafifçe alkalindir ve spermler için kanal ve filtre gibi davranan jel matriks oluşurur. Sperm koitustan 5-10 dk sonra fallopian tüpün (ampulla) 1/3 dışında belirmeye başlar ve yaklaşık 24-48 saat süresince serviksten bu lokalizasyona göç etmeye devam eder. Vaginal fornikslerde bulunan 200 x 10^6 spermin sadece 200'ü distal tüpe ulaşır. Fertilizasyon normalde ampullada olur.

İmplantasyon ve hCG Yapımı

Embiryonun uterusa invazyonu, ovülasyondan ve fertilizasyondan sonraki 8-10 günde, implantasyonun özel bir döneminde olur, bu sıradaki konseptus (döllenme ürünü) blastokisttir. Bir alfa-v-beta-3 integrin reseptör ligandı olan vitronektin maternal ve embiryonik epitel arasındaki çeşitli bağlantılardan biridir. Plasentanın iki epitelyal katmanı olan sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast, blastokistin endometriu-



ŞEKİL 16-1 İnsan plasental yatağının mikroanatomisi. Oksijen, besinler ve atım ürünleri fetüs ve anne arasındaki bu arayüzey boyunca karşılıklı alınıp verilir. Normal plasental gelişimde (üst panel), fetal orijinli invazif sitotrofoblastlar maternal spiral arterleri, maternal endotel hücrelerin yerine geçerek ve küçük çaplı dirençli damarları, fetal büyümeyi devam ettirmek için yeterli plasental perfüzyonu sağlama yeteneği olan büyük çaplı depolama kapasitesi olan damarlara değiştirerek invaze ederler. Preeklampside ve bazı fetal büyüme kısıtlılığı durumlarında sitotrofoblastlar invazif endotelial fenotipi edinmekte başarısız olurlar. Karşılık olarak spiral arterlerin invazyonu yüzeyeldir ve küçük çaplı rezistan damarlar olarak kalırlar (alt panel). Bu durum plasental iskemiye yol açabilir (Karumanchi SA, ve ark. Preeclampsia: a renal perspective. Kidney Int. 2005;67:2101'den izinle adapte edilmiştir).



ŞEKİL 16-4 Preterm doğum yol açan önemli yolaklar.

ve östrol seviyeleri fetal hipotalamik-hipofizer-adrenal aksının aktivasyonu tahmin etmek için kullanılmıştır ama klinik çalışmalar, klinik yararlılıklarını ve preterm doğumu doğru tahmin ettiklerini göstermekte başarısız olmuşlardır. Çok sayıda çalışma servikal kısalma ve izleyen preterm doğum arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Transvajinal servikal ultrasonografinin serviks uzunluğunu değerlendirmede tekrarlanabilir ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, PTD öyküsü olmaksızın, servikal uzunluğu <2.5 cm ölçülen kadınlarda vajinal progesteron desteğinin PTD riskini azalttığı gözlenmiştir. Serviks boyu 2.5 cm'den küçük olan kadınlarda, serklaj başka bir etkin stratejidir.

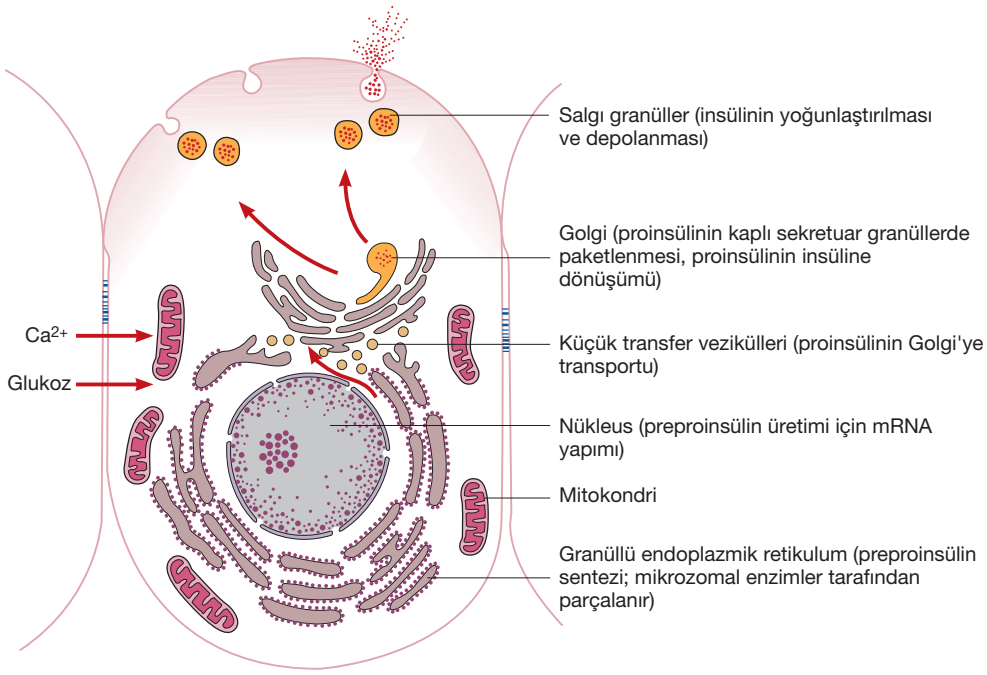
Tamamlayıcı progesteron tedavisinin yüksek riskli populasyonda prterm doğum sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Preterm doğum öyküsü olan kadınlarda 17α-hidroksiprogesteron kaproatın 16-20. haftadan 36. haftaya kadar haftalık enjeksiyonun tekrarlayan preterm doğumu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılmış 10 plasebo kontrollü çalışmanın meta analizinde progesteron tedavisinin tekrarlayan preterm doğum sıklığını %36'dan %26'ya azaldığı bulunmuştur. Diğer ulaşılabilir tedavilerin olmaması nedeni ile çoğu sağlayıcılar yüksek riskli hastalarda progesteronu önleyici tedavi olarak kullanmaktadırlar ancak progesteron saptanmış doğumu durdurmamaktadır. Fetal fibronektin (fFN) plasental membranlarda ve desiduada bulunan bazal membran proteinidir. Bir çok çalışmada, fFN varlığında artmış PTD riski ve yokluğunda azalmış PTD riski gösterilmiştir. Negatif fFN, %95 oranında takip eden 14 gün içinde doğum olmayacağını gösterir, ancak preterm doğumu ekarte etmek için kısmen faydalıdır.

Preterm Eylemin Yönetimi

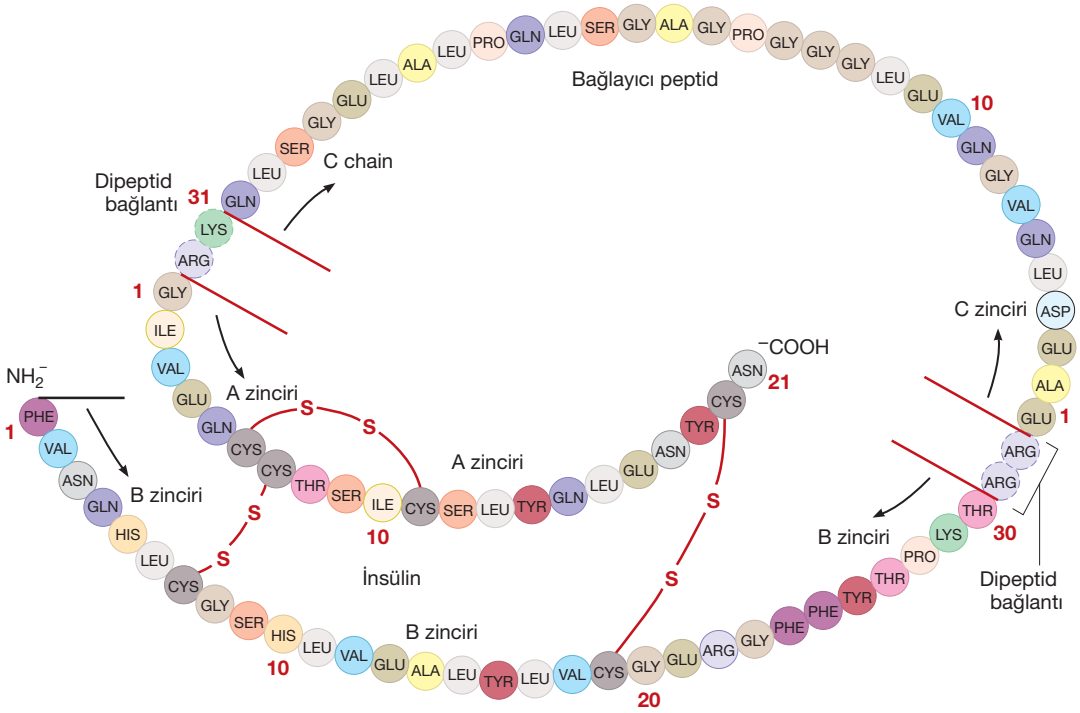
Preterm eylem tanısı konulur konulmaz hastanın tokoliz, beklemek veya doğuma mı izin verdiğinin anlaşılmasına önem verilmelidir. Tam gestasyonel yaşı doğrulamak önemlidir, çünkü eğer 34 haftanın altındaysa, bu populasyonda neonatal morbidite ve mortaliteyi belirgin azaltan glukortikoidler verilmelidir. Tokolitik tedavi gebeliği kortikosteroid uygulanmasına zaman kazandıracak kadar uzatmayı sağlamak için kullanılır. Fakat tokolitik ve steroid tedavi uygunsuz maternal ve fetal sonuçları olabilir kullanımları bu nedenle preterm eylemde olan ve spontan preterm doğum için yüksek riskli kadınlarla sınırlandırılmalıdır.Genel olarak tokolitik ilaçlar gebeliği 2-7 gün uzatabilirler. Birinci seçenek tokolitik ilaç yoktur ve seçenekler beta mimetikler, magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokerleri ve NSAİİ'lardır (non-steroid antiinflamatuar ilaç). Avrupa'da OTR antogonisti atosibanın kullanımı onaylanmıştır. Tokolitik seçimi maternal/fetal durum, yan etki ve gestasyonel yaşa göre yapılmalıdır. Ciddi yan etkiler nadirdir ama potansiyel olarak hayatı tehdit edicidir. Beta mimetik ve kalsiyum kanal blokerleri artmış pulmoner ödem riski ile ilişkilidir. Magnezyum sülfat maternal letarji, uyku hali, çift görme, bulantı ve kusmaya neden olabilirler. NSAİİ fetal oligohidroamnios ve duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilirler. Kalsiyum kanal blokerleri iyi maternal ve fetal güvenlik profiline sahip tek ajan gibi görünmektedir. Tokolitik ilaçların kombinasyonu potansiyel olarak maternal morbiditeyi arttırmaktadır ve dikkatle kullanılmalıdır.

POSTTERM GEBELİK

Postterm gebelik; 42 haftaya uzamış veya 42 haftayı geçmiş gebeliktir ve fetüs için ciddi risklerle ilişkilidir. En önemlisi 42. haftada perinatal mortalite oranı (ölüdoğum ve erken neonatal ölüm) terme göre iki kat artmıştır (1000 doğumda 2-3 ölüme karşı 4-7 ölüm) ve 43. haftadan sonra altı kat artmıştır. Olası nedenler uteroplastenal yetmezlik, mekonyum aspirasyonu ve intrauterin enfeksiyondur. Postterm gebelik aynı zamanda düşük Apgar skoru, oligohidroamniyos ve hi-



ŞEKİL 17-2 Glukoz aracılı insülin biyosentez ve salınımında görev alan pankreatik β hücresi yapısal komponentleri. (Junqueira LC, Carneiro J, Long JA. *Basic Histology,* 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 1986'den izinle alınmıştır.)



ŞEKİL 17-3 İnsan proinsülininin yapısı; C peptid ve insülin molekülleri dipeptid bağlarla iki bölgeden bağlanmıştır.

TABLO 17–4 Glukagon ilişkili peptidlerin biyolojik etkileri.

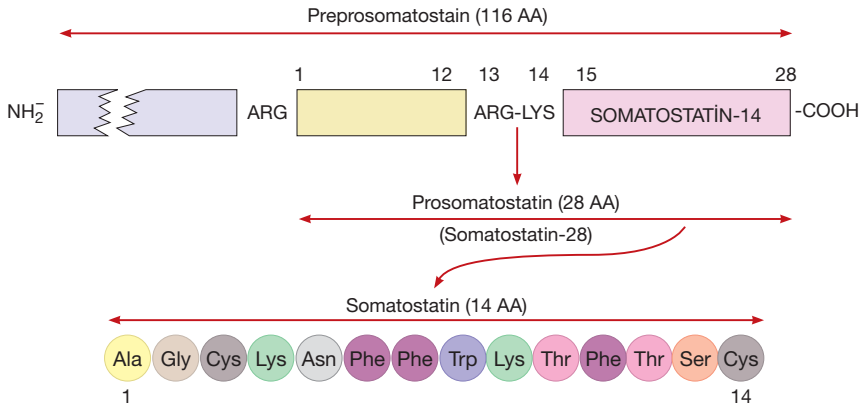
Hedef Doku	Glukagon	GLP-1	GLP-2	GIP
Adacık	İnsülin salınımını **stimüle eder**	İnsülin ve somatostatin salınımını **stimüle eder** Glukagon salınımını **inhibe eder** (indirek) β hücre ölümünü **inhibe eder**		İnsülin, somatostatin ve glukagon salgılarını **stimüle eder** Glukagon slagısını **inhibe eder** (indirek olarak) β hücre ölümünü **inhibe eder**
Karaciğer	Glikojenolizi, glukoneogenezi, yağ asit oksidasyonunu ketogenezi **stimule eder** Glikojen ve yağ asit sentezini **inhibe eder**			
Mide		Mide asit salınımını **inhibe eder** Mide boşalmasını **inhibe eder**		Mide asit salınımını ve mide boşalmasını **inhibe eder**
İncebarsak			Mukozal rejenerasyon ve besin emilimini **stimule eder** Motiliteyi **inhibe eder**	L-hücrelerinden GLP-1 salgısını artırırlar
Adipoz doku				Adipogenezi, Lipogenezi ve adipokin üretimini **stimüle eder**
Beyin (hipotalamus)		İştahı **baskılar**		

Yemek sonrası L hücreleri, GLP–1 ile birlikte GLP–2 de salgılar. Tıpkı GLP-1 gibi GLP-2 de, glukagon ve GLP–1 reseptörleri ile yakından ilişkili olan kendine özgü GPCR'lere bağlanır ve DPP-IV tarafından inaktive edilir. GLP-2'nin esas hedefi ince barsaklar olup, mukozal büyüme ile birlikte besin absorbsiyonunu uyarır ve motiliteyi inhibe eder.

Duodenum ve jejenumdaki K hücreleri, 42 aminoasitli inkretin peptid olan **GIP**'i üretir. Fonksiyonel ve dizlimsel olarak GLP-1'e benzer, fakat farklı bir genin ürünü olup, farklı bir reseptöre bağlanır. Bağlandığı resptör olan GIPR de, glukagon ilişkili $G\alpha_s$ bağlı reseptörler ailesine aittir. K hücreleri, glukoza —β hücresi tarafından kullanılan benzer yolak ile (Bkz Şekil 17-5)— ve lipidlere yanıt olarak GIP salgılar. İlginç olarak GIP prepropeptidi α hücrelerinde de eksprese olur. Fakat α hücrelerindeki prohormon konvertaz 2, intestinal GIP_{1-42}'nin 12 karboksil aminoasitini kaybetmesi ile oluşan GIP_{1-30} gibi daha kısa bir peptidi üretir. Her iki GIP formu da benzer etki gösterir. GIP'in reseptörü aracılığı ile oluşturduğu etki, GLP-1'in mide ve β hücresine etkisiyle benzerdir. α Hücreleri de, GIP'in direk olarak glukagon sekresyonunu uyardığı GIP reseptörlerini eksprese eder. Ancak GIP aynı zamanda, indirek olarak insülin sekresyonunu uyararak glukagon salgısını baskılar. GIP reseptörü adipoz doku ve kemiktede eksprese olur. GIP'in, yağ dokusunda yeni adipositlerin diferansiyasyonunda önemli bir rolü vardır ve olgun adipositlerde lipogenezi ve adipokin üretimini uyarırır. Kemikte osteoblastları uyarır ve kemik dansitesini artırır.

3. SOMATOSTATİN

Pankreatik δ hücreleri, somatostatin genini 3. kromozomun uzun kolunda kodlar. 116 aminoasitlik bir peptid olan preprosomatostatinin karboksil terminalinin parçalanmasıyla, moleküler ağırlığı 1640 o1an, 14 aminoasitlik siklik bir polipeptid olan somatostatin oluşur (Şekil 17-10). İlk olarak



ŞEKİL 17-10 Somatostatinin, aminoasit dizilişi ve prosomatostatin ve preprosomatostatindeki dibazik aminoasit rezidüsünden ayrışması

tip 2 diyabetli hastanın aksine; bu hastalar, genellikle obez değildirler ve insülin direnci ile ilişkisi yoktur. Daha çok bu hastalarda glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunda defekt vardır. Ketozise yatkın olmadıkları ve insülin dışı tedavilere başlangıçta iyi cevap verebildikleri için; erken başlangıçlı erişkin diyabeti **("Maturity Onset Diabetes of Young" -MODY)** olarak isimlendirilirler. Tek gen bozukluğu ile seyreden farklı tipler tanımlanmıştır ve hepsi glukoz aracılı insülin salınımında bozukluk göstermektedir. MODY 2 glukokinaz enziminde anormallik sonucu oluşmaktadır. MODY'nin diğer çoğu tipi, β hücrelerindeki veya β hücre prekürsörlerindeki gen ekspresyonlarını düzenleyerek β hücre fonskiyonunu ve gelişimini kontrol eden nükleer transkripsiyon faktörlerinin mutasyonlarına bağlı oluşmaktadır (Şekil 17-11 ve Tablo 17–8).

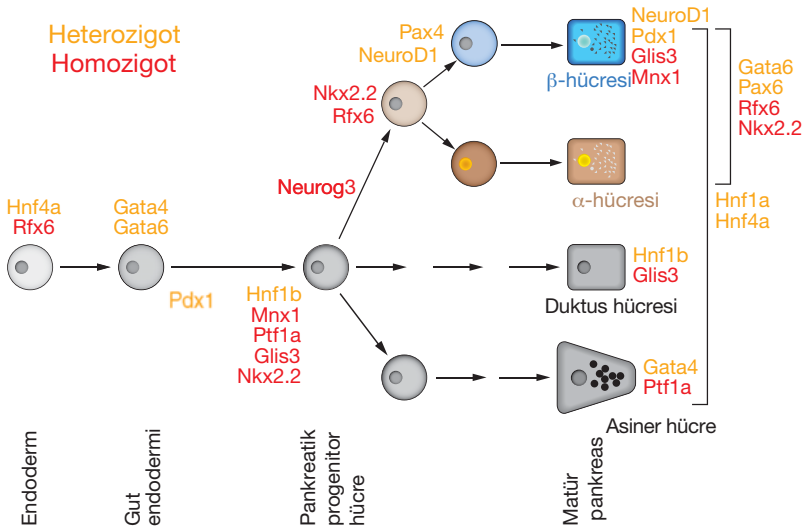
MODY1, Almanya'dan Michigan'a 1861'de göç eden, R-W ailesi olarak bilinen bir Alman çiftin torunların soyundan gelen çok sayıda üyesinde saptanmıştır. Bu aile, 1958'den beri takip edilmiş ve 1996'da bozukluğun, pankreatik β-hücrelerinde olduğu kadar karaciğerde de bulunan bir nükleer transkripsiyon faktörünün nonsense mutasyonundan kaynaklandığı ortaya konmuştur. Bu gen, hepatosit nükleer faktör–4α (HNF–4α) olarak isimlendirilmiş olup, 20. kromozom üzerinde yer alır. Bu mutasyon, MODY grupları arasında en seyrek görüleni olup, Michigan ailesi dışında pek az ailede bildirilmiştir. Bu hastalar β hücre fonksiyonlarında, ilerleyici bir kayıp sergilerler ve tip 1 diyabette görülene benzer sıklıkta mikroanjiyopatiyi de içeren kronik komplikasyonlara maruz kalırlar. İnsülin tedavisi bu hastalar için çoğunlukla daha yararlı olur.

MODY 2, ilk olarak Fransız bir ailede gösterilmiş olup, bugün dünyanın pek çok farklı bölgesinde çeşitli etnik gruplarda da saptanmıştır. Yedinci kromozom üzerinde çok sayıda farklı glukokinaz gen mutasyonu tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Pankreas β hücrelerinde glukokinaz, glikolizdeki hız kısıtlayıcı basamağı kontrol eder ve dolayısıyla glukozdan ATP üretim oranını ve glukoza insülin salgı yanıtını belirler (Bkz. Şekil 17-5). Glukokinaz aktivitesinde azalma, β hücrelerinin glukoza duyarlılığını değiştirerek; insülin sekresyonunu uyarmak için daha yüksek plazma glukoz düzeylerini gerektirir. Bu da açlık hiperglisemisi ve hafif seyirli diyabetle sonuçlanır. Bazen bu mutasyonlar, enzim fonksiyonlarını tamamen bitirirken, bazı olgularda kısmi bir azalma olur. Diğer MODY tiplerinin aksine, bir GCK allelinde mutasyonu (heterozigot) olan hastalar iyi gidişli olup, çok az ya da hiç kronik komplikasyon gözlenmez. İnsülin kullanımı gerekmeksizin diyet ve oral antidiyabetiklere iyi cevap verirler. Öte yandan, her iki allelde de glukokinaz mutasyonu mevcut olan nadir olgularda, doğumda görülen, immün olmayan, tam bir insülin yetersizliğinin olduğu kalıcı neonatal diyabet (Bkz. sonra) saptanır.

MODY 2'ye sebep olan ve glukokinaz enzim aktivitesini azaltan mutasyonun aksine glukokinaz enzim aktivitesini artıran nadir GCK mutasyonları artmış insülin sekresyonuna ve hipoglisemiye neden olabilir (Bkz bölüm 18). Bu da glukokinaz enziminin glukoza β hücre yanıtını belirlemede anahtar rol oynadığını gösteremektedir.

MODY 3, 12. kromozomda yer alan hepatosit nükleer faktör–1α (HNF–1α) geninin mutasyonu sonucu oluşur. Avrupa toplumunda, en sık MODY formudur ve birçok farklı mutasyonu bildirilmiştir. *HNF*–4α gibi *HNF*–1α transkripsiyon faktörü de, pankreatik β hücrelerinde ve karaciğerde eksrese olur. Yine *HNF*–4α'ya benzer şekilde, HNF–1α mutasyonları da pankreatik β hücrelerinde azalma ile birlikte seyreden progresif diyabet formuna neden olur. Genellikle insülin tedavisine bağımlı olurlar ve yüksek mikroanjiyopatik komplikasyonlar gelişir. *HNF*–1α mutasyonu taşıyan hastaların sıklıkla dolaşımdaki C-reaktif proteini düzeyi azalmıştır. Bu hastalarda, ilk dönemlerde sülfonilürelere karşı artmış bir yanıt gözlenmesi dikkati çekmiştir.

HNF1α ve HNF4α, PDX1 ve NEUROD1(sonra tartışılacak)'i de içeren diğer bazı β hücre transkripsiyon faktörleriyle beraber, birbirleriyle etkileşen bir transkrispiyon faktör ağı oluştururlar (Şekil 17-11). Bu transkripsiyonel ağ, hem β

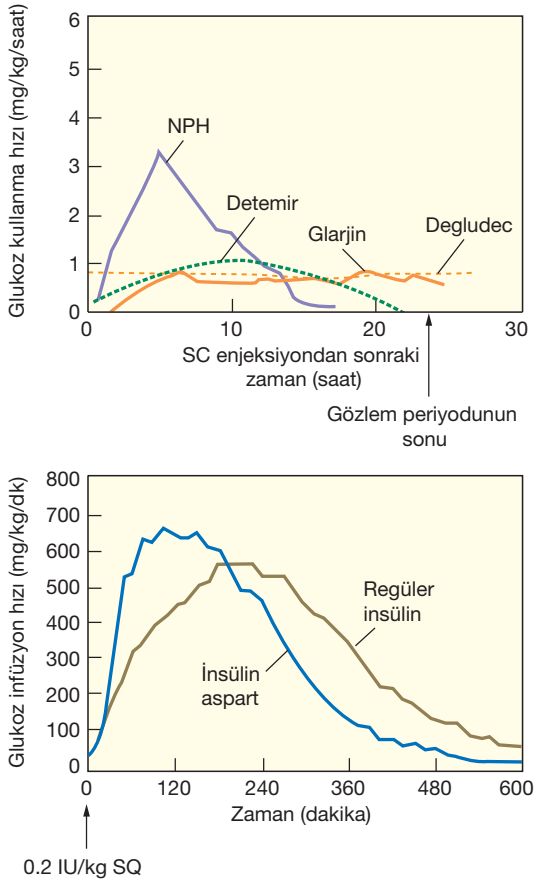


ŞEKİL 17-11 Son endoderm oluşumundan başlayarak pankreas gelişimi sırasında pankreatik hücre tiplerinin farklılaşmasını gösteren basitleştirilmiş model. Sürece dahil olan ve insan diyabetini etkileyen transkripsiyon faktörleri majör ekspresyon zamanında gösterilmiştir. Daiyabete yol açan mutasyon heterozigot ise turuncu ile homozigot ise kırmızı ile gösterilmiştir.

TABLO 17–12 Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Tablet Dozu	Günlük Doz	Etki Süresi (h)
Sülfonilüreler			
Asetohekzamid (Dymelor)	250 ve 500 mg	0,25–1,5 g, tek veya bölünmüş 2 doz	8-24
Klorpropamid (Diabinese)	100 ve 250mg	0,1–0,5 g, tek doz olarak.	24-72
Gliklazid (ABD'de yok)	80 mg	40–80 mg tek veya 160–320 mg bölünmüş doz	12
Glimepirid (Amaryl)	1,2 ve 4 mg	1–4 mg, tek dozda, maksimal doz günde 8 mg tek doz	24'e kadar
Glipizid (Glucotrol)	5 ve 10 mg	2,5–40 mg, tek veya bölünmüş 2 doz, aç karnına	6-12
(Glucotrol XL)	2,5, 5 ve 10 mg	20 mg dozuna kadar, günde tek seferde	24'e kadar
Gliburid (DiaBeta, Micronase)	1.25, 2.5 ve 5mg	1,25–20 mg, tek veya bölünmüş 2 doz	24'e kadar
Glynase	1.5–3 ve 6 mg	1,5–19 mg tek veya bölünmüş 2 doz	24'e kadar
Tolazamid (Tolinase)	100, 250 ve 500mg	0.1-1 g, tek veya bölünmüş 2 doz	24'e kadar
Tolbutamid (Orinase)	250-500 mg	0.5-2 g, 2 veya 3 bölünmüş dozda	6-12
Meglitinid analogları			
Repaglinid (Prandin)	0.5, 1 ve 2 mg	0.5-4 mg, günde 3 kez, yemeklerden önce	3
Mitglinid (Japonyada mevcut)	5 ve 10 mg	5 veya 10 mg, günde 3 kez, yemeklerden önce	2
D-Fenilalanine			
Nateglinid (Starlix)	60–120 mg	60 veya 120mg, günde 3 kez, yemeklerden önce	1,5
Biguanidler			
Metformin (Glucophage)	500, 850, 1000mg	1–2,5g; 2 veya 3 defa, yemeklerle birlikte 1 tablet	7-12
Uzamış salınımlı metformin (GlucophageXR)	500 ve 750 mg	500–2000 mg/günde bir kez	24'e kadar
Tiazolidinedionlar			
Rosiglitazon (Avandia)	2, 4 ve 8 mg	4-8mg /gün (bölünebilir)	24'e kadar
Pioglitazon (Actos)	15, 30 ve 45 mg	15–45 mg/gün	24'e kadar
Alfa-Glukozidaz inhibitörleri			4
Akarboz (Precose)	50 ve 100 mg	75–300 mg, 3 bölünmüş dozda, ilk lokmayla birlikte	4
Miglitol (Glyset)	25, 50 ve 100mg	75–300 mg, 3 bölünmüş dozda, ilk lokmayla	
GLP-1 reseptör agonistleri			
Albiglutid (Tanzeum)	30,50 mg tek dozluk kalem (toz)	Sulandırıcı ile karıştırın ve cilt altı enjekte edin. Alışılmış doz 30 mg. Gerekirse doz 50 mg'a çıkılabilir.	1 hafta
Dulaglutid (Trulucity)	0,75, 1,5 mg tek dozluk kalemler veya daga önce doldurulmuş şırınga	0,75 mg cilt altı. Gerekirse doz 1,5 mg'a çıkılabilir	1 hafta
Exanatid (Byetta)	5–10 mikrog	5 µg cilt altı enjeksiyon şeklinde, günde iki kez başlanır, kahvaltı ve akşam yemeğinden 1 saat önce, 1 ay sonra günde iki defa 10 µg'a çıkılır. Hesaplanmış kreatin klirensi <30 ml/dakika ise kullanılmaz.	6
Exanatid uzun etki salınımlı (Bydureon, Byetta LAR)	2 mg toz	Verilen sulandırıcı ile karıştırıp cilt altı enjekte edilir. Aralarda buzdolabında saklanmalıdır.	1 hafta
Liraglutid (Victoza)	0.6, 1.2 ve 1.8 mg	0.6 mg cilt altı enjeksiyon şeklinde, günde bir kez başlanır, 1 hf sonra yan etki olmazsa 1.2 mg dozuna çıkılır, gerekirse doz 1.8 mg'a artırılabilir	24
Lixisenatid (Adlyxin)	10 ve 20 mikrog	Günlük 10 µg cilt altı enjeksiyon ile başlanır 2 hafta sonra 20 µg doza çıkılır.	24
DPP-4 inhibitörleri			
Alogliptin (Nesina)	6,25, 12,5 ve 25 mg	Günlük doz 25 mg, hesaplanmış kreatin klirensi 30-59 ml/dak ise 12,5 mg, klirens <30 ml/dak ise 6,25 mg.	24
Linagliptin (Trajenta)	5 mg	Günde 5 mg	24
Sitagliptin	25, 50 ve 100mg	100 mg, günde bir kez oral olarak, hesaplanan kreatinin klirensi 30–50 mL/dk ise doz 50 mg'a düşülür. Kreatinin klirensi 30'dan azsa 25 mg/gün verilir.	24
Saxagliptin	2.5 ve 5 mg	2.5 veya 5 mg, günde bir kez. Hesaplanan kreatinin klirensi ≤50 mL/dk ise veya aynı zamanda ketokonazol gibi güçlü CYP3A4/5 inhibitörü alıyorsa doz 2.5 mg'a düşülür.	24

(*Devam ediyor*)



ŞEKİL 17-12 Çeşitli insülin tiplerinin etki süresi ve etkinlik düzeyleri (açlık koşulunda bir diyabetikte). Burada belirtilen ortalama teröpatik dozun üzerine çıkıldığında etki süresi belirgin şekilde uzayabilir.

U/mL (U300), insülin degludec 200 U/mL (U200), insülin lispro 200 U/mL (U200) ve regüler insülin 500 U/mL (U500) (Şekil 17-12; Tablo 17-13 ve 17-14).

Verilen etki başlangıcı, pik etki ve etki süresinin yaklaşık değerler olduğu ve bu parametrelerin hastadan hastaya, hatta belli bir hasta için doz büyüklüğüne, enjeksiyon yerine, egzersiz düzeyine, dolaşımdaki anti-insülin antikorlarının mevcudiyetine ve bilinmeyen başka diğer değişkenlere bağlı olarak büyük farklılıklar gösterebileceği bilinmelidir.

Kısa Etkili İnsülin Preparatları

Kısa etkili preperatlar regüler insülin ve hızlı etkili insülin analoglarıdır. Bunlar nötral pH ve berrak solüsyon şeklinde bulunurlar ve stabilitesini ve raf ömrünü artırmak için az miktarlarda çinko içerirler.

A. Regüler insülin, standart dozlarda (yani 5–15 ünite) uygulandığında, hipoglisemik etkisi subkutan enjeksiyondan 30 dakika sonra görülen, yaklaşık 2 saat sonra pik yapan ve etkisi yaklaşık 5-7 saat sonra sonlanan, kısa etkili çözünür kristalize çinko insülindir. Regüler insülinin intravenöz infüzyonu, özellikle diyabetik ketoasidoz tedavisinde ve insülin ihtiyacı olan diyabetik hastaların peri-operatif tedavisinde kullanılmaktadır.

TABLO 17–13 Enjekte edilebilir insülinlerin biyoyararlılık özelliklerinin özeti.

İnsülin Preparatları	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
İnsülin lispro, aspart, glulisin	5–15 dakika	1–1,5 saat	3–4 saat
İnsan regüler	30–60 dakika	2 saat	6–8 saat
Teknosfer inhale insülin	5-15 dakika	1 saat	3 saat
İnsan NPH	2–4 saat	6–7 saat	10–20 saat
İnsülin glarjin	0,5-1 saat	Sabit	~24 saat
İnsülin detemir	0,5-1 saat	Sabit	17 saat
İnsülin degludec	0,5-1,5 saat	Sabit	>42 saat

Daha büyük insülin solüsyonu volümüne ihtiyaç duyulacağı, ağır insülin direnci olan bireyler için, insan insülininin U500 preparatı mevcuttur. Flakon şekli kullanılıyorsa dozu ölçmek için U500 insülin iğneleri mevcuttur. Tek kullanımlık kalemler regüler insülinin 5 ünitelik artışlarla verilmesini sağlar.

B. Hızlı Etkili İnsülin Analogları *İnsülin lispro* (Humalog), B28 pozisyonundaki prolin ile B29 pozisyonundaki lizin yer değiştirdiği insülin analoğudur. *İnsülin aspart* (Novolog), B28'deki prolin yerine aspartik asit gelmiştir. *İnsülin glulisin* (Apidra), B3 pozisyonundaki amino asit asparajinin, lizinle ve B29 pozisyonundaki lizinin, glutamik asitle yer değiştirmesi ile elde edilmiştir. İnsan insülininin aksine, bu değişiklikler,

TABLO 17–14 Birleşik Devletleri'nde Bulunan İnsülin Preparatları.[a]

Kısa etkili insülin preparatları
İnsülin lispro (Humalog, Lilly)
İnsülin aspart (Novolog, Novo Nordisk)
İnsülin glulisin (Apidra, Sanofi Aventis)
Regüler insülin (Lilly, Novo Nordisk)
Teknosfer inhale regüler insülin (Afrezza, Mannkind)

Uzun etkili insülin preparatları
NPH insülin (Lilly, Novo Nordisk)
İnsülin glarjin (Lantus, Sanofi Aventis)
İnsülin detemir (Levemir, Novo Nordisk)
İnsülin degludec (Tresiba, Novo Nordisk)

Karışım insülinler
%NPH / %30regüler 70/30 (Lilly, Novo Nordisk)
%75 insülin lispro / protamin (NPL) %25 insülin lispro Humalog mix 75/25 (Lilly)
%50 NPL/%50 insülin lispro Humalog Mix 50/50 (Lilly)
%70 insülin aspart / protamin / %30 insülin aspart Novolog Mix 70/30 (Novo Nordisk)
%70 insülin degludec/%30 insülin aspart (Ryzodeg, Novo Nordisk)

[a]Birleşik Devletlerindeki bütün insülinler, rekombinant insan veya insan insülin analoğu kökenlidir. Bütün insülinler U100 konsantrasyonunda bulunur. Regüler insülinin ilaveten U500'lük bir preparatı; insülin glarjinin U300'lük bir preparatı; insülin lispro ve insülin degludec için U200 preparatı vardır.

sülin direnci, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması veya mikroalbüminürisi olan hastalar tiazolidinedion için aday kabul edilebilir. Kilo alma kaygısı olanlar, GLP-1 reseptör agonisti, DPP-4 inhibitörü veya SGLT-2 inhibitöründen fayda görebilir. Eğer iki ajan yetersiz kalırsa o zaman üçüncü bir ajan eklenebilir ancak kombine tedavilerin etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Tip 2 diyabet hastalarında oral ajanların kombinasyonları (ve enjekte edilen GLP-1 reseptör agonistleri) ile hedef glisemik kontrol sağlanamazsa veya kullanımları için kontrendikasyonlar var ise insülin tedavisi başlanmalıdır. Çok çeşitli insülin rejimleri etkili olabilir. Oral kombinasyon tedavisine devam edilmesi ve ek olarak gece NPH veya uzun etkili insülin analoğu eklenmesi, önerilen bir rejimdir. Bu tedaviyle, aşırı nokturnal hepatik glukoz çıkışını baskılamak ve açlık glukoz seviyelerini düşürmek amaçlanmaktadır. Eğer hasta gün boyunca hedef glukoz seviyelerine ulaşamazsa, o zaman gündüz insülin tedavisi başlatılabilir. Bu koşullar altında uygun insülin replasmanı, kahvaltıdan önce ve akşam yemeğinden önce alınacak bölünmüş doz 70/30 NPH/reguler insülin karışımıdır (veya Humalog Mix 75/25 veya NovoLogMix 70/30). Eğer bu yöntemle de glisemik hedeflere ulaşılmaz veya kabul edilemez sıklıkta hipoglisemik olaylar yaşanırsa, o zaman tip 1 diyabetli hastalardaki gibi çoklu insülin enjeksiyonları uygulanabilir. Metformin asıl olarak hepatik glukoz yapımını azaltır ve insülin başlandığında da bu ilaca devam edilmesi uygun olur. Tiazolidinedionlar periferik insülin duyarlılığını artırırlar ve insülinle kullanılabilirler, ancak bu kombinasyon daha çok kilo artışı ve ödeme yol açar. Sülfonilüreler, GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin kullanımına devam etmenin de yarar sağladığı gösterilmiştir. Kilo azaltıcı önlemler, insülin başlansa bile devam etmelidir ve gelecekte tedavi rejimlerinin sadeleşmesine yol açabilir.

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN İMMÜNOPATOLOJİSİ

İnsülin tedavisi boyunca gelişen insülin antikorlarının en az 5 farklı moleküler sınıfı vardır: IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM. İnsan insülini, eski hayvan (özellikle sığır) insülinlerinden çok daha az antijeniktir, fakat teröpatik enjeksiyon dozundaki hegzamerik yapıdan dolayı bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanır. Böylece çoğu hastada düşük titrede de olsa, ölçülebilir insülin antikorları saptanır.

A. İnsülin allerjisi İnsülin allerjisi hızlı tip bir hipersensitivite reaksiyonudur. İnsülin enjeksiyonundan hemen sonra oluşan lokal veya sistemik ürtikerin nadir bir şeklidir. Bu reaksiyon, yüzeylerinde IgE antikorları bağlanmasıyla hassaslaşmış doku mast hücrelerinden histamin salgılanması sonucu gelişir. Ağır vakalarda anaflaksi gelişebilir. İnsülin enjeksiyon yerinde subkutan nodül belirir, enjeksiyondan birkaç saat sonra ortaya çıkar ve 24 saate kadar devam eder. Bu durum IgG-aracılığıyla gelişen kompleman-bağlayıcı Arthus reaksiyonuna bağlıdır. Sensitivite, insüline veya protamin veya kresol gibi katkı maddelerine karşı olabilir. Allerjik reaksiyon sıklıkla insülin olmayan protein kontaminantlarından dolayı geliştiği için, yüksek saflıkta insülinlerin kullanımı ile insülin alerjisi ve lokal reaksiyonların sıklığı belirgin şekilde azalmıştır. İnsüline bağımlı bir hastada sistemik alerjik reaksiyon antihistaminikler, kortikosteroidler ve hatta belki de desensitizasyon tedavisinin kullanımını gerektirir. Ciddi refrakter insülin allerjisi olan bir hastada Rituximabı takiben Omalizumab tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir. İnsülin analoglarının denenmesi de düşünülmelidir. İnsülin lispronun, insan insülinine jeneralize alerjisi olan hastada başarılı kullanımına ait olgu bildirimi bulunmaktadır.

B. İmmün insülin direnci—İnsülin kullanan hastaların tamamında (insülin analogları dahil) düşük titrasyonda IgG antikorları gelişir ve bu insülinin hızlı etkisini az da olsa bir miktar nötralize eder. Bazen hayvan insülinlerinin kullanımı ile dolaşımdaki antikor düzeyleri yüksek seviyelere çıkar, oldukça yüksek miktarda insülin gereksinimine neden olur ve bu gereksinim genellikle 200 ünite/gün'den daha fazladır. Günümüzde yüksek saflıkta insan insülinine geçildikten sonra immün insülin direnci nadiren görülmektedir ve analogların kullanımıyla da bu tip bir durum rapor edilmemiştir.

C. Enjeksiyon yerindeki lipodistrofi—Nadiren, insülin enjekte edilen yerdeki subkutan yağ dokusunda şekilsiz bir atrofi oluşur. Bu komplikasyonun nedeninin bilinmemesine karşın, bir immün reaksiyon gibi görünmektedir, çünkü özellikle kadınlarda daha yaygındır ve lipoatrofik dokuda lenfosit infiltrasyonu saptanır. Bu komplikasyonun görülme sıklığı, yüksek saflıkta nötral pH'lı insülin preparatlarının geliştirilmesiyle azalmıştır. Yüksek saflıkta insülin preparatlarının direkt olarak atrofik bölgeye enjekte edilmesi sonucunda genellikle normal doku yapısına dönüş olur.

Öte yandan lipohipertrofi ise immün yanıtın bir sonucu olmayıp, daha çok aynı bölgeye tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra depolanan insülinin farmakolojik etkisinden kaynaklanmaktadır (Şekil 17-4). Enjeksiyon bölgelerinin değiştirilmesi ile önlenir. Bir vaka raporunda, insan insülini ile dirençli lipohipertrofisi (enjeksiyon bölgesinin yağlı infiltrasyonu)

ŞEKİL 17-14 İnsülin infüzyon bölgelerinin aşırı kullanılmasına bağlı lipohipertrofi.

lir. Genetik mekanizma(lar)ın tanımlanması, komplikasyonlara karşı yatkın gruba, kan glukozunu normale yakınlaştırılmak için daha yoğun insülin tedavisi verme kararının verilmesine yardımcı olabilir. Kalan %60'lık daha az duyarlı bireyler, sıkı glisemik kontrolün getirdiği sakıncalar yanı sıra yoğun insülin tedavisinin doğasında olan hipoglisemi riskinden kurtulmuş olabilir.

DİABETES MELLITUS'UN SPESİFİK KRONİK KOMPLİKASYONLARI (TABLO 17–21)

1. OFTALMOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopatinin erken teşhisi için, 5 yıldan daha fazla süredir tip 1 diyabeti olan adölesan ya da yetişkin hastalar ve tip 2 diyabeti saptanan tüm hastalar muayene ve takip için oftalmoloğa yönlendirilmelidir. Tip 1 diyabetli hastalarda, 10-15 yıl sonra hastaların %25-50'sinde retinopatinin bazı bulguları görülür. Bu prevalans 15 yıl sonra %75-90'a ve 30 yıllık diyabette %100'e ulaşır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda 16 yıl sonra hastaların %60'ında non-proliferatif retinopati vardır. Hipertansiyon mevcutsa, yoğunlaştırılmış şekilde tedavi edilmelidir, çünkü hipertansiyon diyabetik retinopatinin ilerlemesini hızlandırır ve insidansını arttırır.

A. Patogenez ve klinik özellikleri Artık günümüzde diyabetik retinopatinin yalnızca endotelyal disfonksiyonun mikrovasküler bir komplikasyonu olmadığı, aynı zamanda nörodejeneratif bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. İç nükleer tabakada bir incelme, synaps sayısında ve sinaptik proteinlerde azalma ve dentritik morfolojide değişiklikler vardır.

Diyabetik retinopati iki ana kategoriye ayrılır: non-proliferatif ve proliferatif. Diyabetik maküler ödem herhangi bir evrede oluşabilir ancak ileri fazlarda daha sıktır.

Non-proliferatif ("background") retinopati (Şekil 17-15), diyabetin neden olduğu retinal hastalığın erken safhasını temsil eder ve mikroanevrizmalar, nokta hemorajiler, eksudalar ve retinal ödem gibi değişiklerle karakterizedir. Bu dönemde retinal kapillerlerden protein, lipid ve eritrositler retina içine sızar. Bu süreç görme hücrelerinin en fazla olduğu makulada gelişirse (klinik olarak belirgin maküler ödem), görme keskinliğinde azalma olur, bu da tip 2 diyabette görmede azalmanın en sık nedenidir.

Proliferatif retinopati (Şekil 17-16), vitreus boşluğunda ve retinada fibröz doku ve yeni kapillerlerin oluşumunu içerir. Bu küçük damar tıkanmasının yol açtığı retinal hipoksinin, yeni damar oluşumunu stimüle etmesiyle meydana gelir. Yeni damar oluşumu optik dikte veya retinada herhangi bir yerde olabilir. Proliferatif retinopati her iki tip diyabette de oluşabilir, fakat tip1 diyabette daha yaygındır. Semptomlar başladıktan 7–10 yıl sonra başlar ve 15 yıl sonra % 25 prevalansı ile görülür. Yeni kapillerlerin proliferasyonundan önce sıklıkla, arteriolar iskeminin ortaya çıkış şekli olan atılmış pamuk lez-

ŞEKİL 17-15 İnferotemporal alan boyunca retina içi hemorajiler ve mikroanevrizmalar ve makula temporalinde sert eksuda ile birlikte olan nonproliferatif diyabetik retinopati (Dr. Jacque Duncan, California Üniversitesi, San Francisco izni ile kullanılmıştır.)

Doğum zamanı Diyabetik kadınlarda hedef doğum zamanı, maternal veya fetal komplikasyonlar oluşmazsa, premature doğumlarda oluşan neonatal morbiditeyi azaltmak için 38–41. haftalar olmalıdır. Diğer taraftan, doğum uzmanının fetal kilo artışı konusunda kaygısı varsa 39. haftadan önce doğum başlatılabilir. Prematüre bir doğum (<37 hafta) kararı verilmeden önce veya kötü glisemik kontrollü kadınlarda 37–38. haftalarda doğum düşünülüyorsa, fetal pulmoner olgunluk belirlenmelidir. Neonatal respiratuar distres sendromu riskini değerlendirmek için amniyosentez kullanılarak yapılan maturasyon testleri, lesitin/sfingomiyelin (L/S) oranını, fosfatidilgliserol ve diğer sürfaktan aktivitesinin biyokimyasal veya fiziksel tahlillerini içerir. Hiperglisemi ile birlikte olan hamileliklerde, fetal hiperinsülinemi düşük pulmoner sürfaktan apoprotein yapımına neden olabilir. Respiratuar distres sendromunda riski azaltmak için (eğer mümkünse) 38–41. haftaya kadar doğum geciktirilir ve sezaryen gereksinimi en aza indirilir.

Doğum Şekli Fetal akciğer matürasyonu oluştuktan sonra, standart obstetrik endikasyonlar temel alınarak doğum şekli seçilmelidir. Eğer diyabetik annenin, ultrasonografik ve klinik incelemelerinde normalden fazla büyüme gösteren fetusu var ise (> 4200gr), omuz distorsiyonu ve doğum travması olasılığı nedeniyle sezaryen yapılmalıdır. Diğer durumlarda, doğum indüksiyonla başlatılmalıdır, çünkü vajinal doğumlarda maternal ve peripartum risk daha az görülür. Doğum sırasında sürekli FHR takibi şarttır. Annenin kan glukoz seviyeleri 150 mg/dL (8.3mmol/L)'den yüksekse intrapartum fetal hipoksi görülebilir.

Doğum eylemi ve doğumda insülin ve glukoz yönetimi Doğum eylemi sırasında maternal hipergliseminin önlenmesi önemlidir, çünkü fetal asidemi ve neonatal hipoglisemi riskini arttırır. Hedef, glukoz düzeylerini 70-110 mg/dL (3.9-6.1 mmol/L) arasında tutmaktır. Maternal glukoz düzeylerinin 180 mg/dL (10 mmol/L) üzerinde olması neonatal hipoglisemi ile ilişki gösterir. Doğum eyleminin latent fazında, maternal metabolik gereksinimler oldukça stabildir ancak aktif doğum eylemi ve doğum sırasında çok ciddi enerji harcaması olur ve insülin ihtiyaçları en aza iner. Glukoz kontrolü, tipik olarak intravenöz dekstroz (100-125 mL/saat) ve insülin infüzyonu kullanılarak sağlanır (Tablo 17-27).

Plasentanın doğumundan sonra, insülin direnç durumu hızlıca kaybolur ve insülin ihtiyacı gebelik öncesi dönemlere yakındır. Daha önceden insülin kullanan tip 1 ve tip 2 diyabet hastaları, yemeğe başlayınca doğum öncesi insülin rejimlerine ve dozlarına geri dönebilirler. Gebelik öncesi oral ajan kullanan tip 2 diyabet hastaları, sıklıkla doğumdan sonraki ilk 24-48 saatte herhangi bir tedaviye gerek duymazlar. Emzirme döneminde insülin tedavisinde kalabilirler veya emzirme döneminde güvenli olan metformin veya gliburide devam edebilirler.

Neonatal Yönetim Bebeğin bakımı için planlar hamilelikte başlamalı, pediatrist veya neonatolojist yardımıyla doğum süreci ve zamanlamasına karar verilmelidir. Komplike vakalarda pediatrist, doğum öncesi problemleri öğrenmek, majör konjenital anomalileri teşhis etmek, resusitasyon gerekliliği konusunda karar vermek ve gerekirse hasta bebeğe ilk tedaviyi planlamak konularında hazır olmalıdır. Diyabetik durumları iyi kontrol edilmemiş annelerin bebekleri yüksek respiratuar distres sendromu riski taşımaktadır. Olası nedenler, anormal pulmoner sürfaktan yapımı veya pulmoner komplians azalmasına yol açan konnektif doku değişikliklerinin oluşmasıdır. Ancak, son yıllarda, annelerin düzgün glisemik kontrolüne, uygun amniotik sıvı testleri kullanımına ve çoğu bebeğin zamanında doğumuna (yukarı bkz.) bağlı olarak respiratuar distres sendromu insidansı %24'den %5'e düşmüştür. Diyabetik annelerin infantlarında görülen diğer olası problemler, hipokalsemi (<7 mg/dL veya <1.75 mmol/L), hiperbilirubinemi (>15 mg/dL veya >256 µmol/L), polisitemi (hematokrit > %70) ve kötü beslenmedir. Bu komplikasyonlar muhtemelen fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi ve olası aralıklı düşük düzey fetal hipoksi ile ilişkilidir. Maternal diyabetin iyi kontrolü bunların insidansını azaltmıştır.

TABLO 17–27 İntrapartum insülin infüzyon protokolü.[a]

İntravenöz sıvılar

Eğer kan glukozu >130 mg/dL(>7,2 mmol/L) ise, 125mg/saat hızında Ringer laktat infüze ediniz

Eğer kan glukozu <130 mg/dL (<7,2 mmol/L)ise, damar yolunu açık tutmak için ringer laktat infüze edin ve infüzyon pompasıyla 125 ml/saat hızında %5'lik dekstrozu ve Ringer laktatı kotrollü olarak veriniz

İnsülin İnfüzyonu

Regüler insan insülininin 100 U'si (U 100), 100 cc %0,9'luk NaCl'a katılır ve ana damar yoluna saplama yapılır. Konsantrasyon 1 ünite/mL'dir. Kan glukozu >70 mg/dL (>3,9 mmol/L) olduğunda aşağıdaki tabloya göre saatlik intravenöz insülin ayarlaması yapılır. Hedef kan glukozu 70-110 mg/dL'dir.

Kan glukozu mg/dL (mmol/L)	Tip 1	Tip 2	Gestasyonel Diyabet	Özel
<70 (<3,9)	İnsülin yok	İnsülin yok	İnsülin yok	
71–90 (3,9–5)	0.5 U/saat	İnsülin yok	İnsülin yok	
91–110 (5,1–6,1)	1	1 U/saat	İnsülin yok	
111–130 (6,2–7,2)	1.5	2	1 U/saat	
131–150 (7,3–8,3)	2	3	2	
151–170 (8,4–9,4)	2.5	4	3	
171–190 (9,5–10,6)	3	5	4	
>190 (>10,6)	Doktora haber ver ve idrar ketonlarına bak			

[a]Protokol olarak "NPO"su olan veya ß adrenerjik tokoliz ya da kortikosteroid ile tedavi edilen diyabetik gebelerde de faydalıdır. Daha sonra dozlar iki katına çıkarılabilir. Öğünleri karşılamak için kısa etkili insülin bolusları uygulanmalıdır.

Gestasyonel Diyabet

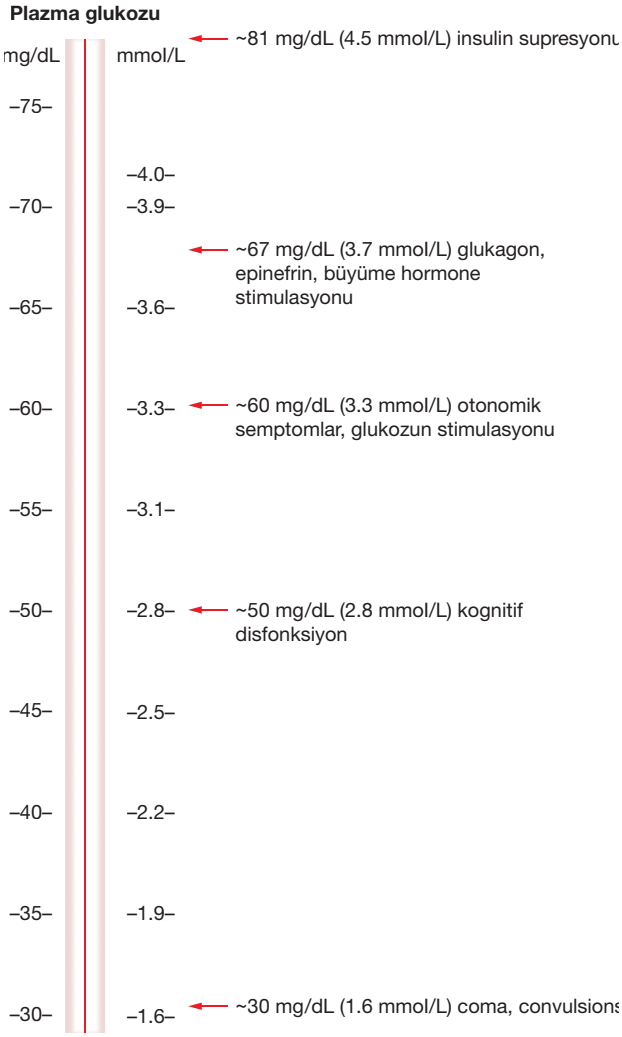
Gestasyonel diyabet (GDM), gebelikte gelişen veya ilk kez gebelikte tanınan glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebelik süresince insülin direnci arttıkça, öglisemi insülin sekresyonunda kompansatuar artışa bağlı olmaktadır. Artmış insülin

NÖROGLİKOPENİYE KARŞI DÜZENLEYİCİ YANITIN PATOFİZYOLOJİSİ

Enerji rezervlerini harekete geçirmek için merkezi sinir sisteminin ihtiyaç duyduğu glukozun plazma konsantrasyonu, beyin kan akımının durumu, beyin dokusunun bütünlüğü, plazma glukozunun arteriyel düzeyi, plazma glukoz konsantrasyonunun düşüş hızı ve alternatif metabolik yakıtların bulunabilirliği gibi bazı faktörlere bağlıdır.

Sağlıklı genç gönüllülerde, hipoglisemi semptomlarını başlatan seviyeden biraz daha yüksek glukoz düzeylerinde (~67 mg/dL [3,7 mmol/L]) tetiklenen karşı düzenleyici hormon yanıtları ile plazma glukozu düşerken bir yanıt hiyerarşisinin meydana geldiği ve hipoglisemi semptomlarının indüklendiği gösterilmiştir (Şekil 18–1). Sağlıklı kişilerde ortaya çıkan ilk semptomlara otonom nörotransmiterler aracılık eder ve 60 mg/dL'nin (3,3 mmol/L) altında plazma glukoz düzeylerinde meydana gelir. Semptomlar sempatik deşarjdan kaynaklanan titreme, anksiyete, çarpıntı ve terleme; ve parasempatik vagal yanıtın bir sonucu olan açlıktan oluşur. Gangliyon blokajı ve servikal kord kesisi ya da sempatektomi (fakat adrenalektomi değil) bu semptomları iyileştirir. Bu durum hipoglisemi semptomlarının otonom nörotransmiterlerin salınmasına bağlı olduğunu, adrenal hormonlara ise bağlı olmadığını göstermektedir. Plazma glukozunun 50 mg/dL'nin (2,8 mmol/L) altına düşmesiyle, kognitif fonksiyonlarda bozulma, güçsüzlük, uyuşukluk, konfüzyon, koordinasyon bozukluğu ve görmede bulanıklık ile seyreden serebral nöroglikopeni tablosu ortaya çıkar. Karşı düzenleme yanıtları bu derecedeki derin hipoglisemiyi geri döndürmek için yetersizse, konvülziyon veya koma meydana gelebilir. Bu, özellikle hipogliseminin tekrarlanan epizotlarına uyum sağlamamış olanlarda, beyin hasarı ya da ölüm ile sonuçlanabilir.

Bununla beraber, yaşlı kişilerde serebral kan akımındaki yetersizlik nedeniyle, biraz daha yüksek plazma glukoz düzeylerinde nöroglikopenik belirtiler uyarılabilir. Kronik hipergliseminili hastalar (örneğin, kötü kontrollü insülin kullanan diabetes mellituslu hastalar) diyabeti olmayanlara göre oldukça yüksek plazma glukoz konsantrasyonlarında nöroglikopeni semptomları yaşayabilirler. Bu durum, kan beyin bariyeri boyunca "down-regulasyon" gelişmiş bir glukoz transport sistemine bağlanmaktadır. Buna karşın, kronik hipoglisemiye maruz kalan hastalarda (örneğin, insülin salgılayan tümörü olanlar veya bir insülin pompası ile sıkı glisemik kontrol sağlanan diyabetlilerde), glukoz transporterlarının "up-regulasyon" u ile "hipoglisemik farkında olmama" ile sonuçlanan tekrarlayan hipoglisemiye uyum sağlama durumu meydana gelir, ve böylece hastalar semptomlar ortaya çıkmadan hipoglisemiye büyük tolerans gösterirler. Beyin fonksiyonu için yeterli glukoz gereksinimini yenileme ve sürdürme, doğrudan plazma glukoz konsantrasyonunu arttırmak ve enerji depolarının adrenerjik mobilizasyonunu arttıran hormonal yanıtları uyarmak için hareket eden bir dizi nörojenik olay ile devam eder (Tablo 18–1).



ŞEKİL 18-1 Sağlıklı gönüllülerde plazma glikoz konsantrasyonunda ilerleyici basamak tarzında düşüşe otonom yanıtların hiyerarşisi.

TABLO 18–1 Hipoglisemiye otonom sinir sistemi cevabı.

Alfa-adrenerjik etkiler
Endojen insulin salımının inhibisyonu
Serebral kan akımında artış (periferik vazokonstruksiyon)
Beta-adrenerjik etkiler
Karaciğer ve kaslarda glikojenoliz
Plazma glukagon salımının uyarılması
Plazma serbest yağ asitlerini artıran lipoliz
Kas dokusu tarafından glukoz alımının bozulması
Serebral kan akımında artış (kardiyak output artışı)
Katekolaminlerin adrenomedüller salıverilmesi
Yukarıda sayılan tüm alfave beta-adrenerjik etkilerde artış
Kolinerjik etkiler
Pankreatik polipeptid düzeyleri artar
Mide motilitesi artar
Açlık gelişir
Terleme artar

Endokrinoloji

Klinik endokrinolojinin bütün alanlarına ve bilimsel dayanaklarına baştan sona rehberlik sunan kitap - şimdi, son gelişmeler ve yeniliklerle güncellendi.

Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji, 10. baskı; endokrin sistemin moleküler biyolojisine ve spesifik hastalık ve bozuklukların tanı ve tedavisine özlü ve öncü bir bakış açısı getirmektedir. Greenspan, yüzlerce tam renkli görsel ve klinik fotoğrafı içeren gelişmiş dizaynıyla, geleneksel ve entegre endokrinoloji kursları, endokrinoloji rotasyonu veya dahiliye ve endokrinoloji sınavlarına hazırlık için olduğu kadar hastalıkların yönetimi için referans olarak da mutlaka edinilmesi gereken bir kaynaktır.

Greenspan, metabolik kemik hastalıkları, pankreatik hormonlar ve diabetes mellitus, hipoglisemi, obezite ve diğer bir çok hastalık ve bozukluğun kliniği ile ilgili içerik sunar.

Hormonların hayat boyu normal referans aralıklarını içeren kullanışlı ek bir bölüm, bu önemli içeriği desteklemektedir.

İşte Greenspan'in endokrin hastaların yönetimini öğrenmek için gerekli bir kaynak olmasının nedenleri:

ÖZELLİKLER:

- **Onuncu baskıda her bölümün içeriği baştan sona güncellenmiştir.**
- **Transgender Endokrinoloji, Cinsiyet Gelişim ve Farklılaşma Bozuklukları konularında YENİ BÖLÜMLER**
- **Kanıta Dayalı Endokrinoloji ve Klinik Epidemiyoloji konusunda önemli bir bölüm**
- **Hasta yönetimine kılavuzluk eden, hem bilimsel hem de klinik ilkelerin özlü ve dengeli sunumu**
- **Klinik karar vermeye yardım edecek Endokrin Patofizyoloji'nin güncel kavramları için en iyi kaynak.**
- **Tanısal testlere ilişkin en pratik, güncel görüşler**
- **270'den fazla tamamı renkli görsel ve klinik fotoğraflar**

Eğer klinik endokrinoloji için iyi görselleştirilmiş, bütün alanları tamamen güncel bir kılavuza ihtiyacınız varsa, bu güvenilir klasik, sizin masanıza aittir.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE
www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM
GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA
M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL
Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY
Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

ISBN 978-975-277-769-9