

THE NETTER COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS

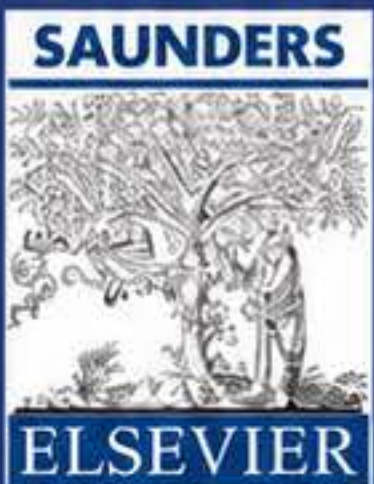
CİLT 4

ENDOKRİN SİSTEMİ VE BAZI METABOLİK HASTALIKLAR

FRANK H. NETTER, M.D.

Çeviri Editörü

PROF. DR. TÜMAY SÖZEN



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

THE NETTER COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS

CİLT 4

Anatomi ve Patofizyolojisini
Tanımlayan Çizimlere Ait Bir Derleme

ENDOKRİN SİSTEMİ VE BAZI METABOLİK HASTALIKLAR

Hazırlayan
FRANK H. NETTER, M.D.

Editör
PETER H. FORSHAM, M.D., M.A. (Cantab)

Çeviri Editörü
Prof. Dr. TUMAY SÖZEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Genel Dahiliye Ünitesi



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

THE NETTER COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS

CİLT 4: ENDOKRİN SİSTEMİ VE BAZI METABOLİK HASTALIKLAR

Copyright © 2011

ISBN: 978-975-277-329-5

Orjinal Adı: The Netter Collection of Medical Illustrations Endocrine System and Selected Metabolic Diseases

Yayınevi: Elsevier Saunders

Yazarlar: Frank H. Netter, MD

Orjinal ISBN: 0-914168-87-8

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Tümay Sözen

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: Ali Aktaş

Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan

Kurumsal İletişim Sorumlusu: Ayşegül Şahin

Dizgi-Düzenleme: H. Turgut Yozgatlı

Kapak Uyarlama: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basımevi - 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

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

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1

Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul

Tel&Fax: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com



SANATÇI

NETTER COLLECTION'ın birçok okuyucusu Dr. Netter'in hayatına ilgi duyduğunu ve hakkında daha fazla bilgi almak istediklerini ifade etmişlerdir. Bu ilgi ve istek üzerine Dr. Netter'in kariyeri hakkında bu özet hazırlanmıştır.

Frank Henry Netter 1906'da New York, Brooklyn'de doğmuş 1931 yılında New York Üniversitesi'nde hekimlik diplomasını almıştır. Tıp Fakültesi'ndeki öğrencilik yıllarında ve Bellevue'deki intörnliği döneminde, giderlerini karşılamak amacıyla, ticari bir sanatçı olarak çalışmış ve profesörleri ve diğer hekimlerin hazırladığı tıp kitapları ve makalelerinde bir illüstratör olarak çalışmış, Ulusal Dizayn Akademisi'ne ve Sanat Öğrencileri Birliği'nin derslerine devam ederek doğal yeteneğini geliştirmiştir.

Dr. Netter 1933 yılında New York Şehri'nde serbest bir cerrah olarak çalışmaya başlamıştır. Fakat “depresyonun” başlaması ile yeni evlenmiş olan Dr. Netter, mali olarak destek olması amacıyla çizim alanında çalışmaya devam etmiştir. Çizim tahtası üzerinde geçirdiği zamanın kısa süre içinde uzaması ile birlikte sonuçta kariyerinin tıbbi illüstrasyon alanında olduğuna karar vermiş ve hekimlik yapmayı tamamen bırakarak tam zamanlı sanatçı olarak çalışmaya başlamıştır.

Kısa zaman içinde Dr. Netter birçok olağan dışı proje taleplerinin geliştirilmesinde çalışmıştır. Bunlar arasında en zorlarından bir tanesi “San Francisco Golden Gate” Sergisi için “saydam kadının” oluşturulmasıdır. 2.10 m yüksekliğinde olan bu saydam figürde menstrüel olaylar, bebeğin gelişimi ve doğumu ve bir kadının fiziksel ve cinsel gelişimi gösterilirken, aynı anda senkroni-

ze bir ses kaydı ile kadın endokrin sistemi anlatılmıştır. Dr. Netter bu proje üzerinde 7 ay boyunca geceli gündüzlü çalışmıştır. Dr. Netter'in çalıştığı diğer ilginç projelerden bir tanesi de, bir hekimin yaşamından kesitleri resmeden çizimleridir. Diğer bazıları ise “osteoloji” sınavından önceki gece yoğun şekilde çalışan bir tıp öğrencisi; bir acil servis; bir ambulans çağrısı; mezunlar toplantısı ve taşrada çalışan bir hekimin gece vakti bir hastaya çağrılmasıdır.

II. Dünya Savaşı sırasında Dr. Netter orduda askerdir. İlk olarak “Ordu Patoloji Kurumu'nda”, daha sonra ise Sağlık Departmanı için grafiker eğitimi veren “Surgeon General's” Ofisi'nde görev yapmıştır. Çarpışan askerler için ilk yardım, teknisyenler için röntgen çekimi, sahada sağlık kurumuna ve tropikal iklimde hayatta kalma, Dr. Netter'in yönetimi altında çıkarılan kılavuzlardan birkaç tanesidir.

Savaşın sonra Dr. Netter “THE NETTER COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS”ın temelini oluşturan bazı büyük projelerde çalışmaya başlamıştır. Günümüze kadar beş cilt yayınlanmıştır. İdrar yolları hakkındaki altıncı cilt üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Dr. Netter, illüstrasyonları üzerinde çok ayrıntılı bir şekilde çalışır ve planlama yapar. İlk olarak, tüm çalışmanın şüphesiz ki en önemli ve en zor kısmı olan, araştırma gelmektedir. Dr. Netter, ilgili konuya tam olarak hakim olana kadar hiçbir çizim yapmaz. Konu hakkında, kitaplardan veya alanında otorite kabul edilen kişilerden bilgi alır. Klinik olguları, patolojik veya cerrahi örnekleri veya cerrahi yöntemleri gözlemlemek amacıyla sıklıkla hastanelerde vakit geçirir. Bazı durumlarda orijinal diseksiyonların yapılması gerekir.

Kafasındaki tüm soruların yanıtlarını bulduktan ve problemleri tam olarak anladıktan sonra Dr. Netter kurşun kalemle aydınlatıcı kağıda veya ince kağıda bir ön çizim hazırlar. Konuya her zaman hekimin bakış açısı ile yaklaşır; bir durumu hekim nereden gözlemleyecektir? Yukarıdan, aşağıdan, yan, arka veya önden mi? Hangi bölgeler ele alınacaktır? Tüm vücut mu yoksa sadece bazı bölümler mi? Hangi düzlem konunun daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır? Bazı resimlerde iki, üç veya dört diseksiyon düzlemine gerek duyulabilmektedir.

Nihayetinde eskiz tatminkar hale geldiğinde Dr. Netter, son çizim için resmi bir illüstrasyon levhasına aktırır. Bunu, resmin arkasını yumuşak kalemle kapattıktan sonra eskizi bantla levhaya yapıştırıp hatların üzerinden sert uçlu bir kalemle geçerek yapar. Bir hekim-sanatçı olan Dr. Netter illüstrasyonları tamamlamak için yıllar içerisinde birçok farklı yöntem kullanmıştır ama günümüzde neredeyse tamamen, beyaz boya ile karıştırılmış transparan sulu boyalar kullanmaktadır.

Oldukça üretken bir iş hayatına rağmen Dr. Netter'in iyi bir aile hayatı vardır. İlk olarak Long Island, Doğu Norwich'de taşra evlerinde yaşamışlardır. Beş çocukları evden ayrıldıktan sonra Manhattan'da, “East River’a” bakan bir apartman dairesine taşınmışlardır.

ALFRED W. CUSTER



Fotoğraf, Felix O. Kolb'dan, M.D. alınmıştır.

ERNST OPPENHEIMER'A, M.D. Adanmıştır

Ben Dr. Oppenheimer ile ilk defa, kendisi Şef Farmakolog olarak çalışırken, uzun yıllar önce tanıştım. O günlere ait ilk aklıma gelenler Dr. Oppenheimer'in yüksek sesle konuşan, enerjik bir insan olduğu ve getirdiğim her resmi görmek isteyerek onları detaylı bir şekilde incelediğidir. Bu incelemeleri ilk başlarda işime karışmak gibi algılamış ve hatta belki kızmıştım. Ama çalışmalarımızın ilerlemesi ile bu insanın çalışmalarına içten bir ilgi duyduğunu ve yaptığı eleştiri veya önerilerin her zaman yardım amacı taşıdığını fark ettim. Yorumlarının her zaman bir ağırlığı vardı, bazen sözünü esirgememesi ile kırıcı olabiliyordu ama yanlısını gösterdiğimde görüşünü değiştirmeye her zaman hazırdı. Yavaş yavaş Dr. Oppenheimer'in, tıbbi resmetmeye çalışırken karşılaştığım zorlukları ve problemleri anlayan, bunlara ilgi duyan ve yardım etmeye çalışan bir insan olduğunu anladım.

Bu projeye katılmayı ve benim çalıştığım ciltlerin editörlüğünü yapmayı kabul ederek beni çok mutlu etti. Birlikte çalışırken yıllar içerisinde ortaklığımız sıcak bir arkadaşlığa dönüştü. Gösterdiğim çabalarımı anlaması, başarılarımı takdir etmesi ve zorluklar karşısında beni desteklemesinin benim için anlamı büyüktü. Yaptığı eleştiriler bile stimüle ediciydi çünkü bunların içten olduğunu biliyordum. Ayrıca, yardımlarını kabul etmiş olmanın ve düşüncelerine verdiğim önemin kendisi için mutluluk verici olduğunu düşünmek istiyorum.

Emekliliğinden sonra, O'na taktığım ismiyle "Oppy" ve eşi Emma, Mill Valley Kaliforniyada bir dağ evine yerleştiler. Burada kendisini gerçekten yaptığımız işe adadı. Bilimsel bilgilerin detaylarının araştırmasında gösterdiği sabır ve inatçılık, sıklıkla kendisine hayranlık duymamı sağlamıştır. Tıp alanında geniş çevreye sahip olması çalışmalarımızı sıklıkla kolaylaştırmıştır. Ama daha da önemlisi bu arkadaşlıklar bana Dr. Oppenheimer'in kişiliğini göstermiştir: bu sert yüzeyin altında tüm dünya-

da bilimle uğraşan insanların sevgisini kazanmış sıcak bir karakter ve bu insanların saygısını hak etmiş, bilimsel gerçeğe yönelik bir adanmışlık.

O dağ evinde, ben ise New York'ta olduğum için, temasımız büyük oranda posta yolu ile devam etmiştir. Yakın zaman önce duygusal bir ruh halinde iken, eski mektupları tekrar okuyordum. Bu esnada Dr. Oppenheimer'in yazdığı bir cümleye rastladım: "Frank neler oluyor, son üç mektubunda bana hakaret etmedin?" Bu cümleyi okuduğumda arkadaşlığımız gerçek doğasını daha iyi anladım, birbirimize gereksiz nezaket kurallarını hiçe sayarak düşüncelerimizi söyleyebiliyorduk. Fikirlerimizi birbirimize ifade ederken hiçbir zaman çekinmedik, fikir ayrılıklarımız aramızdaki samimiyeti hiçbir zaman azaltmamıştır.

Her ikimizin yaşamındaki en iyi anlardan bazıları, O'nu ziyaret ettiğim zamanlardı. Sıcak Kaliforniya güneşinin altında, evinin terasında oturur ve resimleri gözden geçirerek, karşılaştığımız problemler üzerinde kafa yorardık. Böyle anlarda Dr. Oppenheimer'in projeye verdiği heves-şevki hissederdim, kendisinin de, ben de aynı düşkünlüğü hissettiğine eminim. Bu duygular, hiçbir zaman konuşulmayan, ama tartışmasız bir şekilde bilinen ortak bir ilgiyi yansıttı.

"Dr. Oppy" tıp biliminin bütün alanları hakkında bilgi sahibiydi ama en fazla endokrinolojiye ilgi duyardı. Bu nedenle endokrin sistemi ve metabolizması hakkındaki bu atlasın hazırlanması sırasında O'nunla çalışmayı sabırsızlıkla bekledim. Ama daha henüz bu cilde başlamıştık ki ancak kısa bir ömrünün kaldığını öğrendik. Dr. Oppenheimer bu cildin bittiğini göremedi. Bu dünyadan ayrıldığında yaşamımdaki önemli bir insanı kaybettim. Bu nedenle bu cildin Dr. Oppenheimer'e adanmasının çok yerinde bir karar olduğuna inanıyorum.

FRANK H. NETTER, M.D.

Dr. Ernst Oppenheimer 1888 yılında Almanya, Frankfurt'ta bir hekimin oğlu olarak dünyaya geldi. Avrupa'da Tıp Eğitimi farklı okullarda yaptıktan sonra 1913 yılında, Freiburg Üniversitesi'nden hekimlik diplomasını aldı. Tıp alanındaki kendi zamanının en iyi beyinleri ile olan ilişkisi ve liberal ama eleştirel bir düşünce sistemi içinde yetişmiş olması sebebiyle tıp alanında araştırmacının ne kadar önemli olduğunu erkenden fark etmiştir. Farmakoloji alanında eğitim aldıktan sonra 1918-1922 yılları arasında Freiburg Üniversitesi'nde eğitmen olarak ve daha sonra ilaç endüstrisinde bazı araştırma pozisyonlarında çalışmıştır. Bu pozisyonda 1952'nin sonlarında emekli olduktan sonra "NETTER COLLECTION OF MEDICAL ILLUSTRATIONS'ın" ilk editörü olmuştur.

Tüm faaliyetleri esnasında, tüm dünyada klinik ve farmakoloji araştırmaları alanında çalışan insanların kalbinde taht kurmasını sağlayan önemli bir özelliği öne çıkmıştır; tüm zamanlarda, sıklıkla tablodaki yerini alan herhangi bir ticari kaygıyı dikkate almadan, mantıklı bir şekilde gerçeği aramak. Bu nedenle kendi zamanının akademisyenlerinin tam güvenini kazanmıştır. Bu ve Dr. Frank Netter'in yeteneklerini NETTER COLLECTION'a adanması, bu serinin devam eden mükemmelliğini açıklamaktadır.

Ben Dr. Oppenheimer ile ilk olarak 1945 yılında Peter Bent Brigham Hastanesi'nde araştırma görevlisi olarak çalışırken, Onun olayları tartışmak için sık sık ziyaret ettiği Profesör George W. Thorn'u bir ziyareti sırasında tanıştım. Kısa bir süre içinde aramızda bir arkadaşlık gelişti. Bizimle birlikte Kaliforniya Mill Valley'i ziyaret ettikten sonra emeklilik yıllarını burada geçirmeye karar verdi. San Fransisko'da, Kaliforniya Üniversitesi Tıp Merkezinin Metabolik Araştırma Ünitesi'nde her cuma öğleden sonra yaptığımız bilimsel ve tıbbi toplantılarımız sırasında Dr. Oppenheimer'da bize katılırdı. Kendisi bir emekli profesör konsültan olarak görev yapar ve sunulan çalışmaların değerlendirilmesinde yer alırdı. Bu dönem, meslektaşlarım ve Dr. Oppenheimer'in eşit derecede tat aldığı, zevkli ve heyecanlı bir dönemdi.

Kendisi çalışma saatlerinin büyük çoğunluğunu, yüksekte ormana bakan güzel dağ evinde NETTER COLLECTION'ın hazır Mill Valley Kaliforniya, 1965

lanması için harcardı. Bu mutlu zamanlar 1960 ilkbaharında sağ akciğer alanında, tesadüfen bronkojenik karsinomun saptanması ile ani bir şekilde sonlandı.

Radyoterapi kısa süreli bir remisyon sağladı. Bu remisyon döneminde, bu cildin planları hazırlandı. Bu noktada Dr. Netter tarafından 4. cildin editörlüğüne yardımcı olmam için teklif aldım. Altı şubat 1962'de gittikçe anoksik hale gelen Dr. Oppenheimer'ı, 73 yaşında iken kaybettik. Dr. Oppenheimer'ın isteği doğrultusunda, 4. cildi bitirilmesinde misafir editör olarak görev yapmam istendi. Bu atlasta karşılaştığımız en ciddi zorluk morfolojik illüstrasyonların, altta yatan mekanizmaları açıklamak amacıyla, gerekli biyokimya ve biyofizik bilgileri ile desteklenmesiydi. Dr. Oppenheimer'in keskin zekası kendisini bu ciltte göstermektedir; bunun nedeni cildin hazırlanmasında görev yapanların seçilmesinden kendisinin sorumlu olması ve NETTER COLLECTION'un önceki ciltlerinde yüksek editörlük standartları oluşturmuş olmasıdır.

Bir dost ve iş arkadaşı olarak daha iyi bir insan bulamazdım çünkü Dr. Oppenheimer sıradanlığı şiddetle ret ederken, bilgiyi yoğun, arzulu ve inatçı bir şekilde aramıştır. Sağlığının bozulduğu dönemlerde, kendisinin hekimi olarak, anksiyete ve rahatsızlığının azalmasına katkıda bulunmuş olduğumu düşünmem ve bu üzücü olayın yükünü eşi Emma, kızları Mrs. Walter N. Holms-trom ve Mrs. Donald R. Mc Vittie ile paylaşmış olmam değer verdiğim anlarımdır. Tek üzüntüm Ernst Oppenheimer'ın, kendisinin en sevdiği alan olan, endokrinoloji alanındaki bu son çalışmasının tamamlanmasını görememiş olmasıdır.

Bu nedenle bu cilt, onun için dikilmiş bir anıt olarak düşünülebilir. Bu atlas, Dr. Oppenheimer'ın birçok arkadaşının ve büyük bir sanatçının katkıda bulunduğu, O'nun anısına hazırlanmış, gelecek nesillere sunulmuş bir tıp bilimleri atlasıdır.

PETER H. FORSHAM, M.D.

ÇEVİRİ EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Bu atlasın tercüme editörlüğünü yüklenmem istendiğinde, değişik bir tecrübe olacağını düşünerek kabul ettim. Bu atlasın ilk baskısının benim Tıp Fakültesinden mezun olduğum 1965 yılında yapılmış olduğunu gözden geçirirken farkettim. Hacettepe Tıp Fakültesinde İç Hastalıkları ve daha sonra Endokrinoloji Uzmanlığı eğitimim sırasında, Hacettepe Tıp Fakültesinin yeni bir fakülte olması nedeniyle, mevcut kadro eksiklikleri, Dönem III de (3. Sınıf) Endokrin Kurulu derslerinin bazılarını verme görevi biz gençlere düşerdi. O zamanlar derslerde, görsel eğitim aracı olarak ya Tepe- gözlerde asetatlar veya yaptırabiliyorsanız slaytlar kullanılırdı. Bu slaytlar ancak siyah-beyaz olarak, Fakültemizin Ders araçları bölümünde, Bölüm Başkanlarının onaylarını belli eden resmi kağıtlarla, istek yapılarak yaptırılırdı. Kaliteleri de pek iyi olmazdı. Genelde Textbooklarda mevcut siyah-beyaz resimlerden yapılmış slaytları, derslerimizde kullanırdık. Biz eğiticiler, özellikle Endokrin hastalarının çok farklı fizik muayene bulgularının bulunması nedeniyle, bu görüntülerin eğitimler sırasında öğrencilere aktarılmasının, doktor olduklarında tanı aşamasında çok yardımcı olacağına inanırdık. Eğer slayt yapılabilirse, bu hasta görüntülerini derslerde kullanmaya gayret ederdik. Benim NETTER Atlası ile tanışmam 1973 yılında olmuştur. Ne tesadüfdür ki, ABD de Wayne State University de Endokrinoloji eğitimi alırken, Tıp Fakültesi Dönem III öğrencilerine Hipotiroidi anlatmam istendiğinde, hastanemizin kütüphanesinde mevcut The NETTER COLLECTION of MEDICAL ILLUSTRATION Volum 4 Endocrine System and Selected Metabolic Disease atlasından, 61. sayfadaki (kreten bebek, genç kreten, yaşlı kreten) resimlerin renkli slaytlarını yaptırmış ve dersimde göstermiştim. Bu slaytlar hala slayt arşivimde bulunmaktadır. Daha sonraları da, bu atlasın bazı resimleri derslerimde kullanmış olmama karşın, kitabın yazılı metnini pek okumadığımı itiraf etmeliyim .

Tercüme editörlüğünü kabul ettikten sonra, tercüme yapmayı kabul eden meslekdaşlarıma ve bana, Güneş Tıp Kitabevleri tarafından Atlas içeriği ulaştırıldı. Tercümeleri gözden geçirirken Atlasın son baskısının 2006'da yapılmış olmasına karşın, yazılı metinlerde mevcut bilgilerin zamanın epey gerisinde kaldığını hem kendim, hem de tercümeyi yüklenmiş arkadaşlarım farkederek,

Atlasın, yanlış bazı bilgilerin aktarılmasına neden olabileceğini düşündük. Fakat bu arada tercüme yapılmış oldu. Düzeltme aşamasında, metinlerin bütününi gözden geçirirken, tıp biliminde nerelerden nereye geldiğimizi, açık bir şekilde görmemek mümkün değildi. Atlasta, bazı başlıklar altında, metinde bahsi geçen konularda bilgilerin henüz belirsiz veya hipotetik olduğundan bahsedilmekte idi. Oysa bu bilgiler günümüzde artık kesin olarak doğrulanmış, ya da yanlış oldukları ispat edilmişti. Dolayısıyla Atlas, metinleri itibarıyla adeta nostaljik bir belge gibiydi, okuyucularımızın da Atlası bu yönde değerlendirmelerini arzu ederiz.

Bu atlas başka bir örneği olmayan anatomik kesitler ve hasta çizimleriyle muhtemelen hekimlere, özellikle cerrahlara (Dr. Netter kendisi de bir cerrahdır) yıllar boyu ameliyatlarında veya tanıda ne kadar yardımcı olmuştur, eseri inceleyince bunu düşünmemek mümkün değildir. Atlasın ilk sayfalarında yazılı Dr. Netter'in hayat hikayesinde, kendisinin II. Dünya Savaşı sırasında subay olarak, Askerlik Dairesi Sağlık Ofisinde çalışırken, kendisinden savaş sırasında ilk yardım yapan sağlık ekiplerine yardımcı olmak ve ayrıca askerler için sahada sanitasyon üzerine, daha sonraları da, tropiklerde hayatta kalma, röntgen teknisyenleri için el kitapları hazırlatıldığı ifade edilmektedir.

Bugünün elektronik ortamlarında Dr. Netter'in özenle çizimlerini yapmış olduğu organların anatomik yapılarını veya hasta görüntülerini bulmak çok kolaydır. Fakat uzun emek ve çabalarla bu görüntüleri bir artist, sanatçı titizliği ile önce skeçler hazırlayarak tuvale yansıtan meslekdaşımıza, hepimiz herhalde bir teşekkür borçluyuz.

Biz tercümeyi yapanlar, kitabın metin kısmının güncel olmadığını belirtiyor, resimlerinin birçok meslekdaşımız için çok eğitici ve öğretici olacağına inanarak, tercüme etmek dışında bilimsel içerikle ilgili bir sorumluluk yüklenmediğimizi beyan ediyoruz.

Tercüme aşamasında emeği geçen bütün meslekdaşlarıma ve bize bu fırsatı verdiği için "Güneş Tıp Kitabevleri"ne ve biz doktorlara bu eseri yaratmış olan, aramızdan ayrılmış meslekdaşımız Dr. Netter'e teşekkür ediyorum.

PROF. DR. TÜMAY SÖZEN

YAZARLAR VE DANIŞMANLAR

Sanatçı, editör ve yayımcılar aşağıda isimleri verilen yetkin kişilere olağanüstü katkıları için şükranlarını sunarlar.

ALEXANDER G. BEARN, M.D.

Professor, The Rockefeller Institute and Senior Physician to the Hospital of The Rockefeller Institute, New York, N. Y.

EDWARD G. BIGLIERI, M.D., F.A.C.P.

Assistant Professor of Medicine, The University of California School of Medicine, San Francisco; Chief, Endocrine-Metabolic Service, and Director, Clinical Study Center, San Francisco General Hospital, San Francisco, Calif.

JOSEPH J. BUNIM, M.D., F.A.C.P. (Deceased)

Formerly Clinical Director and Chief of the Arthritis Branch, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Bethesda, Md.; Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Md.; Clinical Professor of Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.

OLIVER COPE, M.D., F.A.C.S.

Professor of Surgery, Harvard Medical School, Boston; Visiting Surgeon, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.

E. S. CRELIN, Ph.D

Associate Professor of Anatomy, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn.

CALVIN EZRIN, M.D., F.R.C.P. (C)

Physician, Toronto General Hospital; Consultant in Medicine, Sunnybrook Hospital (Department of Veterans' Affairs), Toronto; Associate, Department of Medicine, and Research Associate, Department of Pathology, Division of Neuropathology, University of Toronto, Toronto, Canada.

PETER H. FORSHAM, M.D., M.A. (Cantab), F.A.C.P.

Professor of Medicine and Pediatrics; Director, Metabolic Research Unit; Chief of Endocrinology, Department of Medicine, University of California School of Medicine, San Francisco; Physician, University of California Hospitals, San Francisco, Calif.

DONALD S. FREDRICKSON, M.D.

Clinical Director and Head, Section on Molecular Diseases, National Heart Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md.

MAURICE GALANTE, M.D., F.A.C.S.

Assistant Professor of Surgery, Associate Professor of Oncology, University of California School of Medicine, San Francisco, Calif.

WALTER GILBERT, D. Phil.

Associate Professor of Biophysics, Physics Department, Harvard University, Cambridge, Mass.

ROY O. GREEP, Ph.D.

Dean and Professor of Anatomy in the School of Dental Medicine, Harvard University, Boston, Mass.

ALEXANDER B. GUTMAN, M.D., Ph.D., F.A.C.P.

Director, Department of Medicine, The Mount Sinai Hospital, New York; Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, N. Y.

KURT J. ISSELBACHER, M.D.

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston; Chief Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.

BENJAMIN M. KAGAN, M.D., F.A.C.P., F.A.A.P.

Professor of Pediatrics, University of California at Los Angeles; Director and Chairman, Department of Pediatrics, Cedars of Lebanon Hospital, Division of Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Calif.

FELIX O. KOLB, M.D., F.A.C.P.

Associate Clinical Professor of Medicine and Assistant Director, Metabolic Research Unit, The University of California School of Medicine, San Francisco; Associate Physician, University of California Hospitals, San Francisco, Calif.

AARON B. LERNER, M.D., Ph.D.

Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn.

RACHMIEL LEVINE, M.D., F.A.C.P.

Professor and Chairman, Department of Medicine, New York Medical College, New York; Director of Medical Services, Flower and Fifth Avenue Hospitals, Metropolitan Hospital, and Bird S. Coler Hospital, New York, N. Y.

G. A. G. MITCHELL, O.B.E., T.D., M.B., Ch.M., D.Sc.

Professor of Anatomy and Director of the Anatomical Laboratories, University of Manchester, England.

ROBERT E. OLSON, Ph.D., M.D.

Doisy Professor of Biochemistry and Director, Department of Biochemistry, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Mo.-as of September 1, 1965.

RULON W. RAWSON, M.D., F.A.C.P.

Chairman, Department of Medicine, Memorial Hospital, New York; Chief, Division of Clinical Investigation, Sloan-Kettering Institute, New York; Professor of, Medicine, Cornell University Medical College, New York, N. Y.

SANFORD I. ROTH, M.D.

Associate in Pathology at the Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; Assistant Pathologist, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass.

ALBERT SEGALOFF, M.D., F.A.C.P.

Director of Endocrine Research, The Alton Ochsner Medical Foundation, New Orleans;
Department of Medicine, Ochsner Clinic, New Orleans; Professor of Clinical Medicine,
Tulane University School of Medicine, New Orleans, La,

LLOYD H. SMITH, M.D.

Professor and Chairman, Department of Medicine, The University of California School of
Medicine, San Francisco; Physician, University of California Hospitals, San Francisco,
Calif.

ARTHUR R. SOHVAL, M.D., F.A.C.P.

Associate Attending Physician, Member of Endocrine Research Laboratory and Clinic,
The Mount Sinai Hospital, New York, N. Y.

HOWARD L. STEINBACH, M.D., F.A.C.R.

Professor of Radiology and Vice-Chairman, Department of Radiology; Chief, Section of
Diagnostic Radiology, The University of California School of Medicine, San
Francisco, Calif.

DAVID H. P. STREETEN, M.B., D. Phil., M.R.C.P.

Professor of Medicine, State University of New York Upstate Medical Center,
Syracuse; Attending Physician, State University Hospital Syracuse, N. Y.

SOMERS H. STURGIS, M.D., F.A.C.O.G.

Clinical Professor, Gynecology, Harvard Medical School, Boston; Surgeon, Gynecology,
Peter Bent Brigham Hospital, Boston, Mass.

S. J. THANNHAUSER, M.D., Ph.D. (Deceased)

Formerly Clinical Professor of Medicine Emeritus, Tufts College Medical School,
Boston; Consulting Physician, Pratt Diagnostic Hospital, New England Medical Center,
Boston, Mass.

FRANK H. TYLER, M.D., F.A.C.P.

Professor of Medicine, University of Utah College of Medicine, Salt Lake City, Utah.

JUDSON J. VAN WYK, M.D., F.A.A.P.

Professor of Pediatrics, The University of North Carolina School of Medicine, Chapel
Hill, N. C.; U. S. Public Health Service Career Research Awardee.

ÇEVİRİYE KATKIDA BULUNANLAR

Prof. Dr. Metin Arslan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Yusuf Aydın
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Dr. Uğur Bediz
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Dr. Dilek Berker
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Dr. Sevgin Biçer
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Turgay Coşkun
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Metabolizma Ünitesi

Doç. Dr. Serdar Güler
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Sevim Güllü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Alper Gürlek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi

Dr. Mehlika Işıldak
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi

Prof. Dr. Mustafa Kutlu
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Alev Özön
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Endokrin Ünitesi

Doç. Dr. Rüştü Serter
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji Kliniği

Dr. Abdullah Taşlıpınar
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

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

GİRİŞ

Geçmiş zamanlarda endokrin bezler, bilinmeyen bir şekilde insan organizmasını etkileyen maddeler salgılayan, izole bir grup yapı olarak algılanırdı. Tiroid bezinin oldukça önemli bir organ olduğu bilinirdi. Hiper ve hipotiroidizm klinik sendromları, tiroid hormonunun teröpotik olarak kullanımı ve tiroidektomi bilinmekteydi. İnsülin kullanıma girmişti ve diyabetin kontrolündeki yeri araştırılmaktaydı. Pitüiter bezin büyüme ve cinsel yaşam üzerinde bazı etkileri olduğu genel olarak bilinmekteydi. Tüm bunlara rağmen endokrin bezleri gizemli ve güçlü maddeler salgılayan, ayrı bir sistem olarak düşünülmekteydi. Ama modern bilgilerin ışığı altında endokrin sistem izole bir sistem değildir. Tüm diğer sistemler için temel ve kontrol edici bir mekanizmadır, gerçekten de sinir sistemi ile birlikte endokrin sistemi, yaşayan organizmanın biyokimyasal ve fizyolojik bütünlüğünün sağlanmasından sorumludur.

Bu nedenle, bu cilt orijinal olarak endokrin bezleri ile ilgili bir atlas olarak planlanmış olmasına rağmen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması; major vitaminler; enzim kimyası; genetik ve doğuştan metabolik hastalıklar gibi temel ve bağlantılı konuları ele alınmadan bu tür bir kitabı hazırlamak hemen hemen imkansızdır. Hatta tüm konuyu gözden geçirirken fark ettim ki, bana göre, endokrin bezlerinin fonksiyonları hakkındaki bilgilerimiz, glandüler sekresyonlarının temel fizyolojisi üzerine yapılan araştırmaların yanında, bu araştırmalar kadar ve belki de daha fazla düzeyde, endokrin sistemin kendisinin morfolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Aynı zamanda bu farklı alanlardaki bilinmeyenleri daha iyi

anlamamızı sağlayan tüm araştırmacıların sabırlı ve kararlı çalışmaları karşısında hayranlık duymamak elde değildir. Bu cildi hazırlarken bu öncü araştırmacıların veya öğrencilerinin bir kısmı ile çalışmak olmak benim için büyük bir mutluluk kaynağıdır. İş arkadaşlarımla yaptığım yardım ve verdikleri destekler için sarf edebileceğim hiçbir kelime, her birisini tanımış ve arkadaşlık köprüleri kurmuş olmamda hissettiğim hazı tam olarak anlatamaz.

Endokrinoloji evreninde ilerlerken, biyokimyasal galaksiler arasında rotamı çizebilecek ama her zaman dünyevi kliniğe dönebilme mi sağlayacak bir kılavuza ihtiyacım vardı. Benim kılavuzum, önceki sayfalarda hakkında yazmış olduğu Dr. Ernst Oppenheimer'in ölümü üzerine bu cildin editörlüğünü üstlenmiş olan Dr. Peter H. Forsham olmuştur. Çalışırken ve bazen de oyunlar sırasında Dr. Forsham ile geçirmiş olduğum bereketli saatler benim için her zaman değerli olmaktadır.

Bunun gibi bir kitabın gerektirdiği yaratıcılık insanın oldukça zamanını almakta ve çok çalışmasını gerektirmektedir. Kısacası sanatçının çevresinden ve kişisel ilişkilerinden kopmasına neden olmakta ve birlikte yaşanması zor biri haline getirmektedir! Bu nedenle eşim Vera'ya tüm çalkantılar karşısında sabırla yanımda olması nedeniyle özel şükranlarımı sunuyorum. O, dünyadan çok fazla koptuğumda beni her zaman gerçeğe döndürmeyi, sıkıntılı olduğum anlarda yüzüme bir gülümseme getirmeyi ve anlatamayacağım birçok başka konularda bana yardımcı olmayı daima başarmıştır.

FRANK H. NETTER, M.D.

Sürpriz bir şekilde Dr. Frank H. Netter ile yakından çalışma fırsatı ve ayrıcalığına kavuşmuş olmam benim için anlatılamaz bir tecrübe olmuştur. Dr. Netter büyük bir sanatçının dehasını, belki de kendisi bir zamanlar aktif hekimlik yapmış olması nedeniyle, tüm hekimlerde görmek istediğimiz merakı, bilgiyi ve yaklaşımları kendi özünde birleştirmiş bir insandır. Kuru anatomik tanımların ve metabolik şemaların kendisinin kalemi ile canlanması ilham verici ve şaşırtıcı bir deneyimdir. O'nun bu özelliklerinin birçok konsültanın ve özellikle de benim, O'na, gerekli materyali ulaştırabilmek için maksimum çaba sarf etmemizi sağladığına eminim. İş ortaklığımız yan ürünü atlasın da uzun ömürlü olabilir çünkü, birlikte geçirdiğimiz uzun çalışma ve oyun saatleri süresinde içten bir dostluk geliştirdik.

Tüm konsültanlarımıza, metin kısımlarında gösterdikleri özenden ve sağladıkları işbirliğinden dolayı şükranlarımı sunarım. Sayfa VIII-X'da listelenen tüm resmi konsültanımızın yanında, yaptıkları öneri ve tavsiyeler ile birçok başka hekim ve bilim adamı da bu atlasla dolaylı olarak katkıda bulunmuştur. Bunlardan ancak birkaç tane-sini burada anabiliyorum:

Gonadotropin tetkiki ile ilgili olan, Bölüm I'deki 10. levha Kanada'da Toronto Üniversitesi Konnaught Tıbbi Araştırma Laboratuvarlarında Bioassay Bölümü Başkanı olarak çalışan Dr. Allan Dyer tarafından sağlanmıştır. Kendisine teşekkürlerimi sunarım.

Bölüm I'de pineal bez hakkındaki levha ile ilgili olarak Dr. Netter, Bethesda, Ulusal Sağlık Kurumları'nda çalışan Dr. Richard Wurtman; Cambridge, Harvard Koleji'nde çalışan Dr. David Wolf ve Dr. Willard Roth; Ann arbor, Michigan Üniversitesi'nde çalışan Dr. K. Scharenberg; ve Seattle, Washington Üniversitesi'nde çalışan Dr. Douglas Kelly'den çok değerli tavsiyeler almıştır.

Puerto Rico, Santurce'de yaşayan, çok değerli bir cerrah olan Dr. Luis Vallecillo tiroid ve paratiroid bezlerin yapısı hakkında Dr. Netter'e uzman bilgiler vermiştir.

Bölüm III, Levha 14'de gösterilen özel fotomikrografileri sağlayan İsviçre, Zurich Üniversitesi'nde Pediatri Kliniği Şefi olan Profesör A. Prader'a ve İsviçre, Zurih Üniversitesi, Seibenmann Patoloji Kurumu'nda çalışan Dr. R. E.'ye şükranlarımı sunarım.

Bölüm VI, Levha 10'da gösterilen değerli dental bilgiler San Francisco, Kaliforniya Üniversitesi Dişçilik Okulu, Oral Biyoloji Yardımcı Profesörü ve Bölüm Başkanı olan Dr. Sol Silverman, Jr tarafından sağlanmıştır.

San Francisco Shriner Hastanesi Ortopedi Servisi Sorumlusu olan Dr. E. R. Schottstaedt aynı bölümde bulunan Levha 19'da nörofibromill Valley Kaliforniya, 1965

matozis ile ilgili bazı illüstrasyonları ve San Francisco Çocuk Hastanesi'nde çalışan Dr. R. Arkoff, poliostotik fibröz displazi ile ilgili mü-kemmel radyografileri sağlamıştır.

Protein Anabolizması ve Katabolizması üzerindeki Hormonal Etkiler ile ilgili, Bölüm VIII, Levha 7, İskoçya, Glasgow, "The University", Biyokimya Departmanında çalışan Dr. H. N. Munro ile yapılan tartışmalardan ilham alınarak hazırlanmıştır.

İlk baskısında, muhtemelen birkaç yıl içinde tükenecek olan, 45.000 adet olarak basılan, büyük bir sanatçı ve birçok önde gelen hekim ve bilim adamının katkıda bulunduğu, kar amacı olmayan, eğitime yönelik hazırlanmış resimli bir atlas, karşılaşılan oldukça fazla sayıda problemi koordine eden, temel bir çalışan olmadan hazırlanamaz. Bu ciltte bu görevi NETTER personelinde Mr. A. W. Custer üstlenmiştir. Kendisinin tıbbi problemleri anlama düzeyi etkileyicidir. Sabrı ve pozitif yaklaşımı kitabın hazırlanışının uzaması ile birlikte, günümüz tıp bilimlerinde tüm kitapların karşılaştığı temel problemlerden bir tanesi olan, hazırlanış sırasında kitabın güncelliğini yitirme tehlikesi ile karşı karşıya kaldığımızda bile, hiçbir zaman azalmadı. Şanslıyız ki Dr. Netter'in sanatındaki üstün kalite ve tüm uzman konsültanların sağladığı ileri düzey katkılar sayesinde günümüzde, bu cilt için böyle bir tehlike yok denecek kadar azdır.

Tüm organizasyonun temelini oluşturan kişiler, denenmiş ve güvenilir liderleri olan, editör Dr. Ernst Oppenheimer'in aniden aramızdan ayrılmasına rağmen, bu cildin tamamlanmasını sağladıkları için en büyük övgüyü hak etmektedirler. Bunlardan bazılarını anmak gerekirse: Wallace ve Anne Clark, Buttzville, N.J.; kendileri dil editörleri olarak tüm materyali gözden geçirip, bu cildi oluşturan farklı makalelerde bir düzeye kadar bir bütünlüğün oluşmasını ve böylece devamlılığı sağlamışlardır. "Embassy Photo Engraving Company, Inc" personeli Harold B. Davison olmadan, birçok detaylı illüstrasyon içeren bu kitap tamamlanamazdı; bu durum büyük oranda, önceki kitapların üretimi sırasında yüksek çalışma standartları oluşturan ve bunu koruyan Colorpress personeline bağlıdır.

Son olarak bu tür bir kitabın hazırlanışı sırasında bazen kaotik olabilen, tüm bu olayların ortasında yer almış olan, editör Dr. Oppenheimer'in yardımcılığını yapmış Mrs. L. A. Oppenheim'a, hak edilmiş emekliliğinden önce değerli zaman, tecrübe ve önerilerinden yararlanma olanağı sağladığı, gösterdiği çabalar için şükranlarımı sunarım.

PETER H. FORSHAM, M.D.

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I		BÖLÜM II (devamı)	
HİPOFİZ VE PİNEAL BEZ		TİROİD BEZİ VE PARATİROİD BEZLER	
LEVHA NUMARASI	SAYFA NUMARASI	LEVHA NUMARASI	SAYFA NUMARASI
1. Hipofiz Bezinin Gelişimi.....	3	6. Tirotropik Hormonun Tiroid Bezi	
2. Hipofiz Bezinin Bölümleri Ve Hipotalamus		Üzerine Etkileri	46
İle İlişkisi	4	7. Tiroid Hormonları Fizyolojisi	47
3. Hipofiz Bezinin Kanlanması	5	8. Tiroid Fonksiyonları İçin Sık Kullanılan	
4. Hipofiz Bezinin Anatomisi ve Komşuları	6	Testler	48
5. Hipofiz Bezinin Kavernöz Sinus İle İlişkisi	7	9-12. Diffüz Hipertiroidizm (Graves Hastalığı)	49-52
6. Sella Turcica Komşulukları	8	13. Diffüz Hipertiroidizmde (Graves Hastalığı)	
7. Ön Hipofiz Hormonları	9	Tiroid Patolojisi	53
8-9. Hipofiz Bezi Ön Lobunun Fonksiyonel		14-15. (Graves Hastalığında) Diffüz Hipertiroidide	
Histolojisi	10-11	Tedavinin Etkileri	54-55
10. Gonadotropin İncelemesi	12	16. Hiperfonksiyone Tiroid Adenomunun	
11. Tiroid Stimüle Eden Hormon Eksikliği		Klinik Belirtileri	56
İçin Testler	13	17. Hiperfonksiyone Tiroid Adenomunun	
12. Adrenal Kortikal Hormon Rezervi		Patofizyolojisi	57
İçin Testler	14	18-20. Erişkinde Miksödem -	
13. Suprasellar Hastalık Belirtileri	15	Klinik Belirtiler ve Etyoloji	58-60
14. Adiposogenital Distrofi	16	21. Kretenizm	61
15. Kraniyofarenjiyoma	17	22. Basit Guvatr	62
16. Hipofizer Tümörlerin Görme		23. Guvatrın Makroskopik Patolojisi,	63
Sistemine Etkileri	18	24. Guvatrın Etyolojisi	64
17. Hipofiz Bezinin Tümör Dışı Lezyonları	19	25. Tiroid Adenomlarının Histolojisi	65
18. Hipofizer Ön Lob Yetersizliği-		26. Akut ve Subakut Tiroidit	66
Juvenil Başlangıçlı	20	27. Kronik Tiroidit-Hashimoto Struması	
19. Erişkinde Hipofiz Ön Lob Yetersizliği	21	Riedel Struması	67
20. Hafif ve Orta Hipopituitarizm	22	28. Tiroidin Papiller Karsinomu	68
21. Ciddi Anterior Hipopituitarizm ve		29. Tiroidin Foliküler Karsinomu	69
Panhypopituitarizm	23	30. Tiroidin Solid Adenokanseri	70
22. Kromofob Adenom	24	31. Tiroidin Hürthle Hücreli Karsinomu	71
23. Postpartum Hipofiz Nekroz	25	32. Tiroidin Dev ve İğsi Hücreli Kanseri.....	72
24. Anoreksiya Nervoza	26	33. Tiroide Metastaz Yapan Tümörler	73
25. Asidofil Adenom.....	27		
26. Jigantizm.....	28		
27. Akromegali	29		
28. Büyüme Hormonu İncelemesi	30		
29. Bazofil Adenom	31		
30. Oksitosinin Salınımı ve Etkisi	32		
31. Vazopressinin Salınımı ve Etkisi.....	33		
32. Diabetes İnsipidus	34		
33. Diabetes İnsipidus İçin Testler	35		
34-35. Pineal Bez	36-37		
BÖLÜM II		BÖLÜM III	
TİROİD BEZİ VE PARATİROİD BEZLER		BÖBREKÜSTÜ BEZLERİ	
		(ADRENAL BEZLER)	
1-2. Tiroid ve Paratiroid Bezlerin		1. Böbreküstü (Adrenal) Bezlerin Gelişimi	77
Anatomisi	41-42	2-3. Böbreküstü (Adrenal) Bezlerin Anatomisi	
3-4. Tiroid ve Paratiroid Bezlerin		ve Kan Dolaşımı	78-79
Gelişimi	43-44	4. Böbreküstü (Adrenal) Bezlerin Sinir Dağılımı	80
5. Tiroid Bezinin Konjenital Anomalileri	45	5. Böbreküstü (Adrenal) Bezlerin Histolojisi	81
		6. Adrenal Kortikal Steroid Hormonların	
		Biyosentezi ve Metabolizması	82-83
		7. Kortizolün Biyolojik Etkileri	84
		8. Cushing Sendromu-Klinik Bulgular	85
		9. Cushing Sendromu- Patofizyoloji	86-87
		10. Cushing Sendromu Tanısında Kullanılan	
		Testler	88
		11. Kortikotropin Üreten Kromofob Tümörler	89

BÖLÜM III (devamı)
BÖBREKÜSTÜ BEZLERİ
(ADRENAL BEZLER)
(devamı)

LEVHA NUMARASI		SAYFA NUMARASI
12.	17-Ketosteroidlerin Biyolojik Etkileri	90
13.	Anormal Steroidogeneze Ana Bloklar	91
14.	İnfanıl Adrenogenital Sendromlar	92-93
15.	Erişkin Adrenogenital Sendromlar	94
16.	Aldosteronun Biyolojik Etkileri	95
17.	Primer Hiperaldosteronizm	96
18.	Renal Hipertansiyon	97
19.	Periodik Paralizi ve Hipokalemi	98
20.	Sekonder Hiperaldosteronizm	99
21.	Akut Adrenal Kortikal Yetmezlik (Waterhouse-Friderichsen Sendromu)	100
22.	Kronik Primer Adrenokortikal Yetmezlik (Addison Hastalığı)	101
23.	Primer Adrenal Kortikal Yetmezlikte (Addison Hastalığı) Laboratuvar Bulguları	102
24.	Primer Adrenal Kortikal Yetmezlik (Addison Hastalığı) Tanısında Kullanılan Testler	103
25.	Sekonder Adrenokortikal Yetmezlikte Laboratuvar Bulguları	104
26.	Adrenal Medulladan Salgılanan Hormonlar	105
27.	Feokromositoma	106
28.	Feokromositoma Tanısında Kullanılan Testler	107
	Glukokortikoidlerin Genel Terapötik Kullanımları	108

BÖLÜM IV
SEKS FARKLILAŞMASI
GONADLAR

1.	Seks Kromatini ve Kromozomal Seks	110
2.	Nükleer Kromatin ve Seks Kromozomlarının İlişkisi	111
3.	Kromozomal Anormalliklerin Patogenezi	112
4.	Gonadların Farklılaşması	113
5.	Genital Kanalların Farklılaşması	114
6.	Dış Genital Organların Farklılaşması	115
7.	Testesteron ve Estrojen Sentezi	116
8-10.	Erkek ve Kadında Normal Puberte ve Seksüel Prekoze (Erken Gelişim)	117-121
11.	Seks Farklılaşma Bozuklukları- Kadın Psödohermafroditizmi	122
12.	Dişileşen Testes	123
13.	Erkek Psödohermafroditizmi	124
14.	Gonadal Farklılaşmada Hatalar	125
15.	Kromozomal Seks Hataları	126
16.	Seminifer Tübül Disgenezi-(Klinefelter Sendromu)	127
17.	Gonadal Disgenezi (Turner Sendromu)	128
18.	Kortikal Elementlerle Gonadal Disgenezi	129
19.	Medüler Elementlerle Beraber Gonadal Disgenezi	130
20.	Hirsutizm ve Virilizasyon	131

BÖLÜM IV (devamı)
SEKS FARKLILAŞMASI
GONADLAR
(devamı)

LEVHA NUMARASI		SAYFA NUMARASI
21.	Gonadal Hormonların Doğumdan İleri Yaşa Kadar, Kadın Reprodüktif Siklusuna Etkisi	132-133
22.	Vajinal Sitoloji	134-135
23.	Uterus Kanamasının Fonksiyonel ve Patolojik Sebepleri	136
24.	İnfertilitede Tanısal Çalışmalar- Kadın Eş	137
25.	İnfertilitede Tanısal Çalışmalar- Erkek Eş	138
26.	Jinekomasti	139
27.	Galaktore	140

BÖLÜM V
PANKREAS
(ENDOKRİN FONKSİYONU)
KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

1.	Pankreas Adacıklarının Normal Histolojisi	143
2.	Beta Hücresinin Elektron Mikroskopisi	144
3.	Pankreas Adacıklarında İnsülinin Gösterilmesi	145
4.	İnsülin ve Glukagonun Kimyasal Yapısı	146
5.	Değişik Hücreler Tarafından Glukoz Alımı	147
6.	Glikoliz	148
7.	Glikojen Metabolizması	149
8.	Oksidatif Trikarboksilik Asit Siklusu	150
9.	Yag Metabolizması	151
10.	Protein ve Karbonhidrat Arasındaki İlişkiler ..	152
11.	Yağ Hücresinin Karbonhidrat Metabolizması	153
12.	Kas Hücresinin Karbonhidrat Metabolizması	154
13.	Sinir Hücresinin Ara Metabolizması	155
14.	Karaciğer Hücresinin Ara Metabolizması	156
15.	İnsülin Fazlalığının Sonuçları	157
16.	β Hücrelerinin Fonksiyonel Tümörlerindeki Hipoglisemi	158
17.	Adacık Hücrelerin Disfonksiyonu	159
18.	İnsülin Eksikliğinin Sonuçları	160
19.	Keto Asidoz	161
20.	Deney Hayvanlarında Adacık Hücre Patolojileri	162
21.	İnsanlardaki Diyabette Ada Hücre Patolojisi ..	163
22.	Diabetik Mikro-Anjiopati	164
23.	Diabetik Retinopati ve Katarakt	165
24.	İnterkapiller Glomeruloskleroz	166
25.	Diabetik Nefropati ve Nekrotizan Papillit	167
26.	Diabetik Nöropati	168
27.	Diyabette Ateroskleroz	169
28.	Diyabette Vasküler Yetmezlik	170
29.	Diyabet ve Prediyabet İçin Testler	171
30.	İnsülin Tetkikleri	172
31.	Oral Antidiyabetik Ajanlar	173

LEVHA	SAYFA
NUMARASI	NUMARASI
1. Normal Paratiroid Bezlerinin Histolojisi	177
2. Paratiroid Bezlerinin Fizyolojisi	178
3. Primer Hiperparatiroidizmin Patolojik Fizyolojisi	179
4. Hiperparatiroidizmin Patolojisi ve Klinik Belirtileri	180
5. Hiperkalsemi Nedenlerinin Ayırıcı Tanıları İçin Testler	181
6. Sekonder (Renal) Hiperparatiroidizm (Renal Osteodistrofi)	182
7. Hiperparatiroidizmde Paratiroid Bezlerinin Histolojisi	183
8. Hipoparatiroidizmin Patolojik Fizyolojisi	184
9. Akut Hipokalseminin Klinik Belirtileri	185
10. Kronik Hipoparatiroidizmin Klinik Belirtileri	186
11. Psödohipoparatiroidizmin Patolojik Fizyolojisi	187
12. Psödohipoparatiroidizmin Klinik Belirtileri	188
13. Kalsiyum Metabolizma Anormalliklerinde Kullanılan Tanısal Testler	189
14. Gastrointestinal Orijinli Osteomalazi (Raşitizm)	190
15. Renal Orijinli Osteomalazi (Raşitizm)	191
16. Osteomalazinin (Raşitizm) Klinik Belirtileri	192
17. Osteoporoz	193
18. Osteitis Deformans (Paget Hastalığı)	194
19. Polyostotik Fibröz Displazi (Osteitis Fibroza Disseminata), Albright Sendromu Nörofibromatoz (von Recklinghausen Hastalığı)	195

1.	Yağ Transport Yolları	198-199
2.	A-Beta-Lipoproteinemi, Tangier Hastalığı	200
3.	Kolesterol Metabolizması	201
4.	Trigliserid Metabolizması	202-203
5-6.	Hipertrigliseridemi	204-205
7-8.	Hiperkolesterolemik Ksantomatozis- Düz ve Tüberöz Ksantom	206-207
9.	Sfingolipidozlar	208-209
10-11.	Normokolesterolemik Eozinofilik Ksantomatöz Granüloma	210-211

LEVHA	SAYFA
NUMARASI	NUMARASI
12-13. Ateroskleroz	212-213
14-15. Obezite	215-215

1.	Protein Metabolizması	218-219
2.	DNA Replikasyonu	220
3.	Otozomal Dominant (Baskın) Özelliklerin Kalıtımı	221
4.	Otozomal Resesif (Çekinik) Özelliklerin Kalıtımı	222
5.	Sekse Bağlı (X'e Bağlı) Özelliklerin Kalıtımı	223
6.	Mongolizmde Genetik Paternler	224
7.	Hormonların Protein Anabolizması (Yapım) ve Katabolizmasına (Yıkımına) Etkileri	225
8-9.	İskelet ve Büyüme	226-227
10-12.	Büyüme ve Cücelik	228-230
13.	Hormon Salınımına Yol Açan Kanserler	231
14.	Meme Kanserinin Hormonla Tedavisi	232
15.	Çeşitli Kanserlerde Hormon Tedavisi	233

1-2.	Okronozis	237-238
3.	Ürik Asit Metabolizması, Gut	239
4-5.	Gut'un Klinik Yönleri	240-241
6.	Okzalrat Taşları Primer Hiperokzalüri Okzalozis	242
7.	Sistinüri ve Sistin Taşı Hastalığı, Sistinozis (Fanconi- Lignac Syndrome)	243
8-9.	Fenilketonüri (Fenilpiruvik Oligofreni)	244-245
10.	Glikojen Depo Hastalıkları	246
11.	Galaktozemi	247

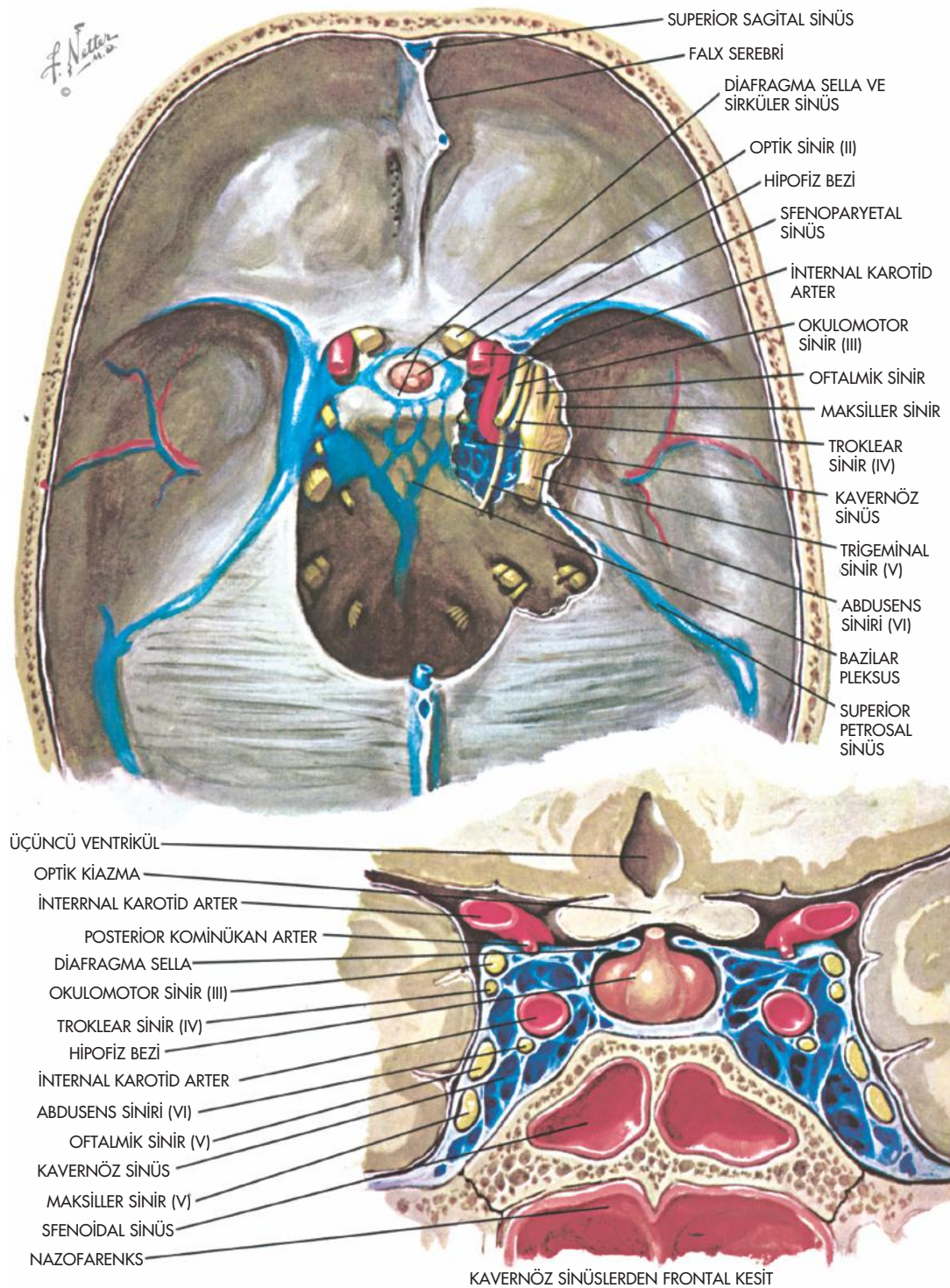
1. Vitamin B Kompleksinin Metabolik Rolü	251
2-3. Tiamin Eksikliği (Beriberi)	252-253
4-5. Pellegra	254-255
6-7. Vitamin C Eksikliği (Skorbüt)	256-257
8. Vitamin A Eksikliği	258
Kısaltmalar Sözlüğü	259
Referanslar	261
İndeks	271
NETTER COLLECTION Cilt Bilgisi	289

HIPOFİZ BEZİNİN KAVERNÖZ SİNUS İLE İLİŞKİSİ

Dura mater sinüsleri beyinden gelen kanı drene eden venöz kanallardır. *Kavernöz sinüslere* bu ismin verilmesinin nedeni sinüslerin ortasında *internal karotid arterlerden* çıkan ve anteroposterior şekilde dağılan çeşitli sayıda ağ şeklindeki flamanların geçtiği retiküle yapıların bulunmasıdır. *Sfenoid kemiğin* iki yanında yerleşiklerdir ve *hipofiz bezi* ile yakın ilişki-dedirler. İkisi de arkada superior ve inferior petrosal sinüslere açılırlar. Her iki kavernöz sinüsün mediyal duvarında internal karotid arteri *abduzens siniri* (VI) ile yakın temas halindedir. Lateral duvarda *okülomotor* (III) ve *troklear sinirler* (IV) ve *trigeminal sinirin* (V) *oftalmik ve maksiller dalları* vardır. Bu yapılar sinüs içerisinden akan kandan döşeyici epitel membran ile ayrılmaktadır. İki kavernöz sinüs iki interkavernöz sinüs aracılığıyla birbiri ile bağlantılıdır. Anterior sinüs hipofiz bezinin önünden posterior sinüs ise arkasından geçer. Birlikte hipofiz etrafında sirküler bir sinüs oluştururlar. Bu kanallar *diaphragma sellayı* oluşturan dura materin iki tabakası arasında bulunurlar ve altta yatan hipofiz bezine ulaşmak için bu yapı insize edilirse yoğun kanamaya neden olurlar. Bazen hipofiz beze transsfenoidal ulaşım sırasında inferior sirküler sinüsten yoğun kanama ile karşılaşılabilir.

Superior petrosal sinüs kavernözü transvers sinüs ile bağlayan küçük dar bir kanaldır. Trigeminal sinirin (V) üzerinden kavernöz sinüsün arka ucundan arkaya ve laterale doğru uzanır ve tentoryum serebellinin bağlı ucu ve temporal kemğin superior petrosal sulcusu içerisinde yer alır. Kavernöz sinüs aynı zamanda sfenoidin küçük kanadının alt yüzeyinde öne doğru uzanan küçük *sfenoparyetal sinüsü* de alır.

İnternal karotid arterin interkavernöz bölümü karmaşık bir seyir gösterir. İlk olarak posterior klinoid proselere doğru çıkar; sonra sfenoid kemiğin gövdesi boyunca ileri doğru geçer ve tekrar anterior klinoid prosenin medial tarafında yukarı doğ-



ru kıvrılır. Sinüsün tavanını yapan dura materi perfore eder. Arterin bu bölümü optik ve oküломotor sinirler arasından geçerken, sempatik sinir flamanları tarafından sarılmıştır. Hipofizer arterler, internal karotid arterin interkavernöz segmentlerinin dallarıdır. İnferior dal posterior lobu besler, superior dal ise median eminense doğru giderek anterior loba gidecek hipofizyal portal sistemi başlatır.

Hipofiz bezine cerrahi girişimlerde, ana vasküler kanalları korumak ve *optik sinirleri* ve *optik kiazmayı* zedelemeyi önlemek hedeflenir. “Frontal yaklaşım” da iki optik sinir arasındaki fossaya yukarıdan ulaşmak için frontal lob tercihan baskın olmayan taraftan kaldırılır. Mükemmel bir açma sağlanırsa da, frontal lobun kaldırılması vasküler yapıları travmatize eder, birçok diyabetli bireyde postoperatif kon-

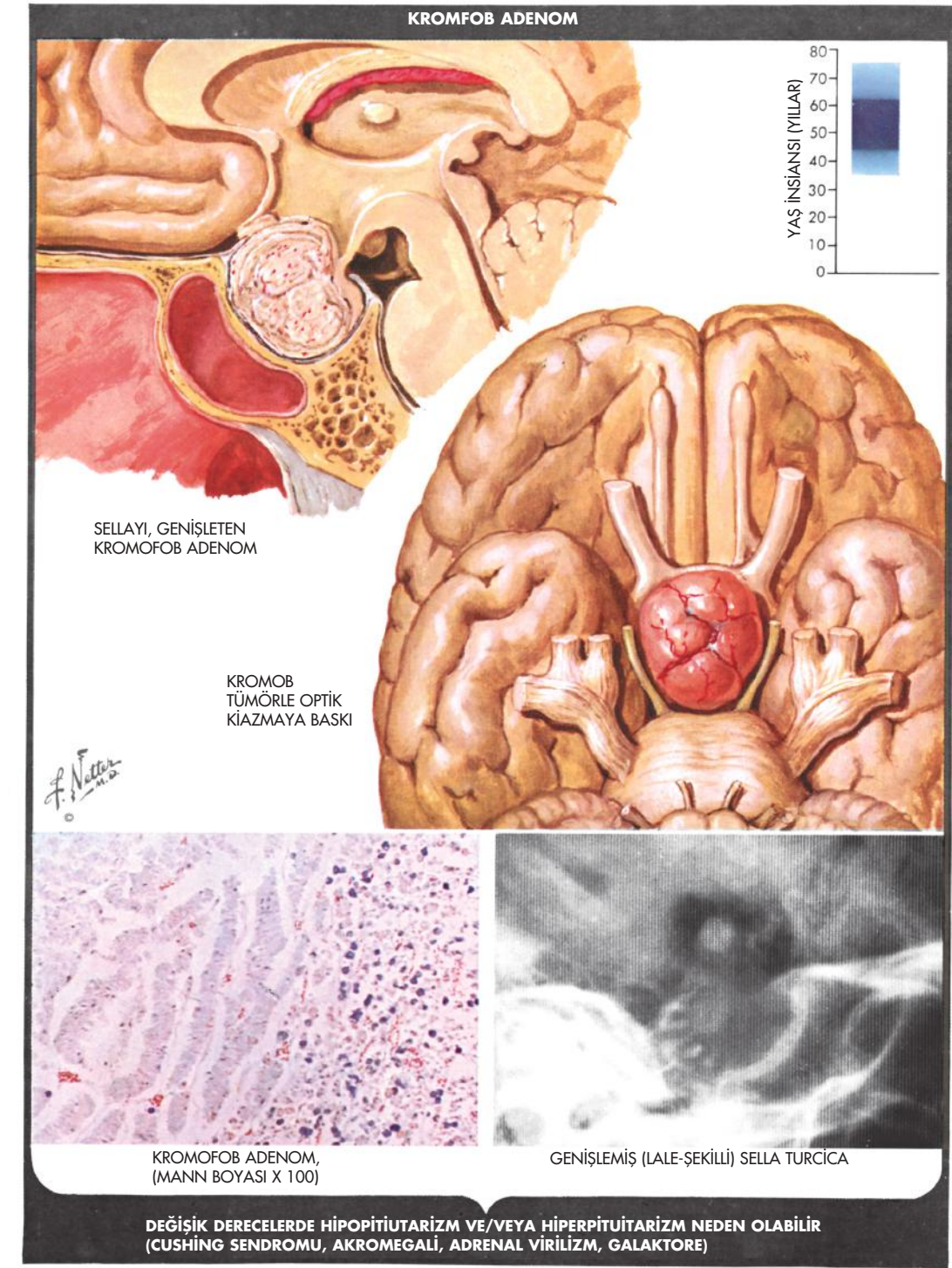
vüslüyonlara bir yatkınlığa fenetre olur. Bu yöntemle aynı zamanda kribriform tabakayı fenetre eden olfaktor sinir flamanları da zedelenebir ve koku alma belirgin şekilde azalabilir. Bu sınırlamalara rağmen halen tercih edilen bir yöntemdir. Diğeri transsfenoidal yaklaşımdır, ki burada hipofiz fossasına intranazal yaklaşım ile aşağıdan girilir. Bu durumda santral sinir sistemi etkilenmez ve mortalite minumdur. Ancak sık sepsis, postoperatif rinore ve bir şekilde hipofizin kör çıkarılması dezavantajlarıdır. Kombine bir şekilde transantral ve daha sonra da transsfenoidal yaklaşım, hipofizin sapından lateral aksıya alınması sağlanır ve bu da daha kolay ve tama yakın bir şekilde hipofiz bezinin çıkarılmasına olanak sağlar. Ancak tegmentum sellanın üzerine ulaşan bir tümör varlığında bu teknik frontal yaklaşımdan daha az değerlidir.

KROMOFEB ADENOM

Hipofiz adenomları sıktır. Tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturdıkları tahmin edilmektedir ve bu grupta kromofob adenom en sık hipofiz neoplazisidir. Bu tümörler rutin inceleme sırasında tüm hipofiz bezlerinin yüzde 15'inde bulunabilir, en yüksek insidans bez seri olarak kesildiğinde elde edilir. Bu tümörlerin çoğu boyut olarak mikroskopiktir. Her iki cinsiyette eşit olarak oluşur, *en büyük frekans hayatın altıncı dekadındadır*.

Tipik fonksiyonsuz kromofob adenom optik yollara bası yaparak, *optik kiazmayı baskılayarak* tipik olarak bitemporal hemianopsiye neden olan komşuluk semptomlarına neden olur (Bkz. Sayfa 18). Hipofizer yetersizliğin yapısal semptomları etraftaki normal beze baskı yaparak oluşturulur, fakat bu tümörler oldukça büyük boyutlara ulaşarak hipofiz yetersizliği kanıtları ortaya çıkmadan çok önce optik kiazmaya bası yapıp görmeyi azaltabilirler. Kadınlarda amenore ile erkeklerde libido ve potans kaybı ve fasyal, pubik ve aksiller kayıpla hipogonadizm gözlenir. Tiroid ve adrenal hipofonksiyon yavaş ortaya çıkar. *Sella turcicanın lateral kafa filminde radyolojik incelemesi* tüm yönlerde kavitesinin genişlediğini gösterir. Klinoid proseslerin atrofi sık bir bulgudur. Spinal kanal içerisine az miktarda hava verilmesinin kullanımı ile sisternal sistem görüntülenebilir ve böylece yan çizimlerdeki x-ray'de gösterildiği üzere tegmentum sella üzerine yükselirken yumuşak dokü kütlesi sınırları gösterilebilir.

Kromofob adenomların bazılarında, Cushing sendromu, aktif akromegali, virilizan adrenal hiperplazi ve galaktoreli vakalarda varlıklarının gösterilmesi ile kanıtlandığı gibi tümör bir veya daha fazla sayıda hormon yapabilir gibi görünmektedir. Bazen bu tümörler baskın olarak kromofobik olmalarına rağmen az sayıda asidofil veya bazofil hücreler içerebilirler ki bu da "mikso adenom" terimi ile tanımlanır. Bu hastalarda hiperpituitarizm ve hipopituitarizmin özellikleri aynı zamanda bulunabilir. Adenomdaki kromofoblar görülebilir granüler formlarda hormon deposu yapmadan aşırı



miktarlarda hormon salan hücreler olarak kabul edilirler. Cushing sendromlu vakalarda oluşan postadrenalektomi hipofizer tümörler bütün olarak kromofoblardan oluşurlar; nadiren bazı bazofilik veya PAS pozitif granüller de bulunur. Benzer şekilde aktif akromegalili bazı vakaların hipofiz tümöründeki hücreleri içerisinde çok az asidofilik granülasyon vardır. Kromofob adenomlarda izole galaktore bildirilmiştir; bu tümörlerin prolaktin yaptıkları kabul edilmektedir.

Kromofob adenomun tedavisi vizüel kaybın varlığı ile belirlenir. Cerrahi, görmenin korunması veya kurtarılmasına yöneliktir. Hipofizer yetersizlikte, yumuşak adenomun çıkarılmasının çevre bezdeki fonksiyonel düzelmenin sağlanabileceği nadir koşullar dışında faydası olması olası değildir. Bu vakalarda postoperatif olarak mensler dönebilir.

Fonksiyonel kromofob adenomun aşırı hipofizer aktivitesini azaltmakta radyoterapi yardımcı olabilir, ancak görme belirgin olarak azalmışsa kullanılmamalıdır. Vizüel yollardaki bası cerrahi olarak azaltıldıktan sonra uygulanabilir. Fonksiyonsuz pituitier tümörün daha fazla büyümesini engelleyeceğine dair bir inanış vardır, bu nedenle postoperatif kullanılması mantıklıdır.

Kromofob adenom içeren bir hipofiz içerisine kanama nadir görülen akut hipofizer yetersizlik nedenidir. Bu durum görmenin ani kaybına da neden olabilir. Spontan diabetes insipidus büyüklüklerine rağmen saptaki nörohipofizyal artık ve tuber cineriumu etkilemedikleri için büyük kromofob adenomlarda bile nadiren gelişir. Ancak tümörün cerrahi çıkarılması bazen diabetes insipidus ile komplike olur ki bu kalıcı olabilir.

BAZOFİL ADENOM

Bazofil adenomlar genellikle bez parankimi içerisine gömülü küçük adenomlardır. Nadir görülürler ancak özellikle ön lob çeşitli seviyelerde kesilirse rutin nekropsilerin yaklaşık yüzde 1'inde bulunabilirler. Vakaların bir çoğunda hipofiz veya adrenal bezlerle ilişkili hiçbir semptom olmaz. Bazofil adenom, aslında bugün sendromun klinik özelliklerinin adrenal korteksin hiperfonksiyonundan kaynaklandığı kabul edilmekteyse de, en sık Cushing Sendromu ile birliktedir. Cushing hastalığının primer olarak anterior hipofiz bezinin bazofil adenomuna bağlı olduğunu düşünmüştür, fakat adrenal kortekslerin de katkısını fark etmiştir. Nekropside bez çeşitli seviyelerden kesilse de hipofiz tümörüne ait hiçbir kanıt olmayan bilateral adrenal hiperplazi ile ilişkili birçok Cushing Sendrom vakası incelenmiştir. Son buluş akciğer, pankreas ve over karsinomu gibi bazı nonendokrin neoplazilerin bir çeşit ACTH yapabileceğidir ve bu hipofizde aşırı ACTH yapacak bir kaynağın bazı vakalarda bulunmamasını açıklamaktadır.

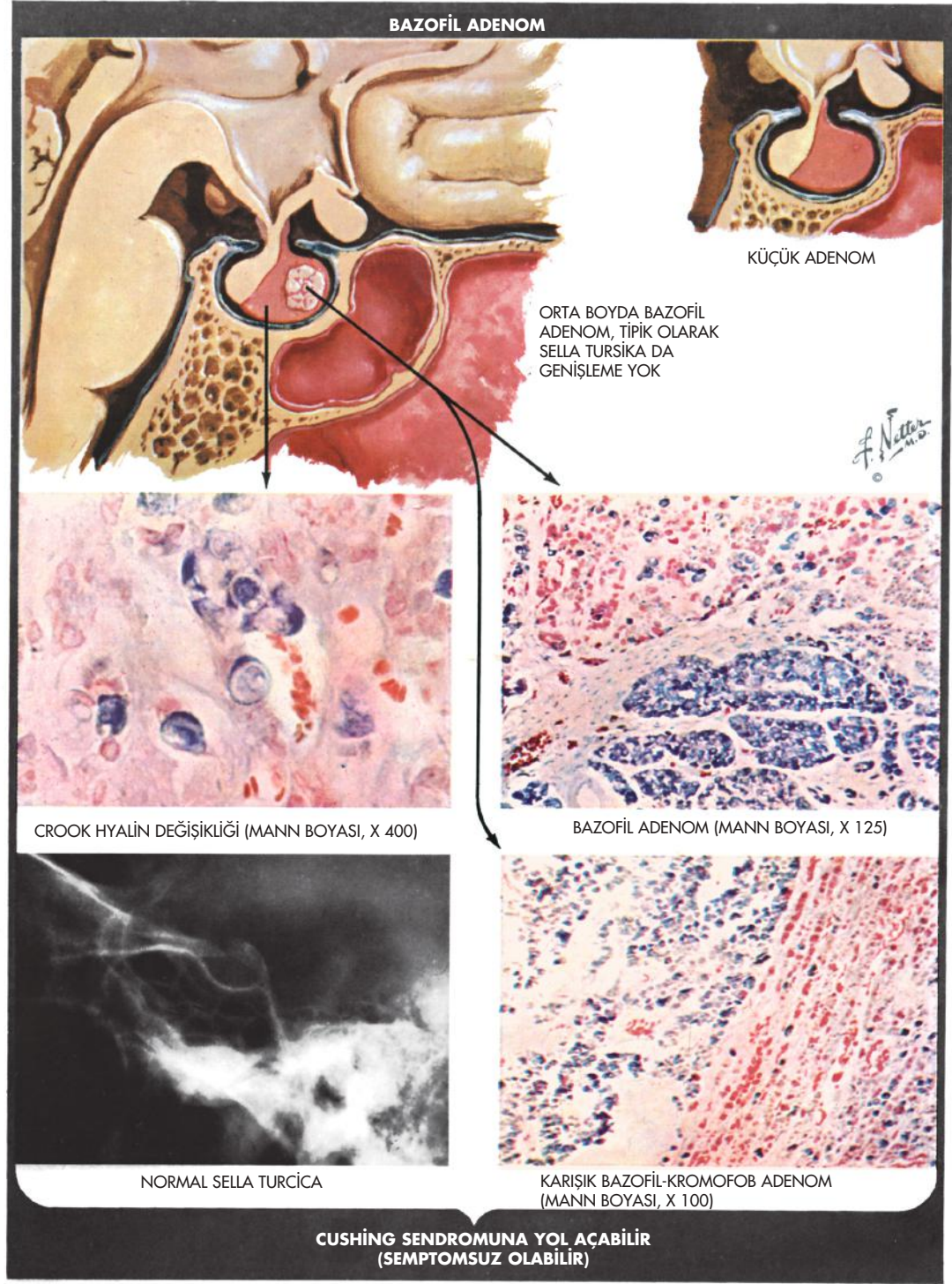
Cushing Sendromunda bir adenom varsa bu genellikle küçüktür ve *sella turcica* normaldir. Bazen adenom *miniktir* - çap olarak birkaç milimetreden fazla değildir. Nadiren sellayı genişletecek kadar büyüktür ve hatta görme yolunda defektlere neden olabilir. Cushing sendromunda bulunan hipofiz adenomu her zaman bazofilik hücrelerden oluşmaz. Bazı vakalarda *karişik bazofil-kromofob adenom* bildirilmiştir; diğerlerinde hakim kromofob tümör bulunmuştur. Nadir olarak yeterli nükleer polimorfizm ve tümörün invazif özellikleri tanıy pituitar karsinom olarak değiştirmiştir.

Crooke Cushing sendromlu vakalarda hipofiz adenomu olmasa bile hipofizer bazofillerde kalıcı bir *değişiklik* gözlemiştir. Bu durum sitoplazmik granüllerin çoğunun homojen bir *hyalin* materyal ile yer değiştirmesini içermiştir. Adenom mevcutsa hyalin değişiklik tümördeki bazofillerde olmamakta, bezin diğer kısımlarındaki bazofil hücrelerde değişik derecelerde oluşmaktadır. En erken değişiklik, en son degranüle olacak yer olan jukstanükleer zondaki granülleri bir periferik kenar gibi ayıran, granülaritenin kresentik bir şekilde kaybıdır. Crooke'un hyalin değişikliği adrenal tümörle ilişkili Cushing sendromunda ve uzun süreli ACTH veya kortizol ve bunun analoglarının kullanıldığı hastalarda gözlenmiştir. Bu durum uzun süreli dolaşan aşırı kortizol ile ACTH ve MSH yapımından sorumlu olan bazofil subtiplerinde tetiklenen regresif bir fenomen gibi görünmektedir.

Crooke'ın hyalin değişikliğinin olmaması Cushing sendromu tanısında ciddi kaygıya neden olmalıdır. Cushing

sendromu için total adrenalectomiye giden ve daha sonra belirgin progresif hipofizer tümör geliştiren hastalarla son deneyimler bu vakaların çoğunda hastalığın hipofizer kökenli olduğunu göstermektedir. Bu konsepti ile uyumlu olarak yine daha önce tedavi edilmemiş hastalarda hipofiz bezi ışınlanmasını takiben bazen ortaya çıkan semptomların remisyonu ya da düzelmesidir.

Bazofil adenomların nadirliği vurgulanmalıdır. Çevre bezi komprese etmeyen küçük bazofil hiperplazi alanları bazen bazofil adenom olarak kabul edilmektedir ancak böyle bir konsept bu "tümörlerin" insidansını normal insanlarda yüzde 5 ila 10 gibi çok yüksek seviyelere artırmaktadır. Bazofil adenom tanısının çevre beze kompresyon yaptığına dair kanıt gösteren hücre gruplarına saklanması uygun gibi görülmektedir.



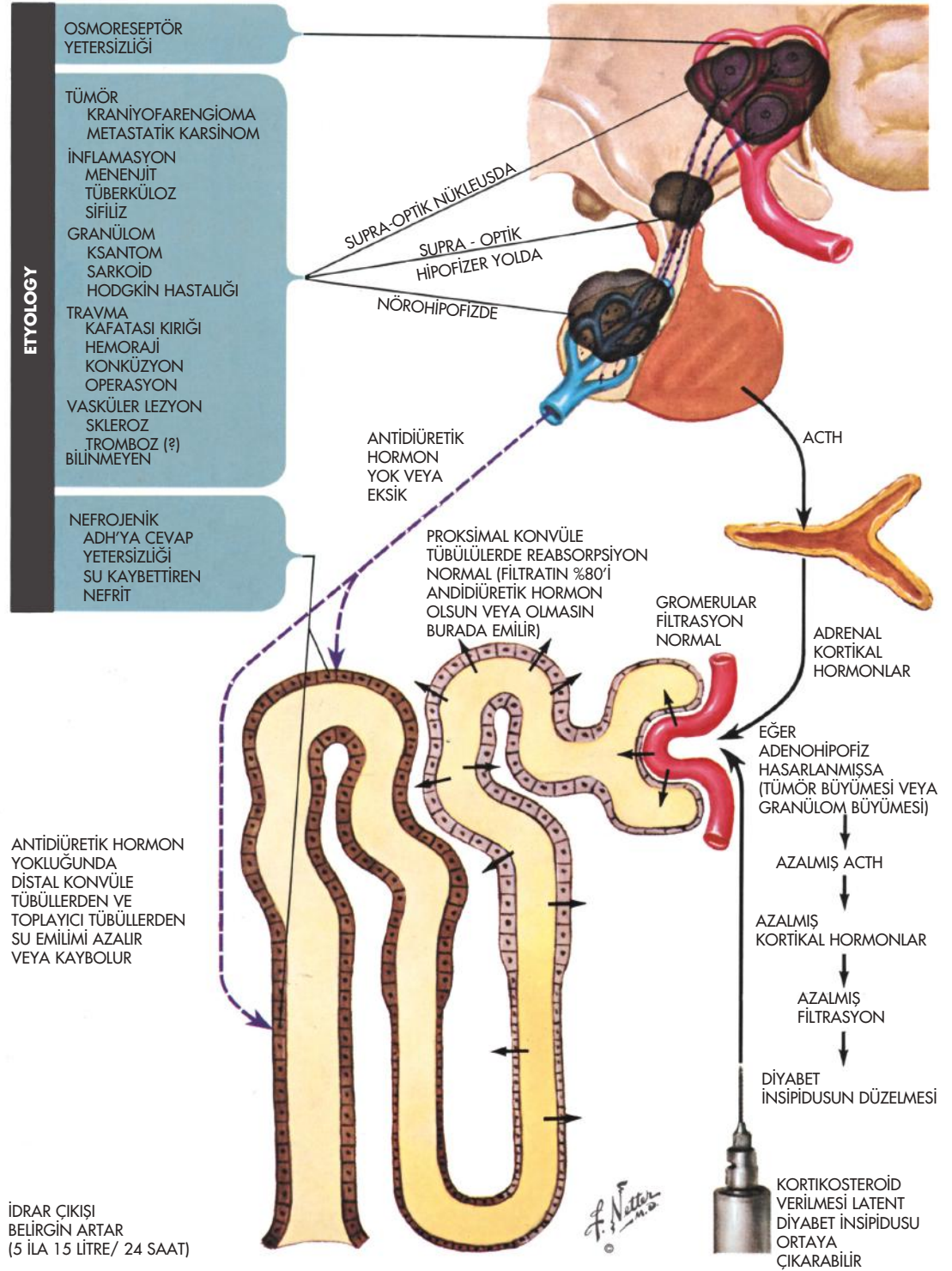
DIABETES İNSİPIDUS

Diabetes insipidus *kontROLSÜZ su diürezisi, poliüri* ve polidipsi ile karakterize klinik durumdur. Ancak sıklıkla, hipotalamik ya da adenohipofizyal hastalıkların diğer bulguları ile birlikte. Poliüri ani ya da yavaş başlangıçlı olabilir. Yirmidört saatte 4 ila 5 litre *idrar çıkışı*, daha ciddi 10 ila 15 litre volüm çıkışına oranla daha sık görülür. İdrarın özgül dansitesi genellikle 1004 veya altındadır. Hafif vakalar dışında, sıvı alımının kısıtlanmasını takiben idrarın konsantre edilmesi başarılabilir. Poliüride azalma adenohipofizyal ve nörohipofizyal kombine yetersizliğini varsaydırmalıdır; zira *adrenal kortikal hormonlar* da (glukokortikoidler) eksiklik *glomerüler filtrasyonda azalmaya* ve halen az miktarlarda salınabilen vazopressine tübül antagonizmada azalmaya neden olur.

Poliüri primerdir ve susama, gerekli olan bir kompensatuvar semptomdur. Diabetes insipiduslu hastalar sıklıkla, diğer tip poliüriilerden ayırımı sağlayan bir özellik olan, buzlu içecekleri tercih ederler. Susama mekanizmasının baskılanması anestetik ya da narkotik ilaçların verilmesini takiben ya da santral sinir sistemi hastalığının sonucu görülebilir. Bu koşullarda ciddi dehidrasyon hızla gelişebilir.

Hipotalamik ya da nörohipofizyal yolların engellenmesi deney hayvanlarında en iyi gösterildiği haliyle, bozulmuş fonksiyonun karakteristik paternine yol açar. Saatler içerisinde poliürinin bir "transiyent fazı" başlar ve 1 ila 6 gün devam eder, bunu "normal interfaz" denilen idrar çıkışının normal olduğu, yaklaşık 5 gün süren evre izler ve sonra "kalıcı faz" görülür. Normal interfaz denerve nörohipofizin atrofiye gittiği, bezin hormonal içeriğinin normal idrar volümünü sağlamaya yetecek kadar olduğu bir dönemdir.

Nörohipofizyal sistemin destrüksiyonu bir çok nedenle gerçekleşebilir. *Kraniofarengioma*, özellikle de suprasellar tipi, özellikle sık görülen bir nedendir. Birçok hasta ancak bir hipofizer tümörün cerrahi olarak çıkarılmaya çalışılmasını takiben diabetes insipidus geliştirir. Osmoreseptör merkezin *metastatik karşinom* tarafından destrüksiyonu hiperosmolaliteye cevap olarak vazopressin salınımının kaybına neden olabilir, fakat vazopressin salınımında farklı bir mekanizma ile rol alan nikotine cevap korunur. *Sifiliz*, ya bazal sifilitik menenjit yaparak ikincil fazda, ya da nöral lobun içe-



risinde veya yakınında güm oluşturarak geç evrede, diabetes insipidusa neden olabilir. Hand-Schüller-Christian çeşitlerinin lipoid *granülomları* çocuklukta görülen hastalığın nedenidir, bunun yanı sıra *sarkoidoz* ve *Hodgkin hastalığı* erişkinlerde oluşur. Travma ile lezyonun en sık oluşma şekli sapta yırtıktır. Oldukça fazla sayıda hasta *idyopatik* kategoriye sokulmaktadır, bunların çoğu muhtemelen subklinik ensefalit sonucu gelişmektedir. Nadiren, vazopressin eksikliğine bağlı gerçek diabetes insipidus, konjenital ya da ailevi olabilir. Erkeklerde görülen ve seks ilişkili resesif genle geçiş gösteren nadir bir hastalık olan *nefrojenik diabetes insipidusta*, eğer yeterli su sağlanamazsa çocuk süt-bebekliğinin kritik döneminde yaşamını kaybedebilir. Akut tübüler nekrozun iyileşme döneminde, üretral tıkanıklığın ani düzeltilmesinde, hiperkalsemi ve hipokalemi nefropatiye hasarlı renal tübüler hücreler vazopressine yetersiz ce-

vap gösterebilirler. Vazopressinin eksikliği genellikle 1004 veya altında bir idrar dansitesine neden olurken, renal hastalıklar bunu 1010'a sabitler.

Diabetes insipidusun tedavisi, en tatmin edici şekilde, arka hipofiz ekstreminin yavaş emilen bir formunun, örneğin vazopressin tannat'ın, verilmesi ile sağlanır, 0.5 ila 1 ml'nin tek intramusküler enjeksiyonunu takiben 36 ila 48 saat süresince yeterli hormon düzeylerini sağlar. Arka hipofiz tozu 4 ila 6 saat aralıklarda nazal çekme yoluyla verilebilir. Sentetik lizin vazopressin kısa süreli kontrol için nazal sprey şeklinde, özellikle hipofiz tozuna alerjisi olan hastalarda, başarı ile kullanılmıştır. Nefrojenik diabetes insipidusun ve vazopressin eksikliğine bağlı gelişen gerçek diabetes insipidusun poliürisi, bu durumlarda serbest su klarensini azaltarak etki gösteren klorotiazidin verilmesi ile azaltılabilir.

PİNEAL BEZ (EPİFİZ)

(Sayfa 37'nin devamı)

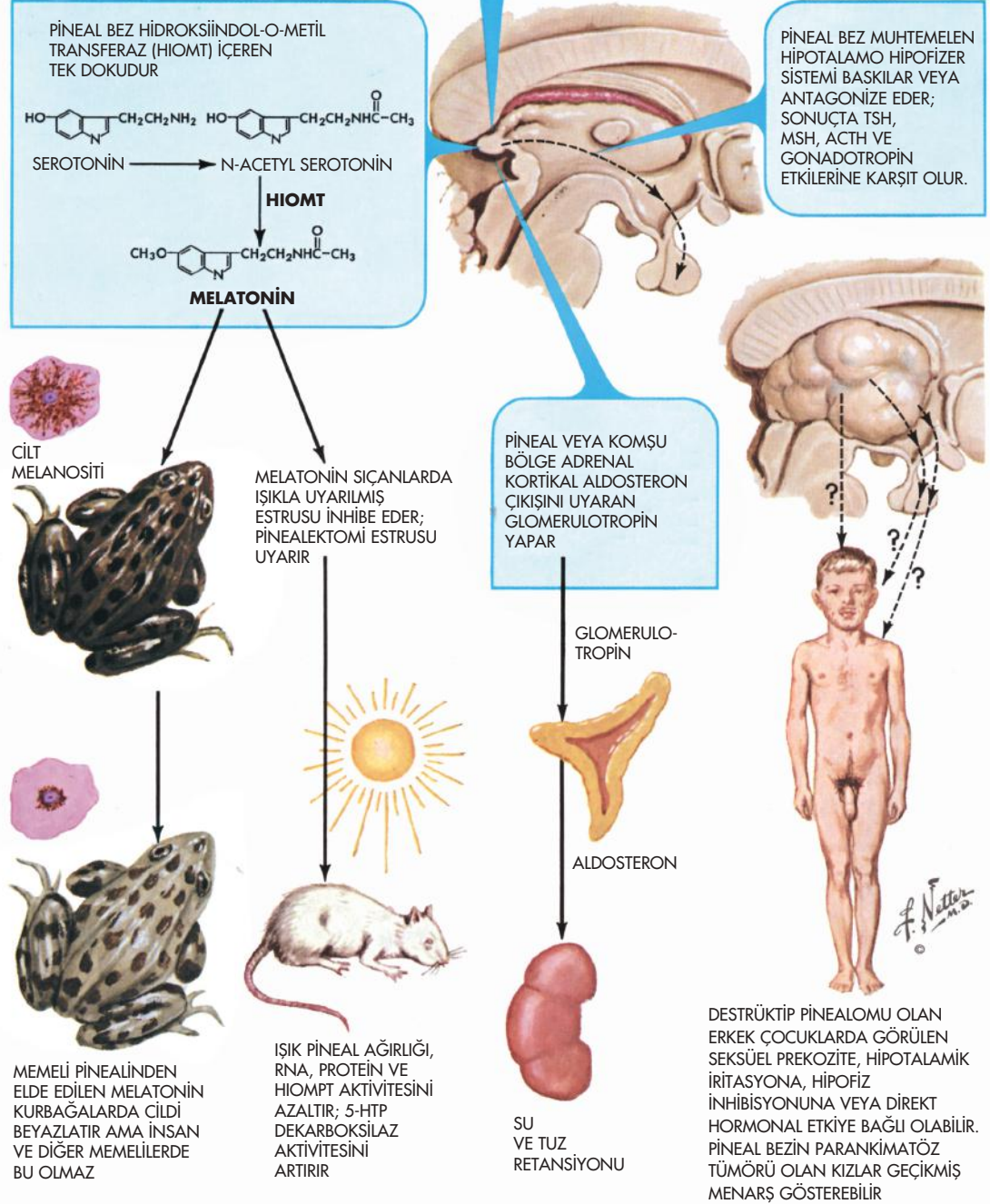
da ve COMT ise 6 pozisyonunda yapmaktadır. HIOMTun hiç bulunmadığı periferik sinirlerde melatoninin varlığı bunun pineal tarafından genel dolaşıma salınan ve daha sonra sinirler tarafından alınan bir nörohormon olduğunu varsaydırmaktadır.

Melatonine ek olarak *norepinefrin*, *serotonin*, *5-metoksiindol asetik asit* ve *5-hidroksiindol asetik asit* gibi birçok diğer biyolojik olarak aktif maddeler, pineal bez içerisinde büyük miktarlarda bulunur. Pineal kısmi *kalsifikasyona* gitse bile, bu maddeler değişmeyen miktarlarda varlıklarını sürdürürler. Pineal yapının içerisindeki veya yakınındaki dokuların *böbreküstü korteksten aldosteron* salınımını artıran ve böylece *su ve tuz retansiyonunu* etkileyen bir faktör olan *glomerulotropin* içerdiklerine dair görüşü destekleyen bazı kanıtlar mevcuttur (bkz. sayfa 95).

Pinealden geçen *kan akımı* çok fazladır, *ağırlık-ağırlık* bazında, böbrekten sonra ikinci sırada yer alır. Radyoiod (I^{131}) ve radyofosfor (P^{32}) pineal bez tarafından beyinin diğer tüm bölgelerinden daha hızlı olarak alınır. İyot alımı gram-başına bazda tiroitten sonra ikinci sıradadır ve hipofizektomili hayvanlarda, tiroid dahil diğer tüm organlardan daha fazladır.

Pineal ve nöroendokrin sisteme ışık maruziyeti arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere çok sayıda araştırma çalışması yapılmıştır. Erkek ya da dişi sıçanlar *artmış ışığa* maruz kadıklarında pineal bezde şu değişiklikler meydana gelir: (1) *pineal ağırlıkta*, HIOMT, serotonin, *RNA sentezi*, glikojen ve suksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma; (2) ATP, P^{32} alımında ve monamin oksidaz aktivitesinde değişiklik olmaması; ve (3) *5-bid-roksitriptofan dekarboksilaz aktivitesinde* artış. Dişi sıçanlarda ışık, bazı diğer değişikliklere de yol açar: (1) adrenal boyutta ve overlerin melatonin alımında azalma ve

PİNEAL BEZİN YÜKSEK METABOLİK AKTİVİTESİ, YÜKSEK SEVİYELERDE NOREPİNEFRİN, SEROTONİN, MELATONİN, HİSTAMİN, ASETİKOLİN, 5-METOKSİNDOL VE 5-HİDROKSİNDOL, ASETİK ASİTLER, YÜKSEK I^{131} ALIMI, YÜKSEK AMİNO ASİT PEPDİAZ VE SUKSİNİK DEHİDROGENAZ AKTİVİTELERİ İLE GÖSTERİLİR; BUNLAR PİNEAL KALSİFİKASYON İLE AZALMAZ. PİNEAL BEZ KAN AKIŞI ÇOK YÜKSEKTİR (KİLO-KİLO BAZINDA BÖBREKTEN SONRA İKİNCİ)



(2) over ağırlığında ve estrus insidansında artış. Pinealektomi hayvanların ışığa maruz olmaları ile aynı etkiyi göstermektedir. Ek olarak sıçan fetusunda *pinealektomi*, alt ileumda belirgin değişikliklere neden olmaktadır, epitelyal hücreler belirgin asidofilik inklüzyonlar ile dolmaktadır.

Melatonin *kurbağalar*, *iribaşlar* ve bazı diğer hayvanlar için bilinen en güçlü *cilt rengi-açıcı ajandır*. Ancak *insanlar* ve *kobay melanositlerinde* melatoninin *biç etkisi yoktur* gibi görünmektedir. Beyazlatıcı etki, her ikisi de hipofizer kaynaklı olan melanosit stimüle eden hormonun ve ACTH'nin melanin artırıcı, pigmenter etkisine zıttır. Kurbağalarda pigmentasyon, epifiz ve hipofiz tarafından zıt yönde etkilenmektedir.

Sıçanlara melatonin verilmesi ışığa maruz kalma veya pinealektomi sonrası gelişenlere zıt değişikliklere yol açar; *melatonin over büyümesini ve estrus insidansını inhibe*

eder. Melatonin veya artmış ışık maruziyetinin insanlarda benzer değişiklikler yapıp yapmadığı bilinmemektedir.

Bu bulgular ile uyumlu olan bir gözlem *parankimatöz pineal tümörü* olan kızlarda *menarş* başlamasının belirgin olarak *gecikmesidir*. Diğer taraftan *destrüktif pinealomasi* olan *erkek çocuklarda erken seksüel gelişme* oluşmaktadır. Endokrin semptomlarla birlikte olan pineal tümörlerin hepsi büyük değildir. Küçük tümörlü erken puberteli vakalar tanımlanmıştır. Pineal bezden yapılan salgıların ön hipofizer gonadotropinlerin yapım ve salınımını baskılaması söz konusu olabilir. Bu fenomenlerden kaç tanesinin pineal tümörlerin çevre merkezleri irrite edici etkilerine bağlı değil de bu mekanizma ile açıklanabileceği tanımlanmayı beklemektedir.

Tüm bu çalışmalardan pineal bezin memelilerde nöroendokrin kontrolde önemli rol oynadığını varsaydıracak daha fazla kanıt ortaya çıkmıştır.

TİROİD VE PARATİROİD BEZLERİN GELİŞİMİ

(Sayfa 43'ün devamı)

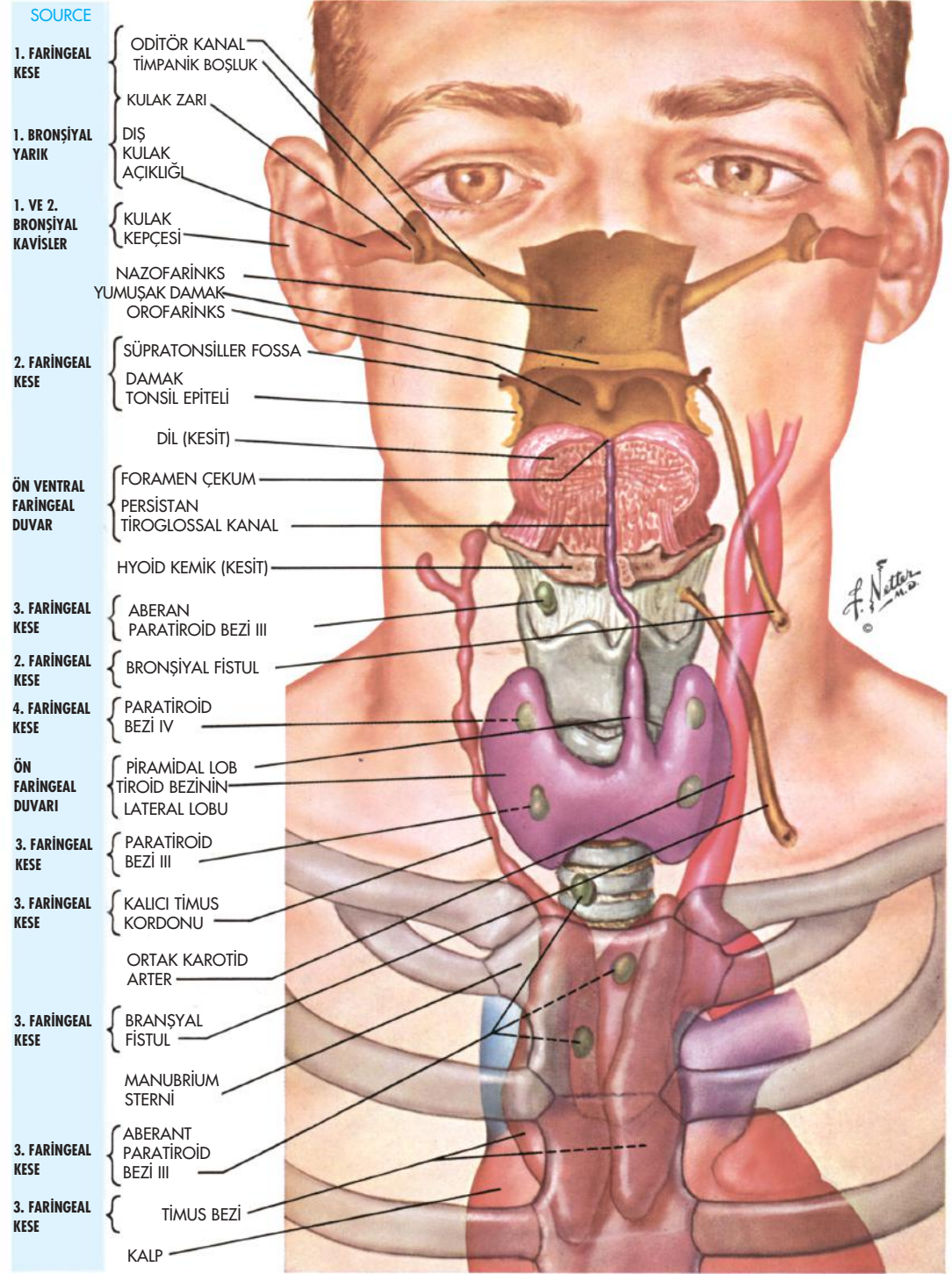
Tiroidin değişken olarak gözlenen *piramidal lobu* sapın alt ucunun kalması ve büyümesi sonucu oluşur. Genellikle orta hattın solunda yer alan bir ligament yada kas demeti, piramidal lobu tiroid kıkırdağına veya hyoid kemiğe bağlar. Piramidal lob genellikle atrofiye uğradığından, çocuklukta erişkinliğe göre daha sık rastlanır.

Tiroid bezindeki diğer varyasyonlar şu şekildedir: Istmus rudimenter, hacimli olabilir, veya hiç olmayabilir. Lateral loblar değişken boyutta olabilir, yada bunlar hiç olmayıp sadece istmik parça bulunabilir. Bezin şekli atnalı U şeklinde değil, H şeklinde olabilir. Bez nadiren dil kökünde yada sternumun altında bulunabilir. Fetus anneden plasental yolla normal gelişimi için yeterli tiroid hormonu alabildiğinden, tiroid bezi yokluğu veya fonksiyonuzluğu doğumdan birkaç hafta sonrasına kadar çok nadiren farkedilebilir. Eğer doğumdan itibaren yeterli tiroid hormonu başlanmazsa, sonuç kretinizmdir (bkz. Sayfa 61).

Paratiroid ve Timus Bezleri Gebeliğin beşinci ve altıncı haftalarında 3. ve 4. *farinjeal keselerin* distal uçlarının dorsal kısımlarındaki endodermal epitel paratiroidlerin *primordiallerine* farklılaşır. Aynı zamanda 3. keselerin distal uçlarının ventral kısımları da *timus bezinin primordiallerine* farklılaşır (bkz. Levha 3, C). Dördüncü keselerin distal uçlarının ventral kısımları ise timik primordialları oluşturur, ancak bunlar kısa sürede yok olarak erişkin tmusa herhangi bir katkıda bulunmazlar.

Genellikle iki çift paratiroid bezi oluşmaktadır. Kökenlerinden dolayı 3. keseden gelenler *Paratiroidler III*, dördüncü keseden gelenler de *Paratiroidler IV* olarak anılır (bkz. Levha 3, C). Altıncı haftanın sonunda, paratiroidlerin ve timusun primordiallarının keselerle bağlantısı kesilir. Bu sırada 3. ve 4. kesenin lümenleri kapanır. Paratiroid III ve timik primordia, 7. haftada kaudomediale doğru göç eder. Timik primordianın alt uçları 8. hafta genişler ve orta hatta yüzeyel bir füzyona uğrarlar. Bu iki loblu alt uç, *manubriumun* arkasında üst mediastene doğru inişini sürdürür. Bu iniş sırasında, timus primordianın üst sonları kuyruk benzeri uzantılar şeklinde uzarlar ve genellikle kaybolurlar. Bunlar bazen tiroid bezi içinde gömülü parçalar halinde yada izole *timik* kalıntılar ve *kordonlar* halinde kalabilirler.

Timik primordia ile göçeden Paratiroid III, tiroid kaudal kısmında yerleşerek eriş-



kindeki *inferior paratiroid bezlerini* oluştururlar. Herbirinin tam bir kapsülü olmakla birlikte, bunlar tiroidi saran servikal fasya kılıfı içinde tiroide arkadan tutunmuş halde bulunurlar, bununla beraber herbirinin kendi kapsülleri vardır. Bazen Paratiroid III, timus primordia ile beraber daha aşağıya inerek *timusa* yakın, *toraks içinde yerleşirler*.

Paratiroid IV'ler kayda değer bir yer değişimi göstermezler; dolayısıyla paratiroid III'ler kaudal yönde ilerleyerek onları geçer ve daha aşağıda yerleşirler. Bu sebeple paratiroid IV'ler erişkinde *üst paratiroid bezleri* oluşturarak tiroid fasya kılıfı içinde, krikoid kıkırdağın alt hizasında olacak şekilde her bir tiroid lobunun uygun kapsülünün arkasına tutunurlar. Paratiroidlerin sayı, yer ve boyutlarında varyasyonlar sıklırtı. Hem normalde oluşan, hem de aksesuar bezler, tiroidden aynı mesafede yer alabilirler.

Paratiroidler, paratiroid hormon adı verilen, kan ve iskelet kalsiyumu arasındaki dengeyi koruyan bir hormon üretirler (bkz. Sayfa 178).

Timus bebeklik çağında göze çarpan bir organdır. İkinci yılın sonunda göreceli olarak en üst boyutuna ulaşan timus, puberteye kadar büyümeye devam eder. Puberteden sonra yerini yağ dokusuna bırakarak giderek geriler. Dolayısıyla erişkinde timus göreceli olarak erken çocuklukta boyutunda olmasına karşın, çoğunlukla yağ dokusuna dönüşmüş haldedir. Çocuklukta timus dokusu esas olarak lenfositleri barındırdığından, önceleri tek fonksiyonunun lenfosit üretimi olduğu düşünülmekteydi; ancak son zamanlarda esas görevinin immünolojik, vücudun antikor üreten sistemiyle ilgili olduğu saptandı.

ERİŞKİNDE MİKSÖDEM

Klinik Belirtiler ve Etiyoloji

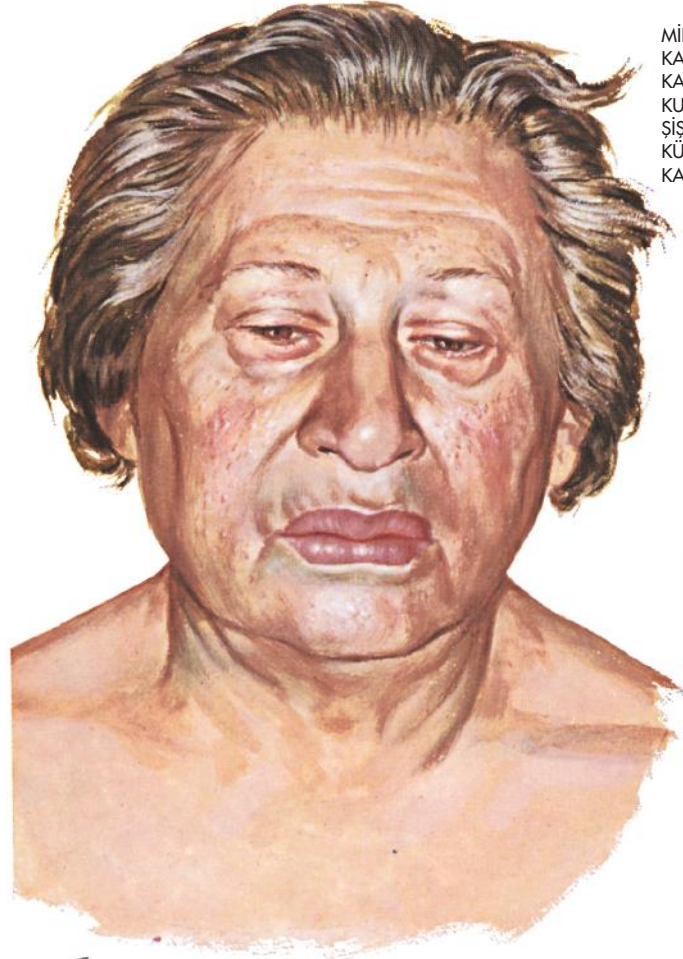
(Sayfa 58'in devamı)

hastalarının büyümüş kalbinin aksine) bir miktar *hipotansiyon* daha az kuru ve kepeksiz bir cilt ile farklılaşırlar.

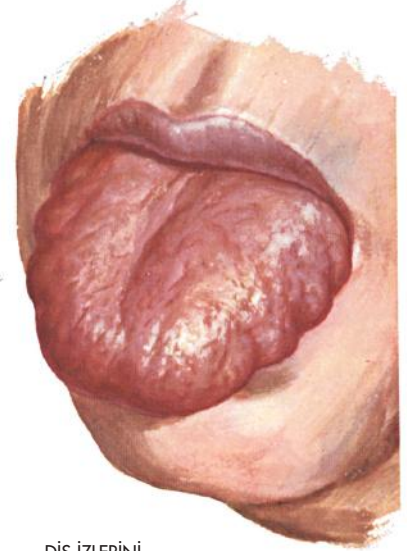
Primer miksödemde, *proteine bağlı iyot (P.B.I)* ve butanolle ayrıştırılabilir iyot (*B.A.I*) düşüktür ve *tirotropik* ya da *tiroid uyarıcı hormon* (TSH) verilmesinden sonra da artmazlar. Bunlar pitüiter miksödemde de düşüktür ama TSH sonrası artma eğilimindedirler. *Radyoaktif iyot alımı* (I^{131}) her iki miksödem tipinde de düşüktür ama pitüiter miksödem hastalarında TSH verilmesi sonrası artar. *Kolesterol* primer miksödemde yüksektir ama pitüiter miksödemde düşük ya da normaldir. Her iki tip-te de erkeklerde ve yaşlı postmenapozal kadınlarda kan *ürük asit* düzeyleri artmıştır. Primer miksödemde idrar gonadotropinleri, özellikle postmenapozal kadınlarda pozitifken, pitüiter miksödem hastalarında negatiftirler. *17-ketosteroidler* primer miksödemde düşük, pitüiter miksödemde daha da düşüktürler ve *bazal metabolik hız* genellikle her ikisinde de düşüktür. Eğer hipokromik anemi varsa, bu herhangi bir tip- mikrositik ya da normositik- olabilir, bazen normokromik makrositik anemi bulunur.

Etiyoloji

Bu hastalığın başlıca nedeni tiroid hormonu salınımında eksikliktir. Bu tiroid bezinin hasarından ya da alınmasından ya da tiroidin atrofiye gitmesi ve yerini fibröz do-



MİKSÖDEMDE KARAKTERİSTİK YÜZ:
KABA HATLAR;
KALIN DUDAKLAR;
KURU CİLT;
ŞİŞ GÖZ KAPAKLARI;
KÜNT, LETARJİK İFADE
KALIN SAÇLAR



DİŞ İZLERİNİ
GÖSTEREN MEGALOGLOSI



ŞİŞ ELLER, UÇLARI KIRIK
TIRNAKLAR, KURU BURUŞUK CİLT;
DİRSEKTE HİPERKERATOZ

kunun alması sonucu olabilir. Miksödem aynı zamanda; iyot organifikasyonunu engelleyen bir maddenin verilmesi ya da tiroid hormon sentezi için gerekli enzimlerdeki bazı eksiklikler nedeniyle tiroid hormonu üretemeyen guatr-larda da olabilir. Ayrıca Hashimoto struması gibi kronik tiroiditler sonucunda da ortaya çıkabilir.

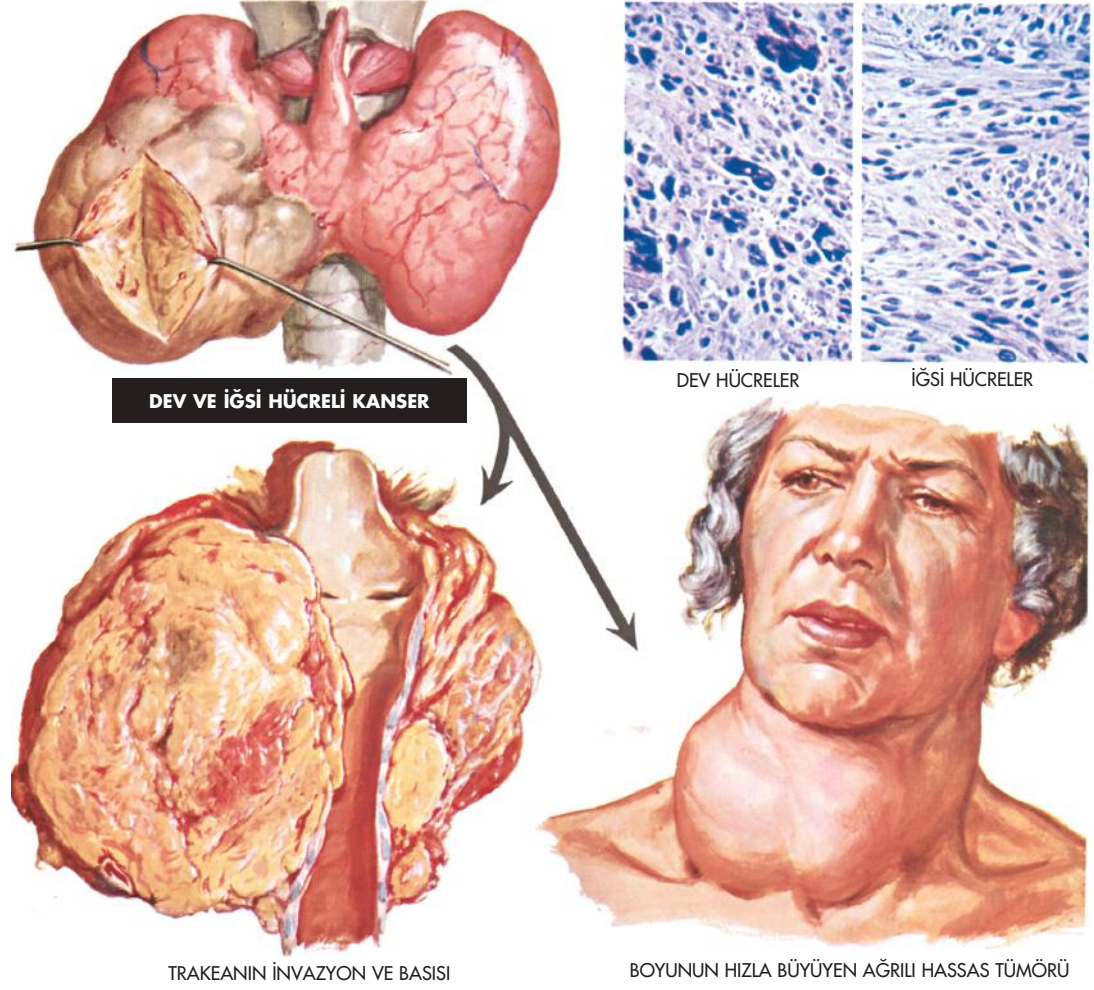
Miksödemin etyolojisini düşünürken iki tipi birbirinden ayırmak gerekir- tiroid kaynaklı primer hipotiroidi ve tiroid bezinin normal işlevi için gerekli olan tirotropik hormonun kaybıyla olan, pitüiter kökenli sekonder hipotiroidi.

Tiroid bezindeki bir eksikliği bağlı *primer miksöde-min* nedenleri iyatrojenik ya da spontan olabilir (tiroid bezinin kendisindeki değişikliklere bağlı olarak). Muhteme-

len en sık olan iyatrojenik nedenlerdir. Graves hastalığı ya da toksik olmayan guatr için *tiroidektomiye* giden hastalardan önemli bir kısmı miksödem geliştirirler. Tiroidin çok radikal ya da total cerrahisini elbette postoperatif miksödem izler. Hipertiroidizmin tedavisinde *radyoaktif iyot* genellikle kullanılır hale geldiğinden, bu tedaviyi alan hastaların önemli bir yüzdesinin tedavi-sonrası miksödem geliştirdiği gözlenmiştir. Bu komplikasyon büyük ölçüde, tiroid bezinde depolanan ve tutulan radyoaktif iyot miktarına bağlıdır. Çok sık olmasa da boyunda tiroid bezi yakınındaki neoplaziler için ışın tedavisi alan hastalarda da miksödem geliştiği fark edilmiştir. Tiourasil ve benzeri ilaçların

(Sayfa 60'ta devam ediyor)

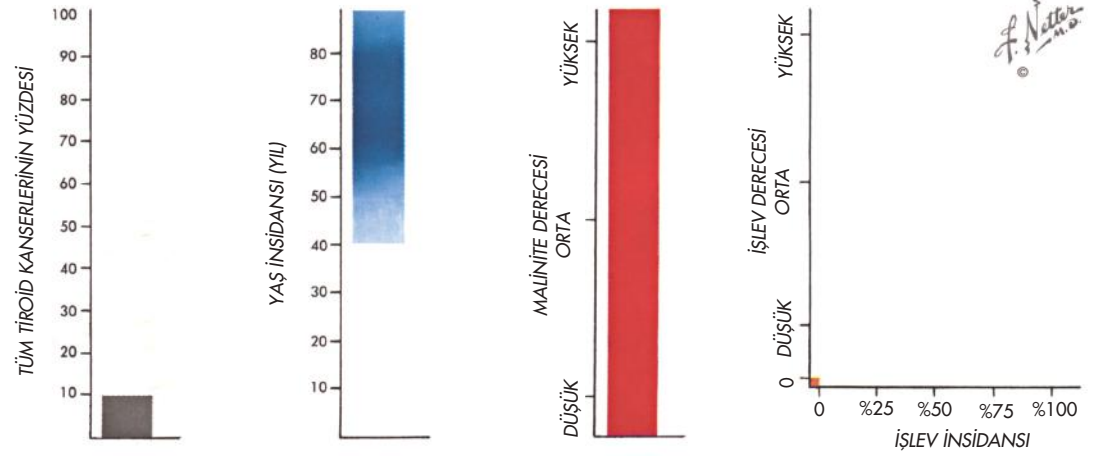
TIROIDİN DEV VE İĞSİ HÜCRELİ KANSERİ



Tiroidin dev ve iğsi hücreli kanseri insanda olan en *malign* ve ölümcül kanserlerden biridir. Geniş bir tiroid kanseri serisinde tiroid kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. Cinsiyet eğilimi göstermeksizin 50 yaşından sonra görülür.

Tiroidin dev ve iğsi hücreli kanseri boyunda hızlı büyüyen ağrılı bir tümör olarak gelişir ve asla hormonal işlev belirtisi göstermez. Çoğu zaman hasta tam başlangıç tarihini verebilir (çoğunlukla çok yakın bir zaman) ve disfaji gibi bası semptomlarına yol açan hızlı bir büyüme, hatta boyunda ağrı ya da hassasiyet tarif eder. Nodülün muayenesi büyük sert ve fiske olabilen bir kitle ortaya koyar. Çoğunlukla hassastır ve nodül üzerindeki ciltte sıcaklık artışı hatta kızarıklık olabilir.

Hassasiyet, lokal sıcaklık ve hatta kızarıklık yeni başlayan birine, tiroid absesini düşündürülebilir. Bu lezyonlar çok miktarda sarımsı nekrotik doku içerir ve aslında cerrahi sonrası açıldığında abseyi andırır. Ama bu tümörün ayırıcı tanısında abseyi düşü-



nen hekimin tiroid absesinin çok çok ender olduğunu akılda tutması gerekir. Tiroid adenomu ya da tiroid kisti içine büyük bir kanama bu neoplazma benzer bir klinik sergileyebilir. Nadiren tek taraflı bir subakut tiroiditin, bu tür bir kanserden ayrılması gerekir. Beşinci on yılını geçmiş bir kişide bu klinik tablo; dışlanana kadar; tiroidin dev ve iğsi hücreli kanseri olarak düşünülmemelidir.

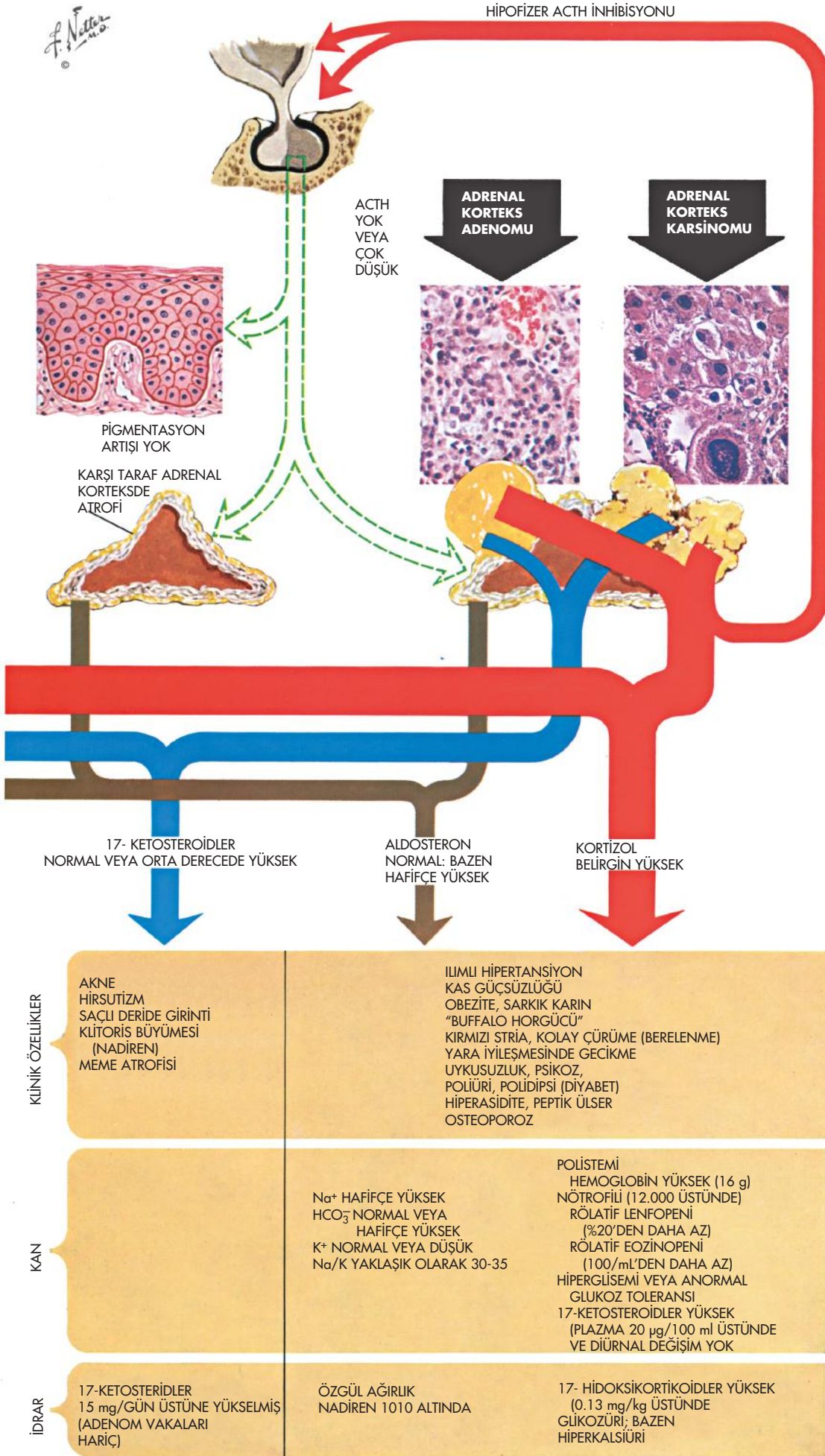
Histolojik olarak bu tümör solid, *iğsi hücrelerin* baskın olduğu ama tümör içinde çok sayıda *büyük dev hücrelerin* bulunduğu ileri derecede anaplastik bir oluşumdur.

İleri derecede malign olan bu kanser nadiren metastaz yapar. Hızlı büyümesi lokal ve çevre boyun dokularına invazivdir ve genellikle bası ve boğulma (asfiksi) ile sonuçlanan

trakeanın doğrudan *invazyonu* ile ölüme neden olur. Ayrıca sıklıkla özefagus ve hipofarinks de invaze eder ve akciğerler doğru uzanabilir. Nadiren göğüs duvarı üzerindeki cilde yayılabilir.

Lezyon hemen hiçbir zaman cerrahi ile tedavi edilebilir değildir. Operasyon sırasında tamamen temizlenmiş gibi görünse de ameliyat sonrası aylar içinde nüks eder. Radyoterapiye ileri derecede dirençlidir. Radyoaktif iyot ile yapılmış çalışmalar tekrar tekrar göstermiştir ki bu lezyonlar radyoaktif iyot tutma kapasitesinden yoksundur. Böylece bu tümörleri radyoaktif iyotla tedavi etmek için her girişim etkisizdir.

Bu kanser tanısı konduktan sonra hastanın 12 aydan daha uzun yaşaması çok nadirdir



müsküler güçsüzlüğe yol açar. Obesite *sarkik karın buffalo börgücü* ve supraklavikuler yağ yastıklarıyla sıklıkla dağınık özelliktedir, vücut ağırlığı nadiren 100 kg'ı veya 220 lb'i geçer. Ciltaltı *kırmızı strialar*, elastik fiberlerdeki atrofi nedeniyle cildin incelmeye ve yırtılmasına neden olur. Kolay berelenmeler, bağ dokusunun katabolizması arttığı için fragilité artışı ve düz kaslar azaldığı için küçük kan damarlarının kontraktilesindeki azalmanın sonucudur. Kötü yara iyileşmesi kortisol vasıtasıyla olan fibroplastik hiperplazinin inhibisyonunun, yetersiz fagositosis ve antikor oluşumunun sonucu olarak enfeksiyona aşırı duyarlılık sonucudur. *Uykusuzluk, psikozun* habercisi olarak, santral sinir sistemi üzerine kortizolün uyarıcı etkisiyle ilişkilidir. *Poliüri* ve *polidipsi* genellikle diabetle birlikte görülür. Cushing hastalıklı vakaların %80'den fazlasında anormal glukoz toleransı görülür ancak sadece %20'sinde aşikar diabet vardır. *Anormal glukoz tolerans* testinin *hiperglisemisine* özellikle obezlerde yüksek insülin düzeyleri eşlik eder. Kortizol fazlalığı nedeniyle GH salgılanması tamamen baskılanır ve aşırı katabolizma nedeniyle büyüme durur. Hiperkalsiyüri ve kortizol fazlalığı nedeniyle idrarla kalsiyum kaybının artışı osteoporozis ile ilişkilidir. İdrarla kalsiyum kaybı aynı zamanda poliüriden sorumludur. *Hiperasidite* yaygındır, bununla birlikte *peptik ülser* normal popülasyondan daha sık olmamakla beraber, bazen gastrik hemorajiyile beraberdir ve daha sık olarak perforé olur ve çok daha ciddidir. Osteoporozis kifoz ve vertebralarda kompresyon kırıklarından sorumludur. *Osteoporozis* yetişkinlerde geri dönüşsüzdür, fakat çocuklarda Cushing hastalığı tedavi edilen çocuklarda mükemmel rekalsifikasyon olur. Kanda, *polistemi* karakteristik olarak artmış *hemoglobin*, *nötrofili*, ve *göreceli lenfopeni* ve *eozinopeni* bulunur. Eozinopeni remisyon sırasında kaybolabilir, oysa lenfopeni genellikle bir süre devam eder.

Plazma 17-ketosteroidleri her 100 ml'de 20 µg üstünde olabilir, fakat bu kadar yüksek olması gerekli değildir. Daha karakteristik olan, diüurnal varyasyon olmamasıdır, normalde öğleden sonra plazma örnekleri 17 hidrokortikoidlerin sabah düzeylerinin yaklaşık yarısı kadardır. İdrar 17 kortikosteroidleri, genellikle vücut ağırlığının her kg'a 0,13 mg'ın üstünde artmıştır, tersine obezitesi olan hastaların 17 hidrokortikosteroidleri genellikle bu değerin altına düşer. Daha tanı koydurucu olan, idrar (ankonjuge) kortizolü, günlük üst limitinin olan 200 µg üzerinde artmış olmasıdır. Bazen glukozüri olabilir. Aşırı kortizol varlığında bazen glukozun renal kaybı olduğu için her zaman aşırı artmış kan şekerini yansıtmaz. Kortizol fazlalığında *hiperkalsiyüri* olur ve bu kalsiyumun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunun azalması ve kortizolün Vit D'ye antagonist etkisinden dolayıdır. Neticede kan kalsiyumu azalır. Bu nadir olgularda birlikte sekonder hiperparatiroidizm ve Cushing Hastalığının birlikte olmasından olabilir.

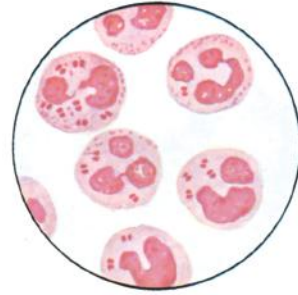
AKUT ADRENAL KORTİKAL YETMEZLİK (WATERHOUSE- FRİDERİCHSEN SENDROMU)

Akut yetmezlik adrenal kriz olarak bilinir. Bu durum parsiyel adrenalectomi sonrası veya glukokortikoidlerle ya da ACTH ile önceki bir tedavi sonrasında adrenal kortikal rezervi çoktan azalmış hastalarda enfeksiyon, travma, hemoraji ya da tromboz sonrasında; veya cerrahi, anestezi, kaza gibi stresler sonrasında adrenal korteksin destrüksiyonu ile ortaya çıkabilir. Halsizlik, hiperpreksi, şokla birlikte vasküler yetmezlik, bilinç kaybı gelişmeden önce 8-12 saatlik gizli bir prodromal dönem vardır. Daha önce fark edilmeyen pigmentasyon yetersiz sirkülasyon sonucunda artar aşikar hale gelebilir. Ancak öncü kortikal yetmezlik minimal veya süresi çok kısa ise pigmentasyon artışı ortaya çıkmayabilir.

Akut adrenokortikal yetmezliğin tanısı hızlı konulmalıdır ve bunun için direkt olarak eozinofil sayımı yararlı olacaktır. Adrenal yetmezlikten başka nedenlere bağlı şokta eozinofil sayısı 50 cu mm'den daha azdır; adrenal yetmezlikte ise genellikle bu değerin üzerindedir. Plazma hidrokortikoid düzeyleri veya serum elektrolit analizi için beklemek uygun olmayacağı için adrenokortikal yetmezlikten şüphelenildiğinde ampirik ve profilaktik olarak tedaviye başlamak uygun olacaktır.

Waterhouse Friderichsen Sendromu'nda fulminan meningokokal sepsisemi ile birlikte her iki *adrenalde hemorajik destrüksiyon* vardır; bazen de akut adrenal yetmezliğe ilerler. Bu hastalık çoğunlukla çocukluk döneminde özellikle 2 yaş altında bulunur; fakat erken erişkinlik döneminde de ortaya çıkabilir. Özellikle kamplarda ve gençlerin yoğun olduğu yerlerde yaygındır. Meningokokal menenjit insidansının yüksek olduğu aylarda en yaygın şekilde görülür. Bu sendrom meningokokal enfeksiyonu olan hastaların ancak yaklaşık %3'ünde ortaya çıkar, fakat meningokokal enfeksiyon nedeniyle ölenlerin %50'ye yakınında belirgin adrenal tutulum vardır.

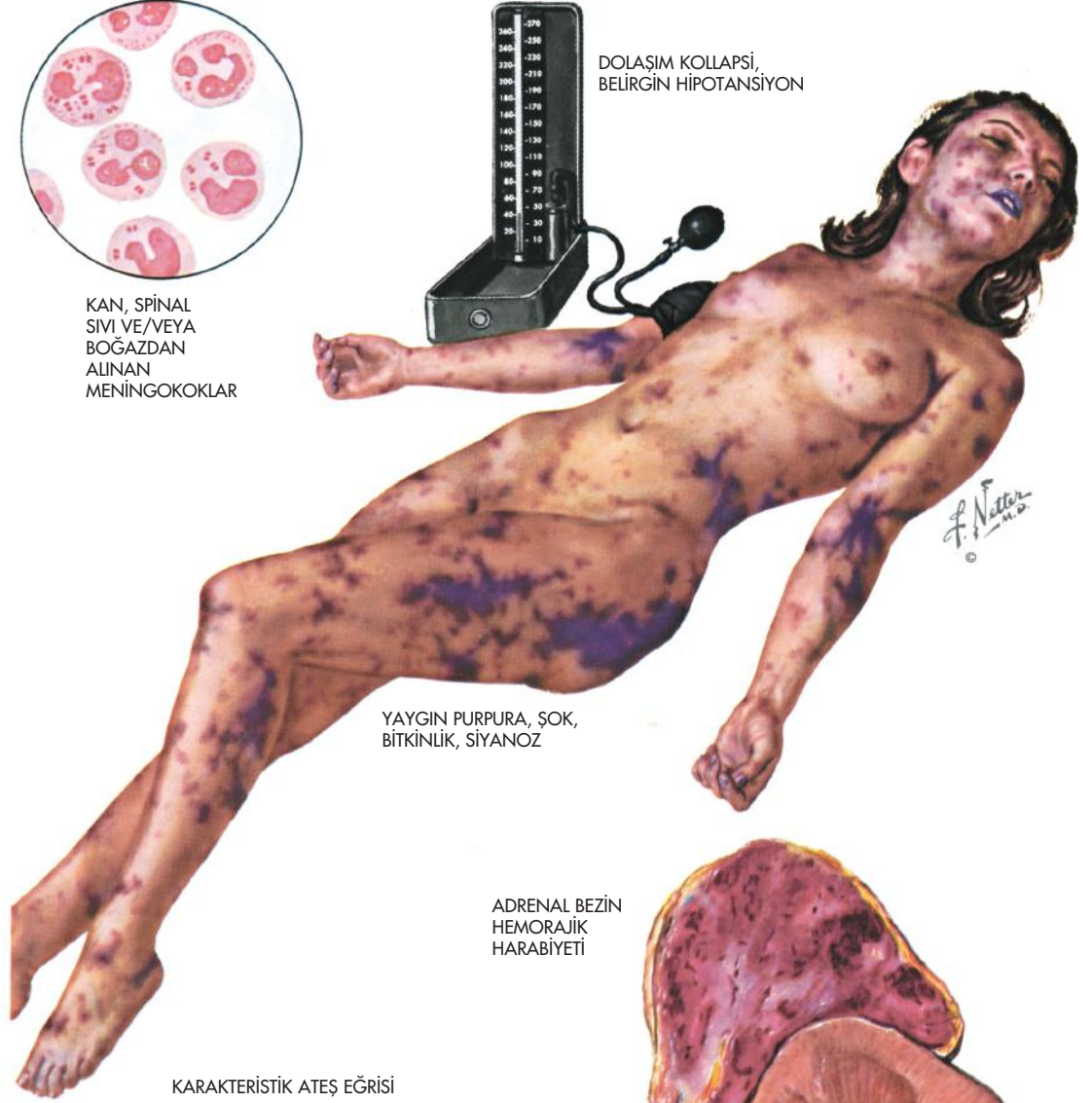
Klinik belirtiler *yaygın purpura, şok, bitkinlik, siyanoz* ve belirgin hipotansiyonla birlikte dolaşım kollapsi şeklindedir. *Meningokoksemi* varlığına şüphe uyandırması gereken *karakteristik bifazik ateş*



KAN, SPİNAL
SIVI VE/VEYA
BOĞAZDAN
ALINAN
MENİNGOKOKLAR

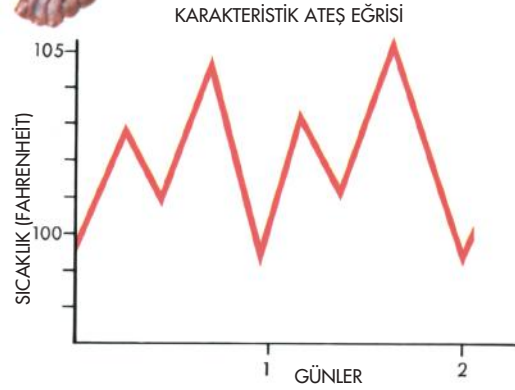


DOLAŞIM KOLLAPSI,
BELİRGİN HİPOTANSİYON



YAYGIN PURPURA, ŞOK,
BİTKİNLİK, SİYANOZ

ADRENAL BEZİN
HEMORAJİK
HARABİYETİ



eğrisi vardır. Sendrom sıklıkla beta hemolitik streptokoklar, pnömokoklar ve diğer nadir görülen bakterilerle tanımlanmıştır. Menenjit sıklıkla tabloyla ilişkilidir, kan ve spinal sıvıdaki nötrofillerin sitoplazmasında karakteristik meningokoklar saptanır. Deri lezyonları, ya bakteriel embolizasyon ya da Swartzman fenomenindeki endotelial destrüksiyona bağlı olarak gelişen yaygın kapiller ve arterioller destrüksiyona bağlıdır. Bu durum intravenöz bakteriel toksin enjeksiyonu ile tavşanlarda deneysel olarak gösterilebilir. İlk enjeksiyon vasküler yatağı duyarlı hale getirir. 6 - 32 saatlik ara sonrasında yapılan 2. enjeksiyon vasküler endotel altında fibrinoid birikimlere ve bununla beraber organlarda örneğin adrenalde hemorajik infarkta yol açar. Hasarlı damarlarda kanın eksudasyonu purpuralara neden olur. Purpura ne kadar yaygınsa klinik olarak adrenallerin tutulumu da o kadar fazladır. Adrenallerin meningokoklar tarafından direk

invazyonuna sık rastlanır. Yaygın bilateral hemorajiden başka, pek çok stresli durumda oluşan tübüler dejenerasyon olur (zona fasikülata ve daha az derecede zona glomerulosa hücrelerinin solid çekirdekleri boş tübüler yapılar halini alır). Bu değişikliğin nedeni etkilenmiş hücrelerdeki adrenokortikal steroidlerin ve kolesterolün azalması ve/veya hücrelerin vasküler desteğinin destrüksiyonudur ki; bu hücre kolonlarında atrofiye neden olur.

Tedavi sulfadiazin, eriyebilen kortizol veya çok yüksek dozda diğer anti-inflamatuvar glukokortikoid preparatları ve aynı zamanda pressör ajanlar, özellikle anjiyotensin amidlerinin uygulanmasını içerir. Waterhouse-Friderichsen Sendromunda sağkalım her ne kadar şu an 20 yıl öncesine göre daha fazla olsa da, araştırmacıların küçük bir kısmı kortikoidlerin tedaviye katkısı azaltılmasının yanında aslında daha yaygın bir sepsise neden olduğu kanısındadırlar.

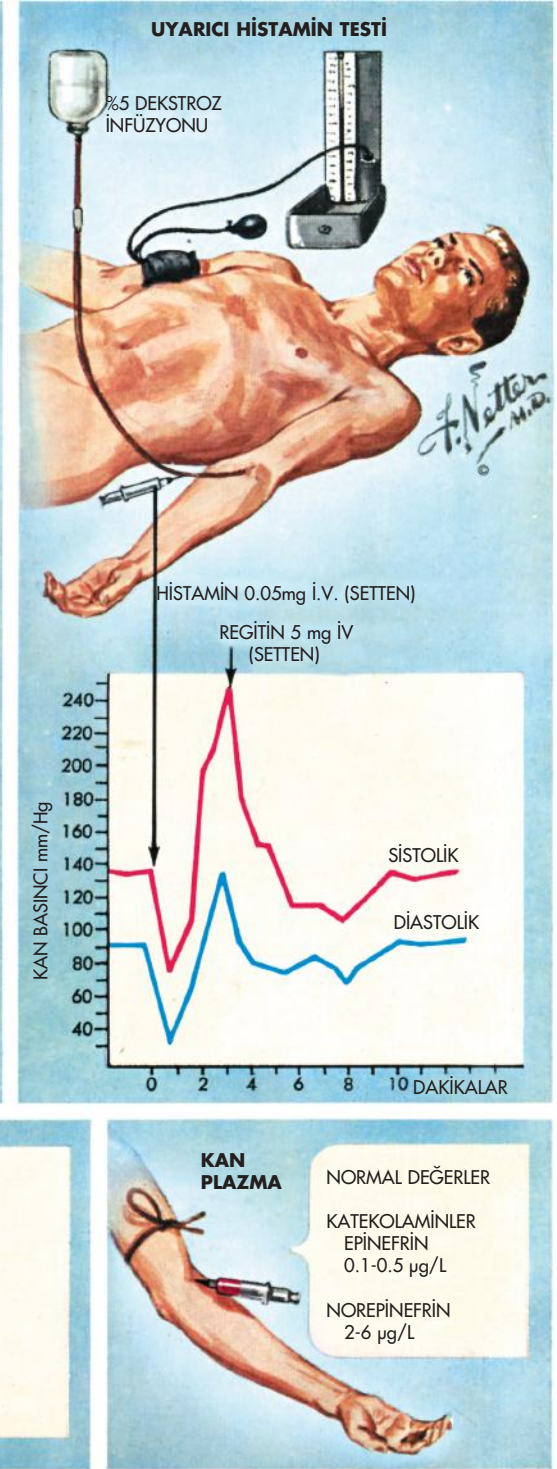
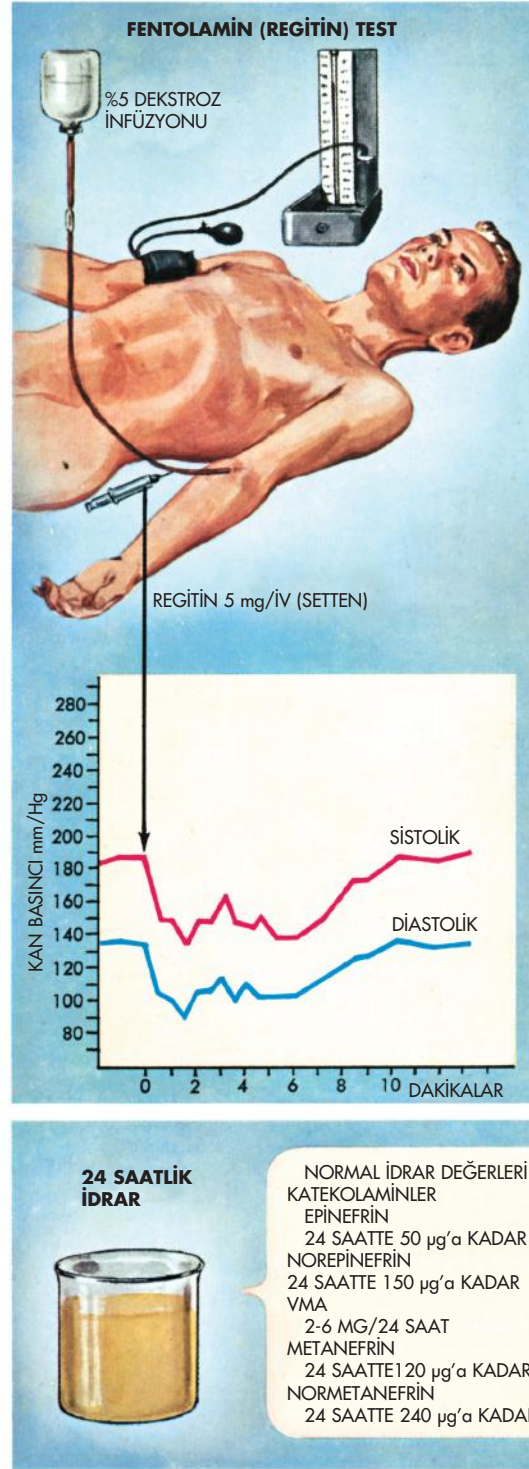
FEOKROMOSİTOMA TANISINDA KULLANILAN TESTLER

Feokroma için testler yatak başı ve laboratuvar testleri olarak ikiye ayrılır.

Fentolamin (Regitin®) testi yalnızca hipertansif atak sırasında şu şekilde yapılır: Hasta yatakta en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, intravenöz yoldan %5 dekstroz verilir. Hasta bazal duruma geldikten sonra her dakika kan basıncı ölçümü yapılarak ardışık beş okuma kaydedilir. Daha sonra hastayı rahatsız etmeden 5 mg Regitin, 1 dakika içerisinde i.v. yoldan verilir. Daha sonra, önce her 30 saniyede bir sonra, her bir dakikada bir kan basıncı ölçümü yapılır. İlk 3-5 dakika içerisinde *sistolik* kan basıncında 35 mm Hg, *diyastolik* kan basıncında 25 mm Hg düşüş feokromositomayı kuvvetle düşündürür. Normal bireylerde de hipotansif değerler ortaya çıkabilse de genellikle kan basıncında hafif bir yükselme beklenir. Testin geçerli olabilmesi için hastanın Regitine testi öncesinde en az 3 gün hiçbir sedatif, narkotik veya antihipertansif almaması gerekir. Bu tür ilaçlar, özellikle de üremik hastalarda, yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasına sebep olurlar. Ancak hastanın antihipertansif alması ille de gerekli ise, yine de test uygulanabilir ve hipotansif cevap alınamayan hastada feo tanısı tamamen dışlanabilir. Feokromositoma sekonder vasküler değişikliklere neden olarak hipertansiyon fikse olduysa, yalnızca negatif testler bulunabilir.

Provokatif histamin testi paroksizmal hipertansif atağı olan hastalarda, durgun dönemde uygulanabilecek bir testtir. Testi uygularken histamine verilmesini takiben 1-2 dakika içinde olaşabilecek kan basıncındaki ani yükselmeye önlem olarak 5 mg Regitine hazırda bulundurulmalıdır. Histamin baz olarak 1-2 dakika içerisinde verilir (0,05 mg veya daha az, 10 ml tuzlu serum içerisinde). Enjeksiyondan sonra (iki dakika içerisinde ortaya çıkan) ani kan basıncı yükselmesi katekolamin üreten tümör tanısını destekler. Belirgin flushing ve histamine bağlı ortaya çıkan yan etkiler testin dezavantajlarıdır.

Tiramin testinde bu yan etkiler fazla görülmez. Tiramin simpatik sinir uçlarında bulunan katekolaminlerin salgılanmasını sağlar. Tiramin bazı, 1 dakika içerisinde

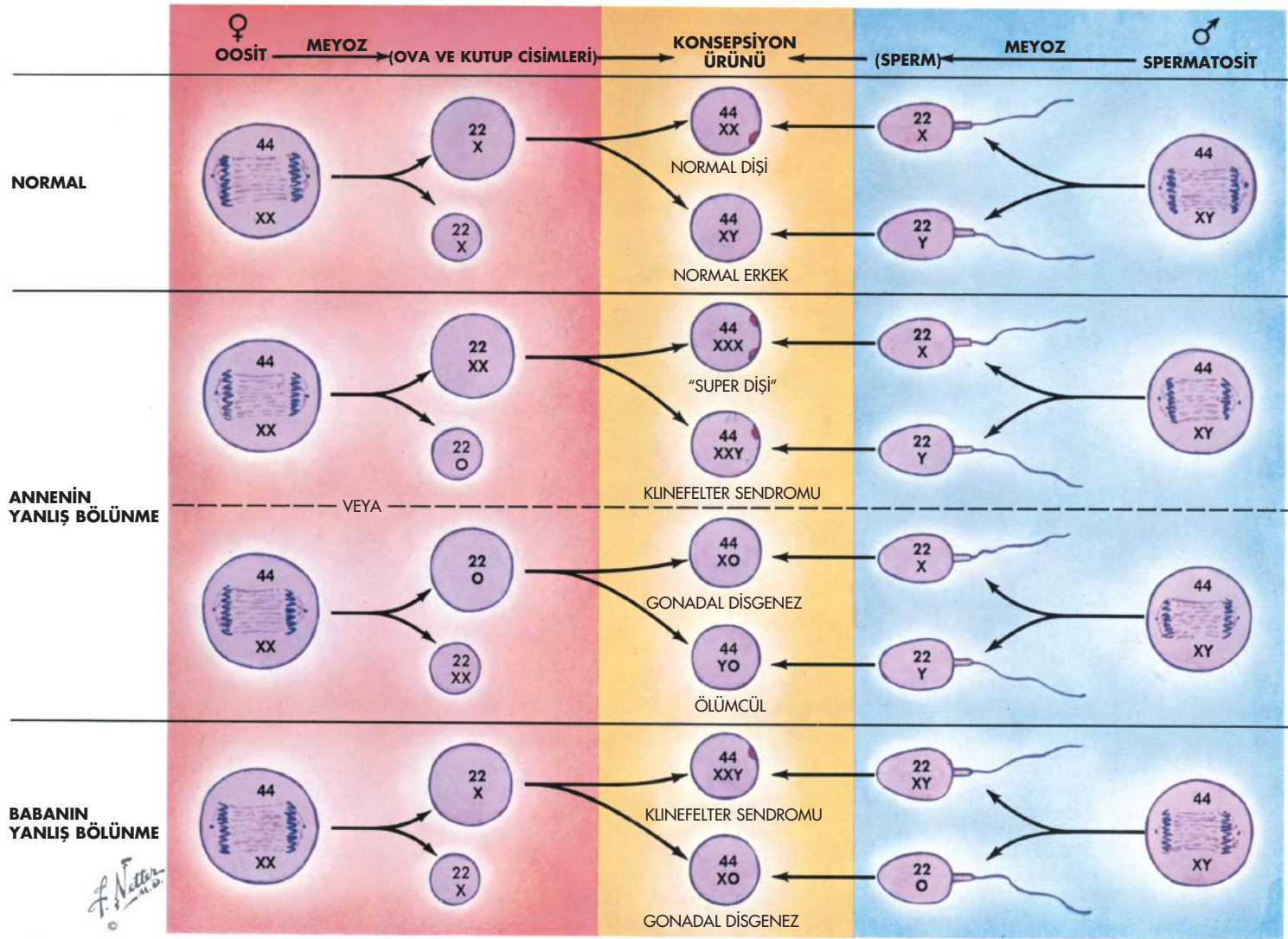


250-1000 mikrogram dozunda damardan intravenöz enjekte edilir. Eğer 30 mm Hg'nın üstünde kan basıncını arttırabilir ise test pozitif kabul edilir. Test öncesinde monoamin oksidazların kullanımı kesin kontraendikasyondur. Çünkü cevabı 10 katına kadar arttırabilir.

Laboratuvar testleri içerisinde *idrardaki katekolaminlerin* ölçümü genellikle epinefrine ve norepinefrinin teknik olarak ayrılmasını da içerir. İdrarda 24 saatte *epinefrinin* 50 mikrogramın üstüne, *norepinefrinin* ise 150 mikrogramın üstüne çıkmış olması feokromositomayı düşündürür. Ölçüm için *metanefrin* ve *mormetanefrini* kullanmak daha avantajlıdır. Çünkü bu stabil metabolitlerin idrardaki miktarları katekolaminlerden daha fazladır. Vanil mandelik asit (VMA) ise en stabil olanıdır ve idrardaki miktarı günde miligram

olarak ölçülür. Günde 6 mg'dan yüksek değerler kuvvetle feokromositomayı düşündürür. Testten iki gün önce vanilyasız diyet önerilir. En sensitif test plazma *epinefrin* ve *norepinefrin* düzeyi ölçümüdür ve bazen histamin provakasyon testi ile kombine edilebilir.

Bir feokromositoma kompüterize tomografi veya retroperitoneal pnömogram lokalize edilebilir, çünkü çoğu bu yöntemlerle belirlenebilecek kadar büyüktürler. Anestezi sırasında kan basıncı yükselir ise Regitin ile kontrol altına alınabilir. Kan basıncındaki postoperatif fatal düşmeler, cerrahi öncesi transfüzyonlarla, düşük kan volumunun normale getirilmesi ve norepinefrin ve anjiotensin tatbiki ile önlenir. Bütün hastalarda aortanın uzunluğu boyunca yaygın eksplorasyonun, ön abdominal yaklaşımla yapılması gereklidir.



KROMOZOMAL SEKS HATALARI

Seks kromatinini belirleyen teknikler bulunduğundan sonra, Turner sendromu olan hastaların %80'i kromatin (-) ve Klinefelter sendromlu bireylerin çoğunun kromatin (+) olduğu saptandı. Kısa bir süre yanlışlıkla, ilk gruptaki fenotipi kadın olan Turner sendromlu hastaların XY yapısı ile "kromozomal erkek" ve ikinci gruptaki fenotipi erkek olan XX yapısı ile Klinefelter sendromlu hastaların "kromozomal kadın" olduğuna

inanılmıştı. Kısa süre sonra karyotipi tayin eden hücre kültürü tekniği ile kromatin (-) Turner sendromlu hastaların 45 kromozoma sahip olduğu ve tek X kromozomunun mevcut yegane seks kromozomu olduğu ortaya çıkarıldı. Benzer şekilde kromatin (+) Klinefelter sendromlu hastaların XXY kromozomal yapıya sahip olduğu kanıtlandı. Diğer seksüel anormallikler, XXX ve daha acayip kromozomal şekilleri ile birlikte olabilir. Şimdi seks farklılaşmasındaki birçok anormallik, kromozom sayısı veya seks kromozomlarındaki morfolojik bozuklukları bağlanabilir. Bu tür anormalliklerin varlığı, bukkal yaymadaki, seks kromatininin basit bir şekilde incelenmesi ile elde edilir.

Kromozom sayısındaki hatalar parental gametositlerin meyozdaki veya fertilizasyondan sonra zigotun mitozdaki yanlış bölünmesinden kaynaklanabilir (bkz Sayfa 112). Hatırlanmalıdır ki, normal bir bireyde kromozom çiftinin birisi paternal diğeri maternal orijinlidir. Mitoz sırasında 46 kromozomun her biri kendisini tam olarak bölerek çoğaltır, böylece her bir kız hücre diploid sayıdadır. Germ hücrelerinin üretiminde ise farklı bir işlem olur. Her primer spermatosit ve oosit iki mitotik bölünme geçirir ve 4 sperm hücresi ya da 2

ova ve 2 polar cisim oluşur. Bu hücrelerin her biri 23 kromozomlu haploid sayıdadır. Her kromozom çiftinin biri ovum veya spermde bulunduğu kromozomun paternal veya maternal orijinli olması tamamen şansa bağlıdır. Tek bir mayotik bölünmede bu olay şeklin üst kısmında gösterilmiştir.

Meyoz esnasında kromozomun tam olarak paylaşılması ve mitozda 46 kromozomun tam bölünmesi ideal olmasına karşın, ender olarak kromozom, iplikçiklerde yanlış yerleşebilir ve yanlış kutba göçebilir. Bu durumda bir kız hücre fazladan kromozom taşıırken diğesinde eksiktir. Buna tam ayırlamama denir, mayoz veya mitozda olabilir. *Xo Turner sendromu* veya *XXY Klinefelter sendromu* teorik olarak maternal veya paternal tam ayırlamamadan kaynaklanır, fakat XXX süper dişi sadece maternal ayırlamamadan kaynaklanmaktadır.

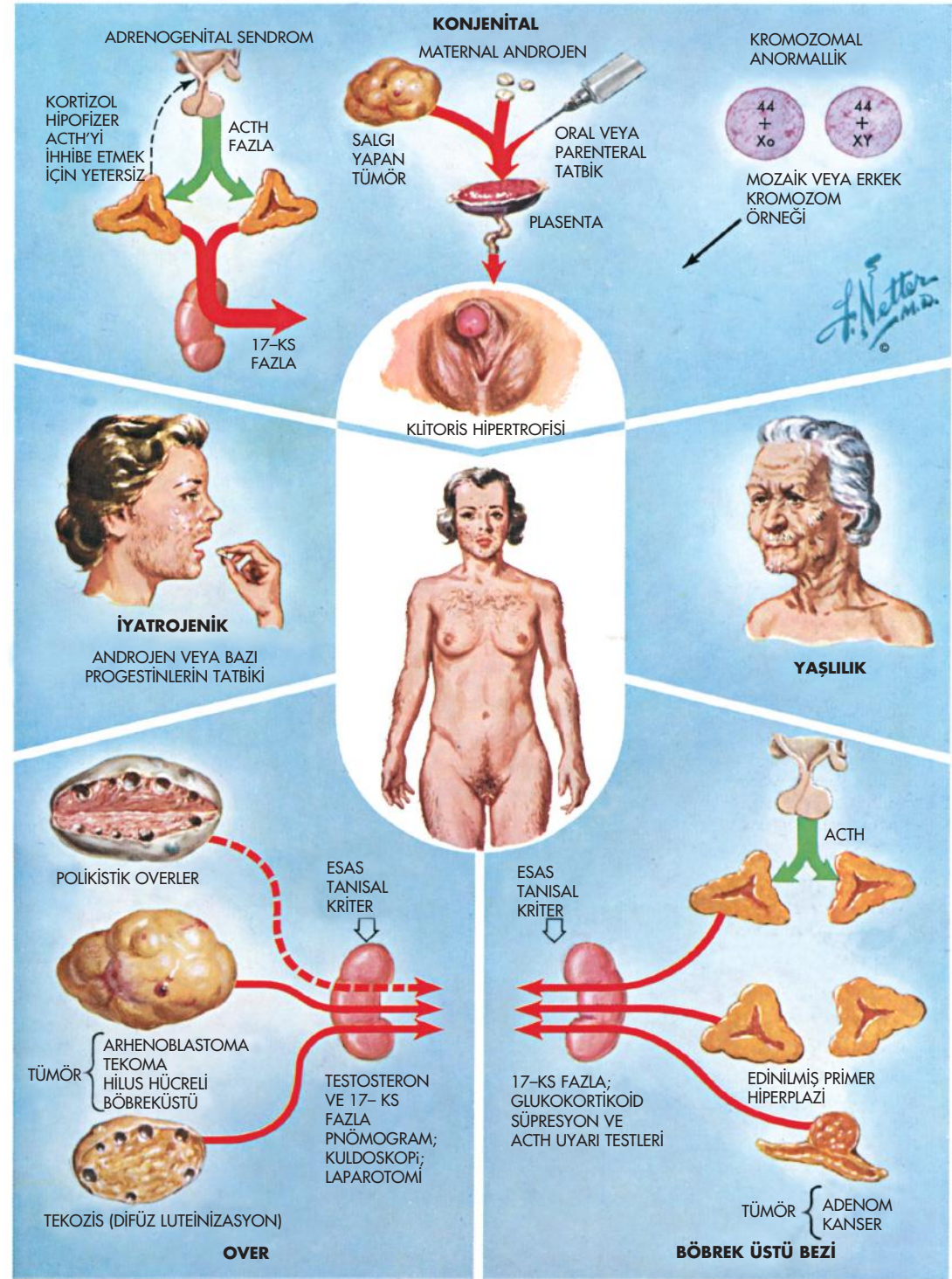
Anöploid hastalar ve renk körlüğü gibi çeşitli X'e bağımlı geçişli hastalıkların olduğu ailelerdeki çalışmalar, Klinefelter sendromunun sıklıkla maternal, Turner sendromunun ise daha sıklıkla paternal tam ayırlamamadan kaynaklandığını göstermiştir. Bu gözlem, Klinefelter sendromunun ileri anne yaşı ile ilişkili, Turner sendromunun ise ilişkisiz olduğu ile uyumludur.

HİRSUTİZM VE VIRİLİZASYON

Hirsutizmin nedenleri, aşırı tüy uzamasına irksal ya da kalıtsal eğilimden, adrenal (böbreküstü) bez ya da over elemanlarının sağlığı tehdit edebilecek hiperplazileri ya da tümörlerinin saptanmasına kadar fazla sayıda ve çeşitliliktedir. Minimal derecede hipertrikoz bile üzerinde dikkatli düşünmeyi hak eder; ayırıcı tanı, mutlaka belirli temel fizyolojik gerçeklerin geçerliliğine bağlıdır. Birincisi, her birey, tüy uzaması ile ilgili olarak androjenik ve diğer uyarılara intrinsik bir duyarlılığa sahiptir. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar, genel toplumda değil de, duyarlı bireylerde bu cevabı tetikleyecek yeterlilikte androjen içerebilir. İkincisi, adrenal bez, erkek ve kadında, zayıf androjenler olarak bilinen 17-ketosteroidleri üretir ve hem overler, hem de testisler, dehidroepiandrosteron başta olmak üzere, bunların bir kısmının kaynağıdır. Altmış kat daha güçlü olan testosteron bir 17-ketosteroid değildir. Overde, testosteronun çoğu genelde östrojene dönüştürülmektedir. Bu endokrin bezlerin herhangi birindeki enzim sistemleri bozulduğunda, kadının yüz ve gövdesinde anormal tüy uzaması, bozukluğun ilk bulgusu olabilir.

Yenidoğan *infantta virilizasyonun* konjenital nedenleri arasında kortizol metabolizmasındaki bir enzimatik defekt bulunur ki, bu durumda pitüiter kaynaklı ACTH, normal geri-tepme mekanizması ile baskılanmaz ve adrenal dehidroepiandrosteron ve diğer androjenik prekürsörleri üretmeye devam eder; idrarda 17-ketosteroid metabolitlerinin artışı bunun göstergesidir. Sonuçta, yenidoğanda klitoris hipertrofisi ve hipertrikozis belirgin olabilir. Gebe annede *sekreteruar bir over* ya da *adrenal tümöründen gelen aşırı miktarda androjenik steroidler*, benzer şekilde erken gebelikte tablet ya da enjeksiyon şeklinde sağlanan *egzojen androjenik hormonlar*, *plaseental bariyeri aşıp fetal dolaşıma geçebildikleri için*, aynı değişikliklere neden olabilirler. Bazı durumlarda, ayrıntılı *kromozomal karyotiplendirme* çalışmaları, embriyonik hayatın erken döneminde ortaya çıkan bir mozaik paternden kaynaklanan, iç ve dış genitalerin fenotipik uyumsuzluk gösterdiği bir psödohermafroditizm durumunu ortaya koyabilir.

Sekonder hirsutizm ve virilizasyon, *androjen içeren reçetelerden* ya da bazı bireylerce potent androjenlere metabolize edilen hormon preparatlarından kaynaklanabi-



lir. *İleri yaşta*, yüz tüylenmesinin, menopozla birlikte ortaya çıkan over yetmezliği sonrası herhangi bir östrojenik hormonla dengelenmeyen adrenal androjenik kortikoidlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sekonder hirsutizmin daha yaygın nedenleri, over ve adrenele ait bozukluklarda görülmektedir. Over bozukluklarında, hirsutizm genelde obezite, amenore, ve infertilite şikayetleri ile birliktedir. Bu durumlarda çoğunlukla, idrarda sadece hafif düzeyde 17-ketosteroid artışı bulunurken, testosteron anlamlı olarak artmıştır. *Polikistik over* (Stein-Leventhal) tanısı *kuldoskopi*, *pnömogram*, ya da *laparotomi* ile doğrulanabilir. Bu durumlarda, çok sayıda kistlerin kama şeklinde rezeksiyonu ve delinmesi, aşırı androjeni sıklıkla azaltır. *Ove-rin maskulinizan tümörleri* genelde total olarak eksize edilebilir, ancak *stroma luteinizasyonunun* (tekozis) yaygın şekli, tam gonadektomi yapılmadan düzeltilmez.

Hirsutizm ve virilizasyonun sekonder adrenal nedenleri, konjenital adrenal hiperplazide görülen benzer şekilde, esas olarak kortizol metabolizmasındaki bir bozukluğa bağlı olabilir. Diğer bazı olgular, bir adrenal adenom ya da karsinomdan genellikle stimülasyon ya da supresyon testleri kullanarak ayırt edilebilen, adrenal korteksin *primer hiperplazisinden* kaynaklanır (Bkz. Sayfa 88 ve 94). Benign (*adenom*) ya da malign (*karsinom*) bir tümör, otonom olma eğilimindedir; fonksiyonel adrenal hiperplazideki cevabın aksine, bu gibi durumlarda genellikle, aşırı 17-ketosteroid sekresyonu, ACTH verilmesi ile artmamakta ya da yeterli dozda glukokortikoid ile baskılanmamaktadır.

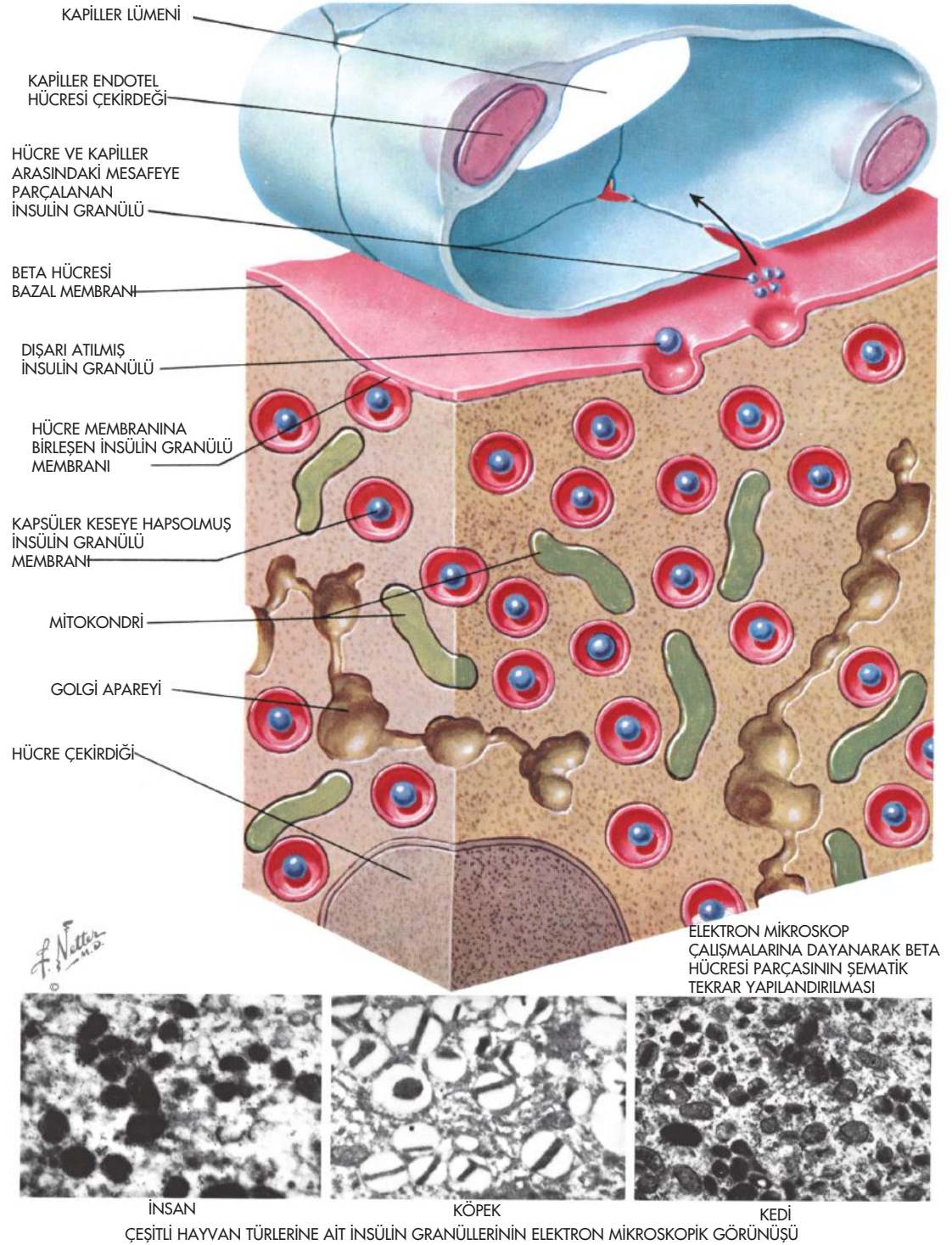
Psikolojik ve fonksiyonel açılarından, bu şikayetler göz ardı edilemez ve hirsutizm ve virilizasyon nedenleri için tanısal kriterlerimiz gelişmektedir.

BETA HÜCRESİNİN ELEKTRON MİKROSKOPİSİ

Son yıllarda histokimya ve elektron mikroskopi tekniğindeki gelişmeler, hücre yapısı ve onunla ilgili kimyasal olaylar arasındaki ilişkilerin daha net bir resminin elde edilmesini sağlamıştır.

İnsülin beta hücresinde sentezlendikten sonra, her biri çift membranlı küçük bir "keseye" kuşatılarak, farklı salgı granüllerinde depolanır. Granüllerin şekilleri hayvan türleri için karakteristiktir: örn. insandakiler küre şeklinde, köpektekiler çubuk şeklindedir. Salgı granüllerinde insülin varlığının doğrudan kanıtı, bu yapıların hormona spesifik floresan antikorla birleşmesinin gösterilmesiyle sağlanmıştır (bkz. Sayfa 145). Aminoasit öğelerinden insülin sentezlenmesinin (bkz. Sayfa 146) retiküluma yapışık ribozomların sentez aktivitesi ile (bkz. Sayfa 218 ve 219), hücrenin endoplazmik retikulumunda yer aldığı farzedilmelidir. Üretilen insülin granülü retikulumdan köken alan "kapsüler kese" içinde tutulur. Mitokondri ve Golgi aygıtı, insülin sentezinde temel enerji kaynağı olan adenozin trifosfat (ATP) üretimine yol açan enzim kontrollü oksidatif süreç için oldukça organize bir merkez sağlayarak, hücrenin güç kaynağını içerir. Sosis şekilli mitokondri 15,000-5,000 Å (bir angstrom birimi milimetrenin on milyonda birine eşittir), insülin granülleri de buna kıyasla daha küçüktür.

Normal koşullar altında, hücre membranına yakın yerleşen insülin içeren membranöz kapsüllü granüller birleşerek, ekstrasellüler alana boşalır. Kan şekeri seviyesi yükselince, henüz bilinmeyen bir mekanizmayla, hücrenin içinden membrana doğru göç eden sekretuar granüllerin migrasyon ve çözünabilirliğini stimüle ederek hücreden daha hızlı insülin atılmasını sağlar. İnsülin salgılanması sırasında Golgi aygıtında karakteristik değişiklikler gösterilebilir. Glukoz, belirgin insülin boşaltma aktivitesi olan spesifik heksoz gibi görünmektedir. Yakın ilişkili olan mannoz da, benzer etki eder. Bir grup oral antidiyabetik ilaç olan



sülfonilüreler, glukozunkine benzer bir etki yapar. Bu ilaçların hipoglisemi etkisi birincil olarak ılımlı insülin atılımı becerilerine bağlıdır, fakat ayrıca adacıkların proliferasyonunda trofik bir etkiye de sahip görünmektedirler.

Duyarlı çocuklarda, lösin aminoasidi ve bazı deriveleri beta hücrelerinden insülin atılımını hızlandırarak hipoglisemi yaparlar. Bir balığın adacıklarının lösin glukozdan daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Lösin normal olarak duyarlı olmayan insanlarda, sülfonilürelerden biriyle ön tedavi yapılması kısa lösin duyarlılığı periyodunu indükler.

Alloksan uygulamasından kısa bir süre sonra, hızlanmış insülin atılımı görülür. Beta hücrelerinin geri dönüşsüz dejenerasyonuna neden olan spesifik toksik etkisiyle bu hızlanma örtülür.

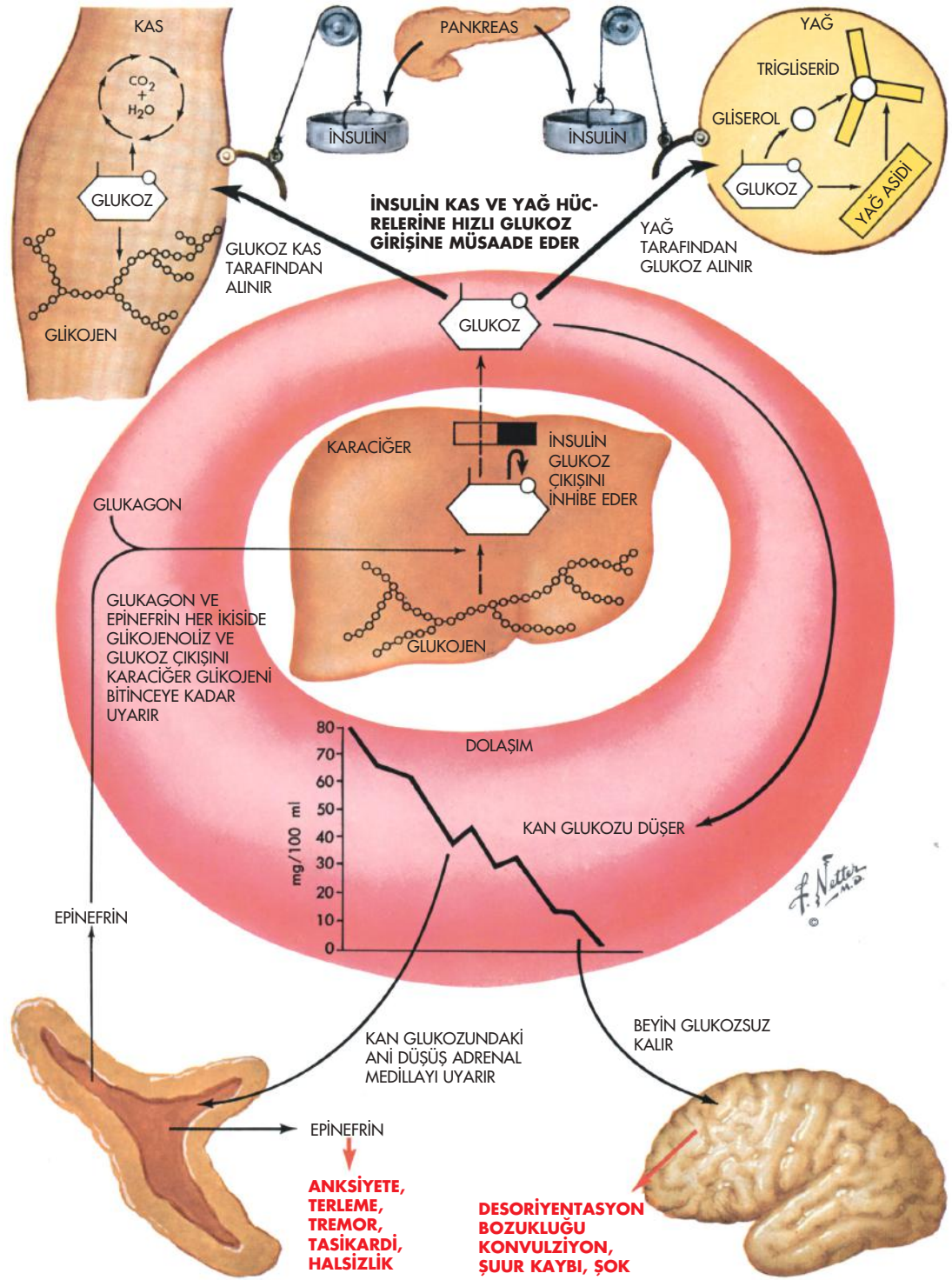
Son zamanlarda, diyabet için genetik yatkınlığa sahip olan insanların (yüksek şekerli hastaların yakın akrabaları) karbonhidratlı bir yemekten 3 ya da 4 saat sonra hipoglisemi yaşayabilecekleri bulunmuştur. Hemen hemen bütün obez kişiler glukozu abartılı insülin yanıtı sergilerler ve artık obesite en önemli prediabetik durum olarak değerlendirilmektedir. Yapay olarak aşırı beslenen ratların aşırı genişlemiş Langerhans adacıkları olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular prediyabetik hastanın bir süre için konpanzatuvar adacık hiperplazisi ortaya koyabileceğini ve (sonuçtaki dekompanzasyon ve belirgin klinik diyabet gelişimini öncesi değişken sürelerde) insülin atılımı için normal uyarıya karşı aşırı tepki veren beta hücrelerine sahip olabileceğini ileri sürmektedir.

İNSÜLİN FAZLALIĞININ SONUÇLARI

Hiperinsülinizm, aşırı insülin üretilmesi ve/veya aşırı endojen insülin salgılanması veya terapötik amaçlı egzogen uygulanması sırasında görülebilir. Endojen hiperinsülinizm;(1) β hücre aşırı duyarlılığı (2) hiperplazisi (3) fonksiyonel adacık hücre adenomu veya (4) fonksiyonel adacık hücre karsinomuna bağlı gelişebilir. İnsülin sekresyonunun normal uyararı artmış, kan şekeri düşer. Bazı durumlarda, örneğin obez vakalarda veya bazı prediyabetiklerde normal uyararı aşırı bir insülin yanıtı yaratıp, yemekle alınan karbonhidrattan sonra reaktif hipoglisemiye yol açabilir. Bazen, bebek ve küçük çocuklarda protein alımından sonra hipoglisemi görülebilir. Bunun sebebinin diyetle emilen lörin olduğu ve bu bebeklerin beta hücrelerinin lörine karşı duyarlı olduğu gösterilmiştir. Hiperplastik ve tümöral adacıklar da, glukoza, lörine ve sülfonilüre benzeri ilaçlara aşırı yanıt verir. Ancak böyle aşırı aktif dokular uygun uyararı yokluğunda da insülin salgıladıkları için yemeklerle veya ilaç kullanımıyla ilişkisiz "AÇLIK HIPOGLİSEMİ ATAKLARI"na yol açabilirler.

İnsülin etkisi altında çoğu hücrenin özellikle yağ ve kas hücrelerinin glüköz alım hızı büyük ölçüde artar. Başlangıçta karaciğerden glüköz çıkışında bir düşüş de görülebilir. Bu olaylar, kan şekerinin düşmesine yol açar. Bu düşüş özellikle de hızlı gerçekleşmişse epinefrin, glukagon ve büyüme hormonu salgılanmasına sebep olacaktır. Hipoglisemi, bazı periferik dokularda glüköz alım hızını azaltırken karaciğer fosforilazını aktive ederek glikojenolizini ilk basamağını başlatır ve sonuçta karaciğerden glüköz salıverilir. Açığa çıkan glüköz kan şekerinin düşüş hızını yavaşlatır ama göreceli olarak daha çok miktarda insülin mevcut olduğunda, kan şekeri düşmeye devam eder ve karaciğer glikojeni kısa zamanda tükenir.

Refleks olarak salınan epinefrin, bundan sonra anksiyete, terleme, tremor, taşikardi ve halsizlik hissine yol açar. Aynı zamanda kandaki şeker miktarının düşük olması en çok glüköz bağımlı organı, yani beyni etkiler. Hipoglisemi beynin oksijen alımını azaltır. Sonuçta beyinde oluşan hipoksi, önce nöronal irritasyon bulgularına yol açar; mental konfüzyon, kaba tremorlar, dezoriyantasyonu konvülsiyonlar takibeder. Bir süre sonra letarji, bilinç kaybı, şok ve en son olarak ölümle sonuçlanabilecek nöronal depresyon gelişir.



Ağır vakalarda böyle hipoglisemik ataklar intravenöz glüköz vermek yoluyla sonlandırılabilir (ve tamamen normal şekilde iyileşme gerçekleşebilir). Hafif durumlarda oral yoldan kolay emilen şekerli solüsyonlar yeterli olacaktır. Ancak, tekrarlayan ya da uzamış ataklar geri dönüşsüz nöronal hasar ve bunun sonucunda parezi, paralizisi, rijidite ve mental yetersizlik gelişebilir. Bu durum özellikle bebek ve küçük çocuklar için söz konusu olduğunda bunlarda ağır ve kalıcı entelektüel fonksiyon kaybı olacaktır.

Hipogliseminin belirtileri, bulguları ve etkileri sadece kan şekerinin düşüklük düzeyine değil de aynı zamanda kan şekerinin düşüş hızıyla da ilgilidir. Bu sebeple yavaş emilen insülinler (protamin çinko, NPH, lente) kan glüközünde yavaş bir düşüşe yol açarlar. Epinefrin salınımı yavaşladığı için anksiyete, ajitasyon, taşikardi ve terleme belirtisi bulguları olmayabilir. Aynı durum, diyabetik nöropatiye bağlı otonom

yetmezlikli diyabetikler için de doğrudur. Beyin de kendi enerji metabolizmasını yeni koşullara adapte edebilmekte ve neredeyse sıfıra yakın kan şekeri değerlerinde bile konvülsiyon ve koma gerçekleşmeyebilir. Baş ağrıları ve kişilik değişiklikleri tek aşırı fenomenler olabilir.

Tipik "hipoglisemik" ataklar, belli başka koşullarda da gelişebilir, kan glüközünün hiperglisemik değerlerden (örneğin 300-400 mg/100 mL), normal sınırlarda sayılabilecek düşük düzeylere (örneğin 100-150 mg/100 mL) hızla düştüğü zamanki gibi. Bu fenomen depankreatize hayvanlarda, bazı diyabetiklerde ve glüköz infüzyonları kesilen Addison hastalarında görülmektedir.

Bütün mevcut veriler şu sonucu göstermektedir ki, insülin fazlalığının etkileri, insülin molekülünün beyin dokusu üzerindeki ani ve doğrudan etkisine değil, hipogliseminin etkilerine bağlıdır.

HİPERPARATİROIDİZMİN PATOLOJİSİ VE KLİNİK BELİRTİLERİ

Tipten bağımsız olarak primer hiperparatiroidizmin en yaygın manifestasyonu *nefrolihtiazis*dir. Tüm renal taşların %5'inin bu hastalıkla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Tek veya tekrarlayıcı taş veya kum ya da çakıl düşürme mevcudiyeti olabilsede her iki böbreği atake eden ve sıklıkla kronik pyelonefritle birlikte olan difüz *nefrokalsinozis* nadiren de olsa primer hiperparatiroidi ile birlikte bulunabilir. Bu tip geri dönüşümsüz böbrek hasarına, *hipertansiyona* ve neticede *kardiyorenal yetmezlikten* dolayı ölüme kadar ilerleyebilir.

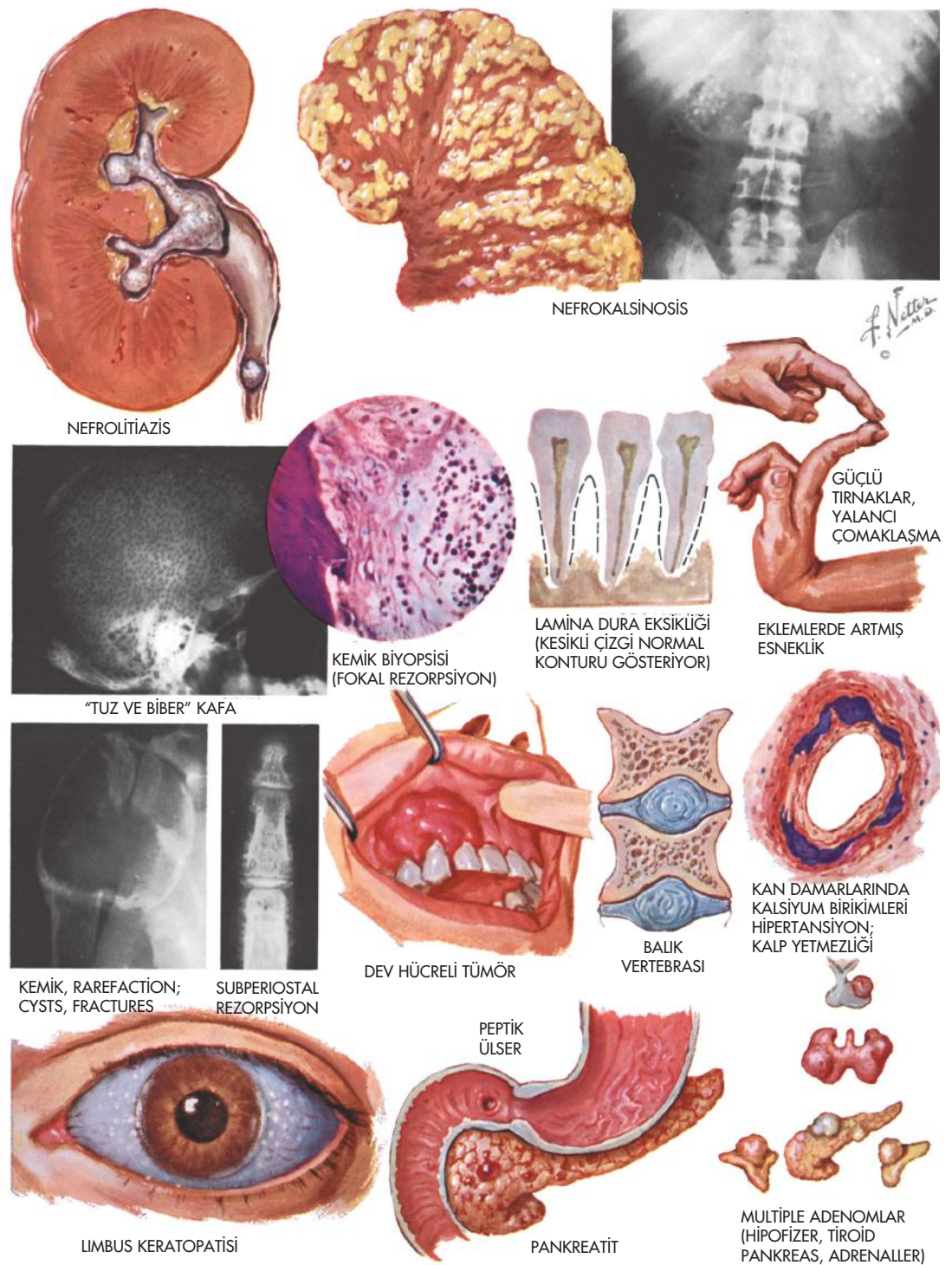
Vakaların %25'inden azında kemik hastalığının klinik veya radyolojik delilleri ortaya çıkar. Fakat birçok hastada *kemik biyopsisinde fokal rezorbsiyona* rastlanır. *Dişler* etrafında *lamina dura* olmayabilir ama bu her zaman var olan bir bulgu değildir. Röntgen görüntülemesinde daha spesifik olarak özellikle de falanksların radyal kenarı etrafında, klavikulanın sternal ucunda ve diğer kemiklerin kenarları boyunca *kemiğin subperiosteal rezorbsiyonu görülebilir*. Kafatasında multipl myelomu andırır şekilde diffüz *tuz-biber* görünümüne rastlanabilir. *Terminal falankslarda* teleskopik görünüm ve yalancı çomaklaşma ile kırıklar görülebilir. Eklemlerde artmış esneklik mevcuttur. İstisna olarak tırnaklar sıklıkla kuvvetlidir. Bazen değişik lokalizasyonlarda geniş *kemik kistleri* ve bu kistler boyunca kırıklar görülebilir. Ya da bu yoğun olmayan kemik boyunca *kırıklar* ortaya çıkabilir. İskelette diffüz demineralizasyona da rastlanabilir. Özellikle de omurga vertebrada balık vertebrası görünümü ortaya çıkabilir.

Hastalığın işaretlerinden biri, çenede dişetleri arasında çıkan *dev hücreli tümör* (*epulis* veya osteoklastoma)'dır (NETTER COLLECTION Vol. 3/1 Sayfa 124). Kalsiyum tüm vücutta örneğin damarlarda, difüz olarak birikebilir. Işıklı dikkatli bir muayenede korneada limbusun etrafında limbus keratopati (bant keratiti) denen semisirküler yapı görülebilir. Hasta başlangıçta poliüri, aşırı susama, bulantı, anoreksi, ve kusma bazen de inatçı kabızlık gibi hiperkalsemik durum belirtileri gösterebilir. Açıklanamayan anemi, halsizlik ve kilo kaybı da gözlenebilir. Nadir olmayan oranda *peptik ülser* de hiperparatiroidizme eşlik eder, bu da muhtemelen gastrik sekresyondaki artışa bağlıdır, birlikte tekrarlayan

pankreatit de görülebilir. Mental konfüzyon ve hatta psikoz gibi hiperkalseminin diğer semptomları da görülebilir. EKG’de Q-T aralığında kısalma görülebilir. Hastalığın tipik biyokimyasal bulguları sayfa 182’de anlatılmıştır. Nadiren hastalık ailesel olabilir ve bu durumda tabloya *multipl adenomalar (pitüiter tümörler, tiroid, pankreatik ve adrenal adenomalar)* eşlik edebilir. Eşlik eden tiroid kansinomu ve hipertiroidizm insidansı oldukça yüksektir.

Tek veya multipl paratiroid adenomalarının tek tedavisi, cerrahi müdahaleyle alınmaları ya da eğer tüm bezlerde primer hiperplazi varsa üç bezin alınıp, dördüncü bezin subtotal rezeksiyonunun yapılmasıdır. Tümörün nekrozuna bağlı spontan iyileşme nadirdir. Prognoz geri dönüşümsüz olabilen renal hasar ile direkt ilişkilidir. Dijital preparatları kullanan hastalar (artmış dijital toksisitesi) başta olmak üzere hastalarda akut hiperkalsemi kardiyak arrestle sonuçlanı-

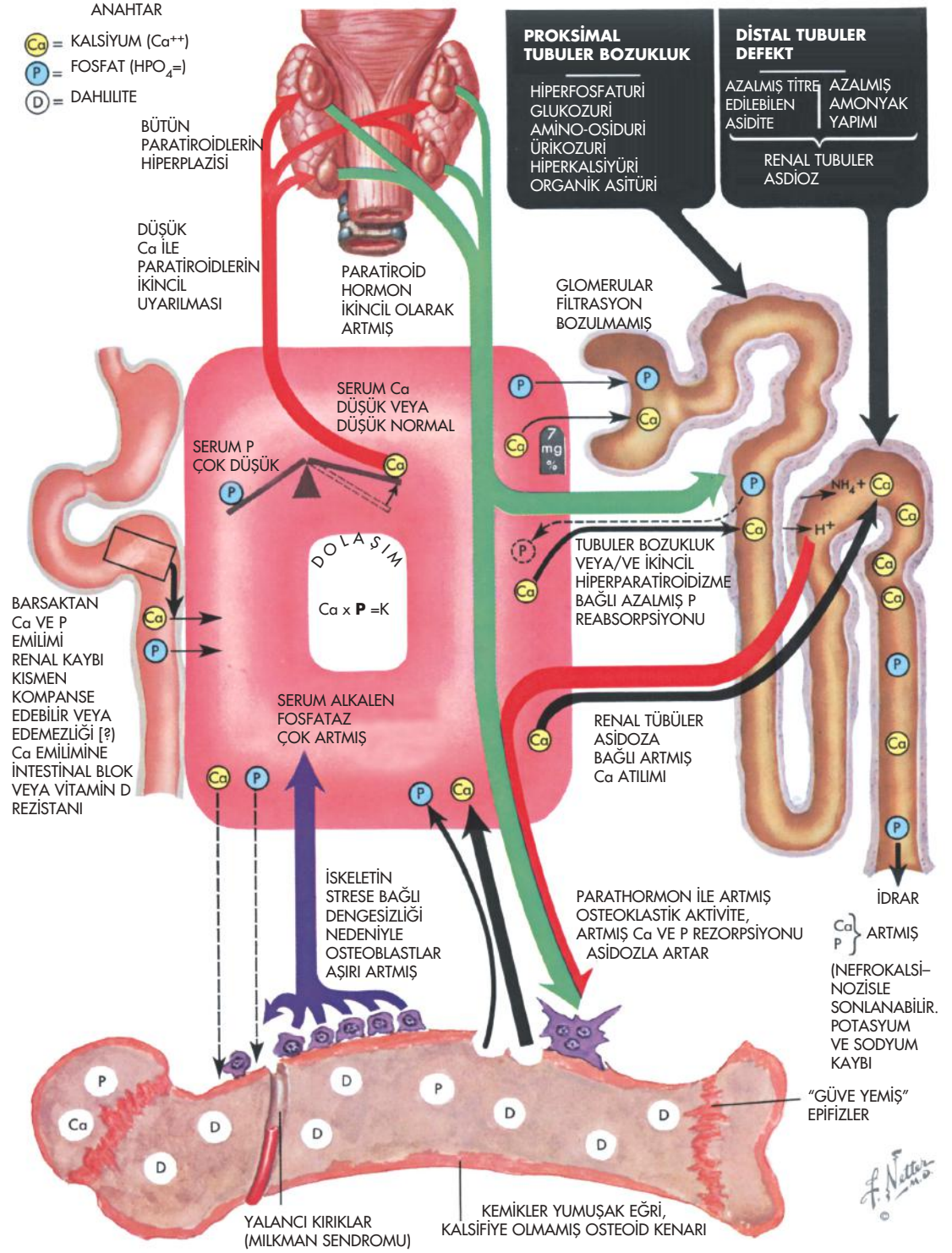
bilir. Ya da tümör başarılı bir şekilde çıkartılmadan önce (paratiroid zehirlenmesi) geri dönüşümsüz renal yetmezlik gelişebilir. Postoperatif dönemde geçici tetaniler olmakla birlikte serum kalsiyumu subnormal düzeylere düşer. Ama normal düzeye ulaşması ancak yeterli paratiroid dokusu kalmışsa mümkün olabilir. Rasgele bir hasta postoperatif dönemde belirgin halsizlik, tremor ve hatta nöbet sergiliyorsa magnezyum tedavisi gerektiren magnezyum eksikliği olabilir. Serum fosfor düzeyi düşük kalabilir ve alkalen fosforun düzeyi kemik hastalığı varsa yükselirken, postoperatif olarak hızla düzelir (aç kemik). Bu durumda uzun dönem boyunca kalsiyum ve vitamin D tedavisi gerekebilir. Bazı kistler kalıcı olabilir. Nadir de görülsün paratiroid karsinomunun prognozu kötüdür. Çünkü kural olarak bu tümörler inoperablardır ve yaygın metastaz göstererek tüm vücuttaki dokularda kalsifikasyona yol açarlar.



RENAL ORİJİNLİ OSTEOMALAZİ (RAŞİTİZM)

Osteomalazi veya raşitizmdeki ikinci büyük kategorinin (Sayfa 190'a başvurun) *renal kalsiyum ve/veya fosfatın aşırı kaybı* (renal raşitizm, vitamin D'ye dirençli raşitizm, de Toni-Fanconi sendromu, renal tübüler asidoz) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serum kalsiyum ve fosforunun genellikle düşük olduğu raşitizmin beslenmeyle ilgili formunun tersine, bu formdaki *hipofosfatem* ve *artmış alkalemi* düzeyi temel kemik hastalığının ilk belirtisidir. Sıklıkla serum kalsiyum düzeyi normal sınırlar arasındadır. Bu hastalığın birçok tipi konjenitaldir ve fosfor ve diğer elektrolitlerin reabsorbsiyonunu da içerecek şekilde *intrinsik renal tübüler defekt* hastalığa eşlik eder. Hipofosfateminin erişkin formu *sekonder hiperparatiroidizm* bağılı olabilir. Yakın zamandaki veriler bu hastalıkta intestinal kalsiyum ve fosfor *absorptif defektinin* veya vitamin D'nin normal etkisine direncin olabileceğini düşündürmektedir. Raşitizmin bu tipinde serum fosfor (ve kalsiyum) düzeylerinin normale döndürülmesi için çok fazla miktarda D vitamini gerektiği için vitamin D'ye dirençli raşitizm olarak tanımlanır. Renal tübüler intrinsik hastalığın klasik formu de Toni-Fanconi sendromudur (Bkz. Sayfa 243) ve bu sendromda *multipl tübüler defektler* görülür. Proksimal tübüler defektler *hiperfosfatüri, glikozüri, generalize aminoasidüri, ürikozüri* ve bazen de hiperkalsiyüri ve *organik asidüriden* oluşur. Tabloya normal asit-baz dengesinin korunması ile ilişkili olarak *distal tübüler defekt* eşlik edebilir. Yeterli miktarlarda *titre edilebilir asidite* ve *amonyak oluşumundaki yetersizlik* ile oluşan asidoz artmış *kalsiyum* (bazen *potasyum* ve *sodyum*) kaybı ve nefrojenik diyabetes insipidusa yol açabilir.

Renal raşitizmin diğer bir formu asit-baz dengesinin korunmasında etkili distal tübüler yetersizlikle ilgilidir. Bu tablo daha çok erişkinlerde bazen pyelonefrit sonrasında bazen de muhtemelen konjenital olan ailesel formda görülür. *Renal tübüler asidoz* olarak da tanımlanan bu formda başlıca idrarla aşırı kalsiyum ve fosfor kaybına bağılı *nefrokalsinosis* görülür. Bu sendromda görülen hipokalemi bazen periyodik paraliziye stimüle eder.



Bu hastalıkların fizyolojik etkisi, *sekonder hiperparatiroidizm* ve tüm *paratiroid bezlerinin hiperplazisine* neden olabilen *serum kalsiyum düzeyinin azalmasıdır*. Artmış paratiroid hormon üretimi, kemikte rezorptif değişikliklerle birlikte *osteoklastik aktivitenin stimülasyonunda artışa* neden olur. Aynı şekilde *sekonder hiperparatiroidizm*, *fosfatın tübüler reabsorbsiyonunu azaltır ve idrarla fosfor kaybını artırır*. Sonuçta ortaya çıkan kemik hastalığı klasik raşitizm veya osteomalazidir. Kemiklerde yumuşama, kalsifiye olmamış *osteoid tabakalar*, güve yeniği görünümüne *epifizler* ve *psödofraktürler* raşitizmin herhangi bir tipindeki bulgulara benzemektedir. Dengesizlikten kaynaklanan iskelet stresine bağılı *osteoblastik aşırı yanıt serum alkalemi fosfataz düzeyinde yükselmeye neden olur*.

Kalsiyum infüzyon testi, sekonder hiperparatiroidizmin varlığını veya yokluğunu gösterir. Eğer serum fosfor düzeyi artıyorsa ve idrarla fosfor kaybı azalıyorsa bu tablo sekonder hiperparatiroidizm olarak düşünülür. Teste yanıt bu şekilde olmazsa primer lezyonun renal tübülün kendisinde olduğu düşünülür. Başlangıçta genellikle glomerüler fonksiyon bozulmamıştır. Bununla birlikte son dönem böbrek hastalığında (sıklıkla pyelonefrite bağılı) fosfatın glomerüler filtrasyonu bozulmuştur. Beslenme kaynaklı raşitizmin tedavisinin tersine çok fazla miktarlarda hatta bazen toksik düzeylerde D vitamini kimyasal ve klinik tablonun geriye döndürülmesi için gereklidir. Raşitizmin düzelmesi serum fosfor düzeyinin progresif artış göstermesi ile izlenir ama bu durum sekonder renal osteitis fibrozaya yol açabilir (Bkz. Sayfa 182).

TRİGLİSERİD METABOLİZMASI

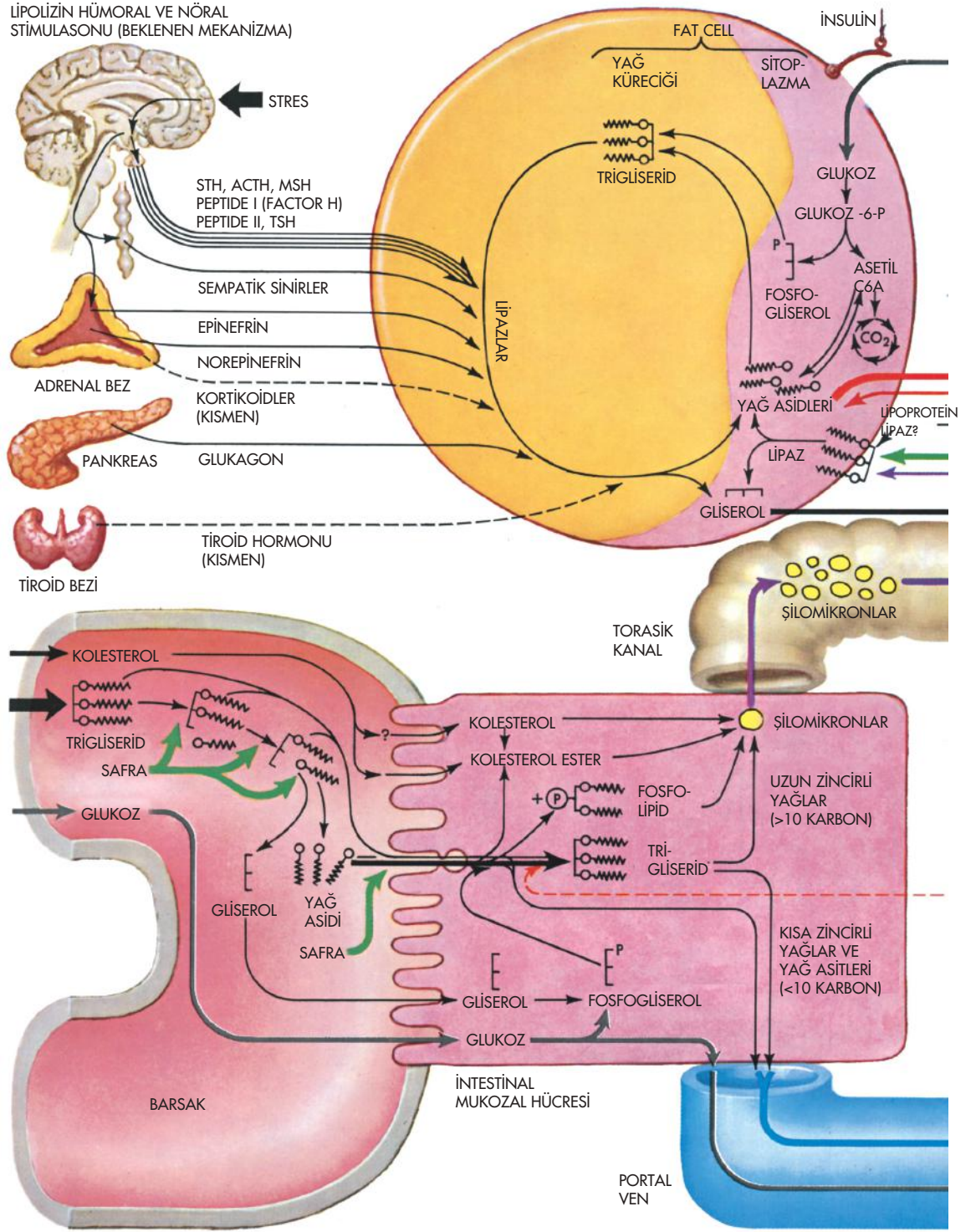
Yağ asitleri vücutta yakılan kaloringin yaklaşık yarısını sağlar ve muhtemelen beyin ve kırmızı kan hücreleri dışındaki bütün dokular tarafından kullanılır. Bunlar 2 karbonlu parçacıklara parçalanarak Krebs veya trikarboksilik asit döngüsünde okside olur ve böylece hemen kullanılabilir enerjiyi oluşturan yüksek enerjili fosfat bağlarını sağlar. Pratikte tüm hücreler *asetil CoA'yı* uzun zincirli yağ asitlerine dönüştürme yeteneğine sahiptir. Sentez yolu ise basitçe katabolik yolağın tersi değildir. Malonil CoA'nın, 3'lü karbon üniteleri eklenerek basamak basamak uzatılması ve her basamakta bir molekül karbondioksitin alınıp bırakıldığı dekarboksilasyon işlemlerini içerir. Böyle sentez edilen yağ asitlerinin uzunluğu 14 ila 18 karbondur. Enzimler zincirlerin uzatma veya kısaltma işlemlerini veya çift bağların eklenmesi işlemlerini katalize eder. Bazı "esansiyel" yağ asitleri -linoleik ve linolenik asit- sentez edilmez ve diyetle alınmaları zorunludur. İnsanlardaki kesin ihtiyaç tam olarak belirlenememiştir.

Yağ asitlerinin metabolizma mekanizmasının vücutta çok yerde mevcut olmasının sebebi tercih edilen yakıt olan *glukozun* teminindeki belirsizliklerdir. Glukoz postabzorbif dönemde kısıtlı olarak temin edilir ve *glükofen* olarak sınırlı miktarda depolanabilir. Glukozun fazla miktarları, relatif olarak en düşük ağırlıkla enerji kaynağı olarak optimal şekilde depolanabilmek için yağ asitlerine çevrilmek zorundadır.

Yağ asitlerinin vücut ekonomisindeki işlevi gözden geçirildiğinde, oluşturulmuş asitlerin alındığı *barsak*; majör depo yeri *adipoz doku* ve iki majör kullanım bölgesi karaciğer ve kas dikkate alınmalıdır.

Gliseridler ağızdan alınan yağ kitlelerinin kimyasal formudur. Bunlar ince barsağın üst kısmında hidrolize olur. Hidroliz olayı pankreatik lipaz ile katalize olur ve emulsiyon yapıcı olarak safra asitleri şarttır. Kısa zincirli yağ asitleri karaciğere portal dolaşımdan girer. Uzun zincirli yağ asitleri, *mucoza hücreleri* içerisinde şilomikron gliseridleri haline tekrar sentezlenir ve *torasik kanal yoluyla sistemik dolaşıma* katılır. Normalde şilomikronlar dolaşımdan hızla alınır. Ağızdan alımı takiben 6 saat içerisinde normal bireyde 100 gr kadar yağ absorbe edilebilir ve kandan uzaklaştırılabilir. Triglisidler hücreye girer girmez serbest yağ asitleri ve gliserol haline ya da en azında gliserid parçaları haline parçalanır. Yağ asitleri yeni gliseridlere veya diğer esterifiye

LİPOLİZİN HÜMORAL VE NÖRAL
STİMULASONU (BEKLENEN MEKANİZMA)



lipidlere katılır ve bazıları biraz gecikme ile oksidize olur. *Lipoprotein lipaz* enziminin eksikliğinin, hiperlipidemi durumlarında, şilomikronların klirensinde gecikmeye yol açtığı düşünülmektedir. Yine de bu enzimin önemi tam bilinmemektedir. Heparin ile dolaşıma kolayca salındığı için etki bölgesi kapiller duvarlar veya çok yakınında olabilir.

Adipoz doku çok iyi metabolik aktiviteye sahiptir ve her dönemde vücudun enerji ihtiyacının karşılanmasında önemli rol oynar. Yağ hücresindeki dar *sitoplazmik segmentte* bitişik yağ *küresindeki* yağlar sürekli yıkılır ve yeniden sentezlenir. Eğer hücreye yeterli glukoz ulaşıyorsa, bu da yağ asitlerine ve sonrasında triglisidlere dönüştürülür. Glükofene göre ağırlık başına daha fazla kalori içerdiği için, karbohidrat gibi su olarak kilo artışına yol açmadığı ve yapım ve yıkımı

düşük enerjili ester bağlarını içerdiğinden enerji depolanması için ideal paketi oluştururlar.

Gerek kan glukoz seviyelerinin düşmesi, gerekse *insülin* aktivitesinde azalmaya bağlı glukoz girişinin düşmesi (bakınız sayfa 147) durumunda yeni gliserid sentezi durur. Gliseridin yeniden formasyonu da, adipoz hücrenin sadece glukoz degradasyonu ile gerçekleştirebildiği gliserolden fosfogliserol oluşturma mekanizması durduğu için duraksar (bakınız sayfa 153).

Glukoz varlığına ek olarak lipolitik siklus bir grup *humoral ve nörojenik faktörle* kontrol edilir. Bunların hepsi de yeniden sentezin arttığı durumlarda gliserid yıkımını artırabilir. Bunların çoğu gerekli durumlarda ihtiyaç duyulacak enerjinin hızla sağlanması için düzenlenmiş alarm sistemleri

NORMOKOLESTEROLEMİK EOZİNOFİLİK KSANTOMATÖZ GRANÜLOMA

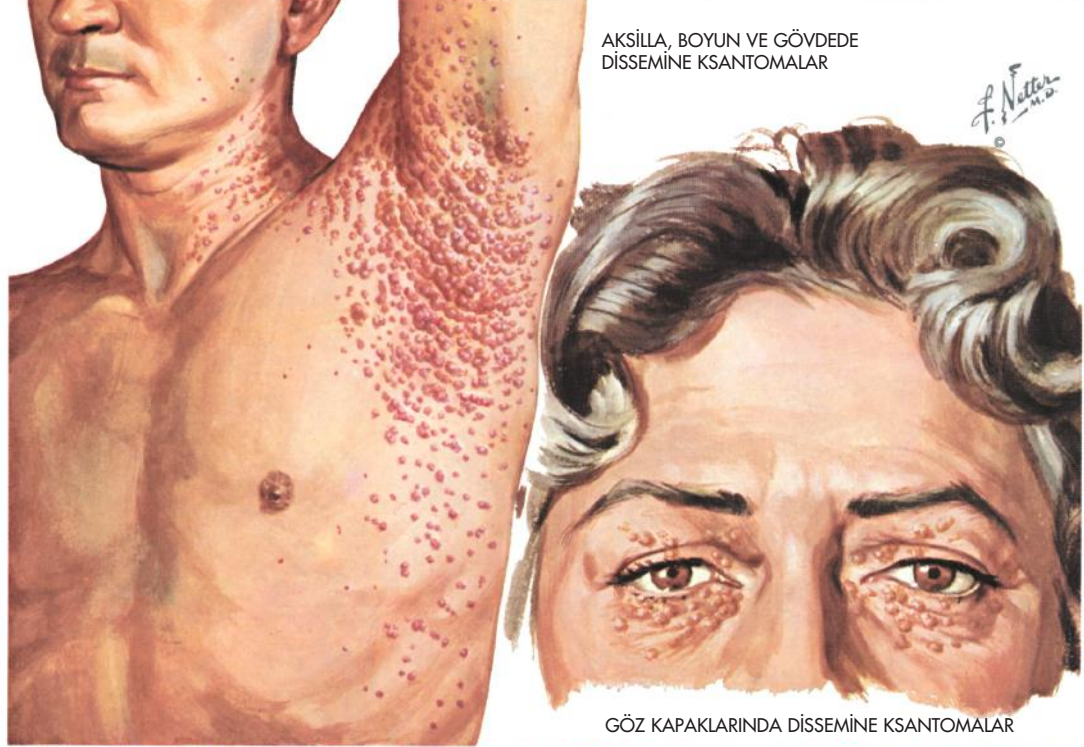
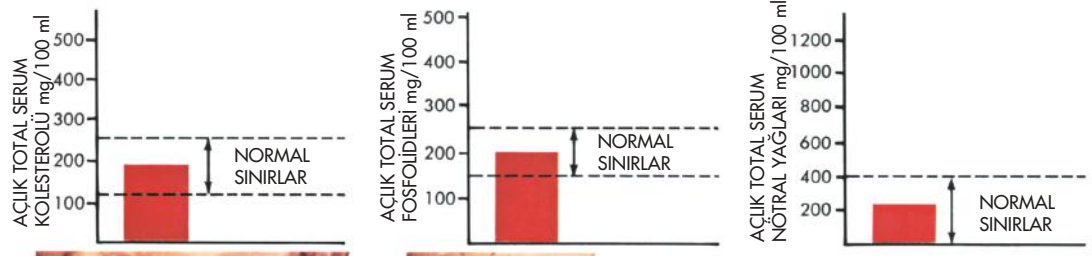
(Sayfa 210'un devamı)

Deri lezyonların şu özellikleri tek başına veya çeşitli kombinasyonlar olarak gösterirler. Bunlar FHX'dan farklı olarak bütün vücutta (*ksantoma disseminatum*) özellikle *dırsek kıvrımlarında*, *gövde*, *boyun*, *aksilla* da yayılmıştır. *Göz kapaklarında ksantelasmalar* etyolojik olarak farklı bu hastalıklara hepsinde bulunur. Toplu iğne başından ceviz büyüklüğüne değişebilen büyüklüklerde bu lezyonlar ayrı ayrı veya kıvrımlarda ve oluklarda kümeler halinde bulunabilir. Nadir bir türü çiçek hastalığı benzeri papüller halinde bulunabilir ve cildin izole retikülozu olarak isimlendirilir. Bu tip papüller tamamen kaybolabilir ya da kalıcı ksantomalar haline dejenere olabilir. *Hand-Schüller-Cristian sendromunun* bazı juvenil ve erişkin vakalarında özellikle kafa derisinde soyulan seboreik lezyonlar gözlenir.

Ksantoma disseminatunda gövdede küçük peteşi benzeri lezyonlar görülür. Histolojik olarak ksantoma disseminatundaki başlangıç lezyonlarda küçük arterlerin dış duvarından kaynaklanan adventisyal hücre kümesi içerisine hemorajik eksudasyon görülür. Daha sonraki dönemde bu adventisyal retikulum hücreleri köpük hücreleri haline dönüşür. Bir ksantomatöz lezyon visceral organlarda da, kan damarlarının adventisyal hücrelerinden gelişebilir.

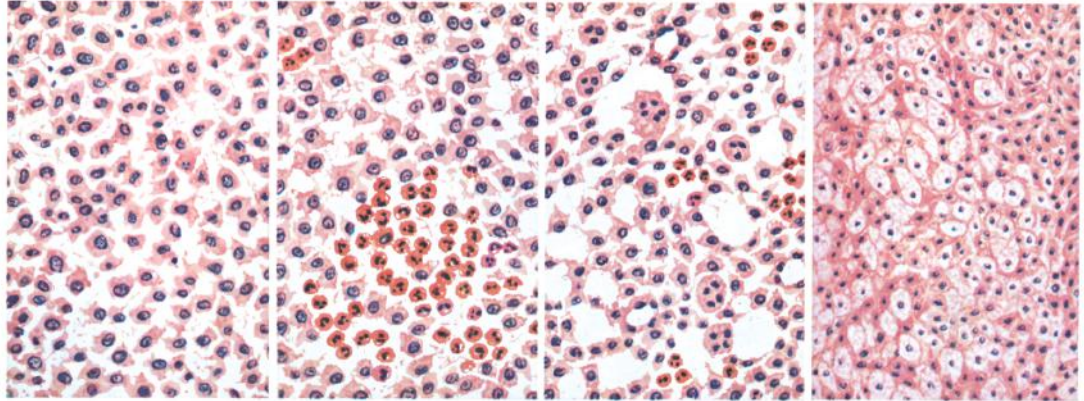
"Juvenil ksantom" bezelye büyüklüğünde sarı-turuncu lezyon olup kafa derisinde, yüzde veya gövdede görülebilir. Ne lipogranümatöz lezyonların dissemine grubuna aittir, ne de nevus grubu bir lezyondur. Benign, siğil benzeri ksantom olup erişkin çağda kaybolur. Bu zararsız lezyonu tanıyıp granümatöz gruptan ayırmak önemlidir.

Radyolojik inceleme iskeletin her yerini tutabilen osteolitik lezyonları gösterir. Diş yuvalarında sıklıkla sarı cerahat benzeri lezyonlar görüldüğü için, diş hekimleri Hand-Schüller-Christian sendromu tanısı koyabilir. Kostalarda dahi izole lezyonlar oluşur. Hatalı olarak *kafatası* iskeletin en çok tutulan yeri olarak düşünülürdü. Erken fazdaki çok sayıda eozinofil nedeniyle lezyonlar Lichtenstein ve Jaffe tarafından "eozinofilik granülom" olarak isimlendirilmişti. Halbuki kemik lezyonlarının gelişiminde eozinofil invazyonu sadece bir basamaktır.



AKSİLLA, BOYUN VE GÖVDEDE
DİSSEMİNE KSANTOMALAR

GÖZ KAPAKLARINDA DİSSEMİNE KSANTOMALAR



ERKEN DÖNEM: RETİKULUM
HÜCRE İNFLTRASYONU

RETİKULUM HÜCRELERİ
ARASINDA EOSİNOFİL
YUVALARI

GRANÜLASYON DOKUSUNDA
ÇOK ÇEKİRDEKLİ DEV HÜCRELER

RETİKULUM (KÖPÜK) HÜCRELERİNDE
YAĞ BİRİKİMLERİ

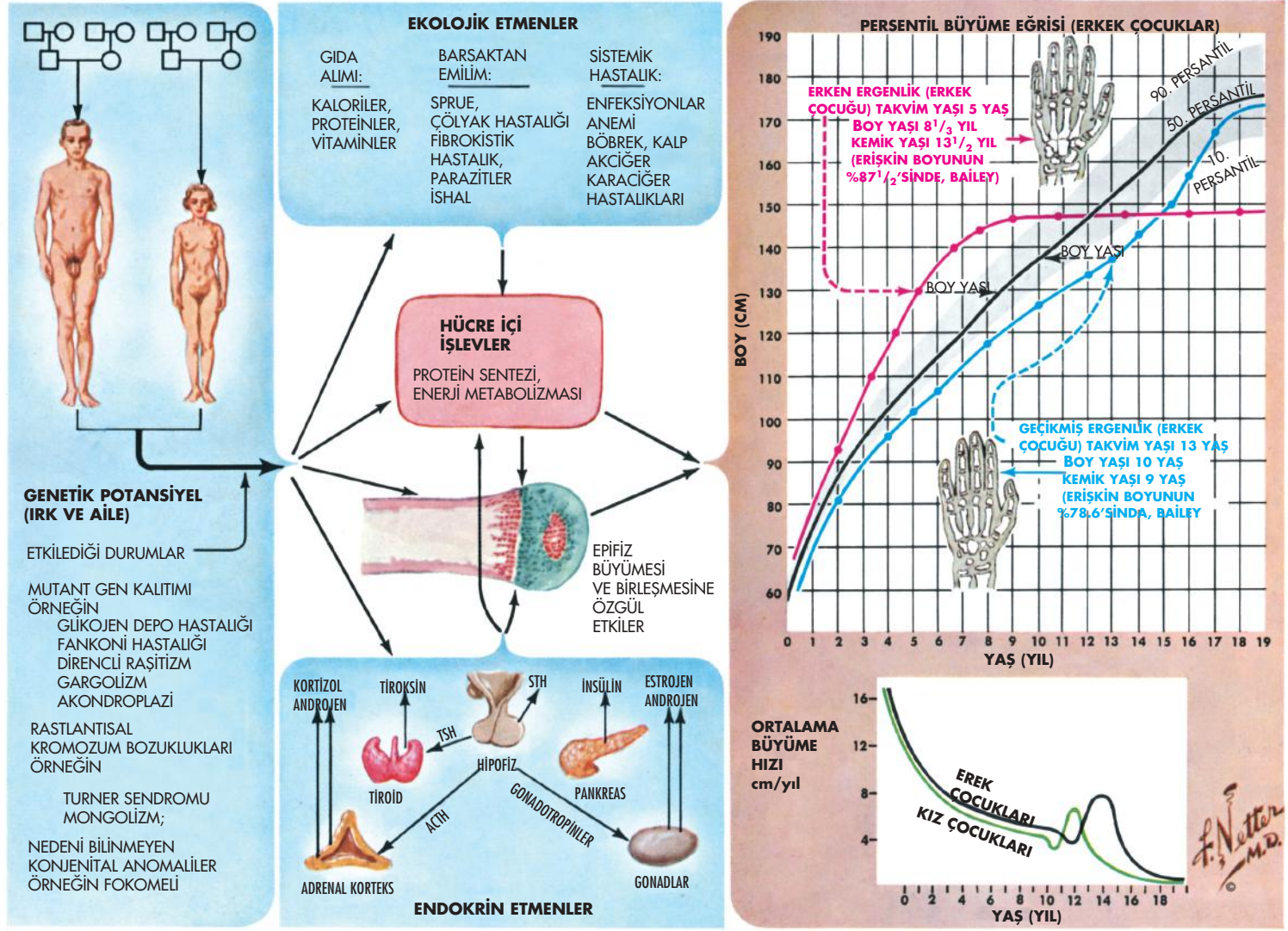
Aynı şey sıklıkla akciğerlerin eozinofilik granülomu olarak adlandırılan akciğer ve plevrada lipid granüloplarının gelişimi için de geçerlidir. *Akciğer lezyonları radyolojik* incelemede erken dönemde miliyer tüberküloza benzese de apeksler tutulmamıştır. Fibröz dönem, belirgin olarak akciğerlerde diğer organlara göre hızlı gelişmektedir. Bu yüzden akciğerlerin sebebi bilinmeyen diffüz fibrozisinde lipid granüloma düşünülmelidir.

Karaciğer, dalak ve lenf nodlarının sistemik retikülozu olan Letterer-Siwe sendromu, lipid granülomanın retikülositik fazı olarak kabul edilir.

Meninklerin lipogranümatöz kitleleri intrkranyal basıncı artırabilir ve Hand-Schüller-Christian sendromundaki *egzoftalmusa* yol açar. Beyin dokusunun kendisinin tutulmu çok nadirdir. Ponsdaki uzun motor traktları ve serebellum tutan lipid granüloma, kan damarlarının dış kısmındaki

adventisyal hücrelerin manşet tarzı lezyonu olarak başlar ve daha sonra ponsun sarı lipid granüloplarını oluşturur. Klinik semptomlar denge bozukluğu, konuşma güçlüğü, görme bozukluğu, ekstremitelerde güç kaybı, pozitif Babinski testi ve son olarak spastik pareziyi içerir. *Diabetes insipidus*, Hand-Schüller-Christian sendromunda *pitüiter* bezin kendisindeki lipid granüloma bağlı olarak sık bulunur.

Gaucher hastalığı, nadir ailesel bir hastalık olup yaşamın erken döneminde ortaya çıkar. Splenomegali, cilt pigmentasyonu, plerijyum ve litik kemik lezyonları ile karakterizedir. Bu semptomlar nedeniyle ilk bakışta normokolesterolemik ksantomatosis ile karıştırılabilir. Ancak retikulum hücreleri kolesterol ile değil kerosin ile doludur. Kemik iliği biyopsisi veya dalak ponksiyonu tipik olarak sitoplazması çok sayıda dalgalı fibriller ile dolu büyük retikulum hücrelerini gösterir (bkz. Sayfa 208 ve 209).



BÖLÜM VIII — LEVHA 10

Büyüme ve Cücelik

Genel olarak büyüme, basitçe protoplazm edinimi anlamına gelir ve yeni hücre oluşumu eskilerinin parçalanmasından fazla olduğundan oluşur. Kısa dönem çalışmalarında, genellikle büyüme, nitrojen, fosfor, potasyum gibi protoplazma bileşenlerinin pozitif dengesine eşittir. Büyüme terimi, anlam bakımından genellikle boydaki artışla sınırlanmıştır. Bununla birlikte genellikle her bir dokunun büyüme eğrisi, başlı başına, tüm vücutta gözlenenden önemli ölçüde farklılık gösterir. Doğumdan sonra beyindeki büyümenin yarısı yaşamın birinci yılında gerçekleşirken, cinsel organlar ikinci dekada kadar pek fazla büyümeyiz. Tartışmanın geri kalanında "büyüme" terimi uzunlamasına büyüme anlamında kullanılacaktır.

Organizmada bir bütün olarak anabolizmayı uyaran, ya da katabolizmayı yavaşlatan herhangi bir etki, uzun kemiklerin epifiz-metafiz bileşkesinde henüz kalifiye olmamış kıkırdak doku bulunduğu sürece, normal olarak uzunlamasına büyümeye yol açar.

Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Gereçler

Erişilen nihai boy, hem çocukluk çağındaki büyüme hızına, hem de epifizlerin kapanmasından önce bü-

yümenin ne kadar sürdüğüne bağlıdır. Büyüme bozukluklarının pek çoğunda epifiz maturasyon hızı büyüme hızından çarpıcı sapma gösterdiğinden bu süreçlerin birbirinden bağımsız değerlendirilmesi şarttır. Gerçekten, endokrin bozuklukların çoğu uzunlamasına büyüme ve iskelet maturasyonu üzerinde öylesine tipik bir iz bırakır ki, ön tanı yalnız bu temellere dayanarak doğrulanabilir ya da dışlanabilir.

Uzunlamasına büyüme çoğunlukla üstteki grafikte görüldüğü gibi yığımsal büyüme persentil eğrilerine işaretlenebilir. Herhangi bir çocuğun boyu bu grafiklerde benzer yaştaki "normal" çocuk popülasyonundan elde edilen boy için standard dağılım eğrisi ile karşılaştırılabilir. Böylece örneğin boyu 10. persentilde bulunan 7 yaşında bir çocuk, aynı yaştaki 100 normal çocukta oluşan teorik bir popülasyonda 10. sırada yer alır. Boy yaşı, ölçümün 50. persentil ya da ortanca ile kesiştiği yaştır.

Büyümenin, normal aralığın dışında bir çizgide sebat etmesi genellikle genetik kalıtımın göstergesidir. Buna karşılık persentil kanallarını çaprazlayarak sapma gösteren bir büyüme eğrisinin patolojik temele dayanması olasıdır.

Altta grafikte gösterildiği gibi büyüme hızının santimetre / yıl olarak hesaplanması, şimdiki büyüme performansının, yığımsal büyüme kayıtlarına göre daha duyarlı biçimde değerlendirilmesine olanak verir. Bir hastalık sürecinin etkisini ya da belirli bir tedaviye yanıtı değerlendirmek için genellikle büyüme hızının ardışık ölçümleri kullanılır.

Kemik yaşı genellikle el, bilek ve diğer eklemlerin röntgenlerinden, çeşitli epifiz merkezlerinin varlığı ve gelişimi, her iki cins için farklı yaşlarda elde edilen standartlarla karşılaştırılarak belirlenir. Bir çocuğun son boyu, hali hazırda ulaştığı boy ve kemik yaşından belirli bir kesinlik derecesinde öngörülebilir.

Nihai Boyun Belirleyicileri

Çevre ve Kalıtım. Herhangi bir çocukta çevre ve kalıtımın görece önemini karşılaştırmak güçtür. Batılı diyetlerle beslenen Japon çocuklarının ikinci jenerasyonunda gözlenen dikkat çekici boy artışları, kalımla belirlenen sınırların kaçınılmaz kabul edilmemesi gerektiğini ortaya koymuştur. Boy kısalığı genetik olarak belirlendiğinde bile kalıtılan, uygun tedaviye yanıt verebilecek bir biyokimyasal bozukluk olabilir. Buna örnek olarak *D vitamini dirençli raşitizm* ya da *Fanconi bastalığı* verilebilir.

Endokrin Etmenler. HİPOFİZDEN salgılanan BÜYÜME HORMONU (STH), protein anabolizmasının güçlü bir uyarıcı aynı zamanda da nihai boyda azalmaya yol açmadan (bkz. sayfa 28) büyüme hızını artıran tek hormondur. Büyüme hormonu, büyümeyi uyardırmada *insülinle* birlikte çalışıyor gibi görünmektedir.

TİROİD HORMONU da aynı biçimde, hem kemik maturasyonu hem de büyümenin gerçekleşmesinde vazgeçilmezdir. Konjenital hipotiroidide gözlenen cücelik ve iskelet gecikmesi en az panhipopituitarizmdeki ka-

(Sayfa 229'da devam ediyor)

GUT'UN KLİNİK YÖNLERİ

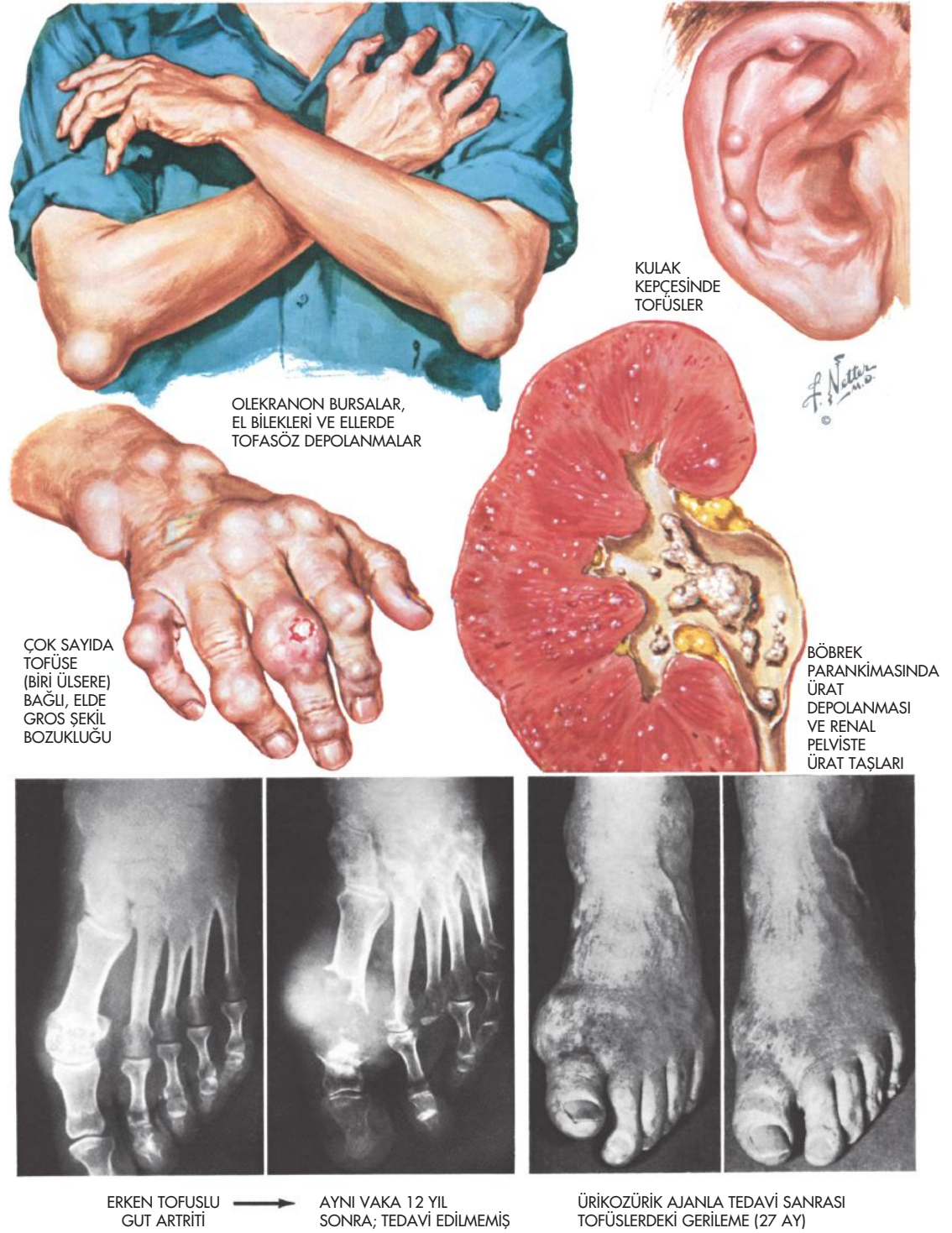
(Sayfa 240'ın devamı)

evresine geçer ve eğer eklem fonksiyonu önemli ölçüde bozuldu ise, tutukluk ve kronik ağrı ile birlikte *kronik tofuslu artrit* gelişir. Gut'un tofuslu evresinde, urat depolanmasının devamı pozitif ürik asit dengesi ve vücut depolarının genişlemekte olduğuna işaret eder. Kontrolsüz endojen urat yapımına veya ekzojen pürin alımının artışına bağlı olsun hastalıklara ve yaşlanmaya bağlı bozukluklar da böbreklerin itrah kapasitesi ötesinde ürik asit yapımı olabilir. İnsanlarda doku ürikaz enziminin olmaması ve ürik asidin çözünürlüğünün az olması nedeniyle tofasöz depolanmalar kolaylaşır. Bütün bu gelişmeler her yönüyle, herhangi bir bileşiğin eliminasyon veya yıkımı, bu bileşiğin sentez veya gastrointestinal sistemden absorpsiyon hızının gerisinde kaldığı ve "depo hastalığı" adı verilen kalıtsal metabolizma hastalıklarından farksızdır.

Ayaklardaki (özellikle ayak baş parmağının tabanı), ayak bilekleri, dizler, *dırsekler*, *eller* ve *el bileklerindeki* eklemler, komşuluğundaki tendon ve yumuşak dokular, karakteristik bir bölge olan kıkırdak *pınna* ve *olekranon* ve patellar bursalar *tofusöz depolanmaya* duyarlı bölgelerdir. Tofuslu gut'un ileri evrelerinde, *ekstremitelerde* adeta kötürüm gibi hareketleri kısıtlayan, ileri derecede şekil bozuklukları meydana gelir. Deride oluşan tofuslar distansiyona uğramış deride *ülse* olabilir, pıhtıya benzer koagüle bir materyal gelir, bu materyal mikroskopik incelemede urat kristallerinden zengindir. Tofuslar eklem hareketlerini önemli ölçüde kısıtladığında, cerrahi olarak çıkarılmaları gerekebilir. Bu girişimi biraz da sürpriz bir şekilde hızlı bir iyileşme izler.

Çok sayıda ve yaygın olsalar da, tofasöz depolanmalar ayrı gruplar halindedir bu nedenle görünüşü eklem diffüz bir şekilde tutulduğu romatoid artritteki eklem şişliğinden farklıdır. Ürat depolanışı, çevre dokuda enflamatuvar ve granüloamatöz yanıt uyandır, kemik ve kıkırdakta erozyona neden olur, *röntgenogramlarda* bu urat granüloamları tipik, fakat patognomonik olmayan "zimbayla delinmiş gibi" bir görüntü verir, bazen devamındaki kemiklerde çevresinde yumuşak doku şişliği ile birlikte gross bir harabiyet bulunur. Bu kitleler içinde kalsiyum adacıkları seyrek olmayarak farkedilir.

Organlar arasında en sık tutulanlar *böbrek* ve idrar yollarıdır. Gut'ta normaldekinden %50-100 daha fazla, günde 5-10 gr ürik asit glomerullardan filtre olur, tama yakını aktif tübüler transport ile geri emilir. (Bu son işlem *ürikozeürik ajanlarla* yaklaşık olarak %20 oranında inhibe edilir, böylece idrarla ürik asit atılımı artar, sonuç olarak serum ürik asit düzeyleri ve tofasöz depolanmalar da dahil doku ürik asit depoları



azalır.) İdrarla itrah edilen ürik asit, aktif tübüler sekresyondan kaynaklanır ve gout'lu hastalarda kabaca normal sınırlar içerisinde fakat %30'unda aşırı itrah vardır (gut'lu "aşırı itrah ediciler"). İdrarla ürik asit atılımı arttığında veya idrar hacmi azaldığında veya idrar pH'sı düştüğünde ürik asidin çökmesi kolaylaşır. Ürik asit ürolitiazisi (*ürik asit taşları*) gut'lu bireylerin %10-20'sinde bulunur, bazan akut artrit atağından önce görülür. Ürik asit taşları radyopak olmadıklarından düz karın filmlerinde görülmez.

Gout'ta ürik asidin transtübüler geri kaçıışı *böbrek dokusunda da depolanmaya* neden olur. Bu nedenle, diğer vücut kısımlarında olduğu gibi, ürik asit kristalleri özellikle meduller intertisyumda tübüler dejenerasyon ile birlikte enflamatuvar ve granüloamatöz reaksiyon başlatır. Bu değişiklikler (sıklıkla taşla bağlı pyelonefrit ile birlikte) ve yaşlanmaya

ve hipertansiyona bağlı damarsal ve parankimal değişiklikler (gout'ta sıklıkla bulunur) birlikte "gout böbreği"ni oluştururlar. Gout'ta belirgin böbrek yetmezliği seyrek ve gout genellikle ölümlü hızlandırmayan bir hastalık olarak görünmektedir.

Gut ürik asit metabolizmasındaki, kalıtsal bir bozukluğa bağlı, değişken belirtileri olan bir hastalıktır. Önlenemese de akut atağa bağlı belirtiler spsik kolşisin tedavisine iyi yanıt verir, vücutta yavaş yavaş ürik asit depolanması ürikozürik ajanlarla, ya da yakın zamanlarda geliştirilen ve bir ürik asit sentez inhibitörü olan 4-hidroksi-pirazalopridin (allopürinol) ile önenebilir. Oturmuş tofasöz depolanmalar ürik asit taşı oluşumunu azaltmaya yönelik fazla miktarda su alımı ile birlikte bu ajanların kullanımı ile yavaş bir şekilde azaltılabilir.

PELLEGRA



Pellegra *nikotinik asit* veya bunun öncüsü *triptofanın* diyetle yetersiz alımının neden olduğu bir besinsel eksiklik hastalığıdır. Pellegra kliniği diğer B kompleks vitaminlerinin sınırda alınması nedeni ile komplike olabilir.

Pellegra ilk olarak Casal tarafından onsekizinci yüzyılda, mısır ve darı tüketen İspanyol köylülerinde gözlenmiştir. O zamandan bu güne temel besin kaynağı mısır ve darı olan dünyanın çeşitli bölgelerinde saptanmıştır. 1930 öncesi Amerika Birleşik Devletleri'nin güney kısımlarında yaşayan, diyetlerinde mısır, koyu şeker şurubu ve tuzlanmış domuz eti tüketen çiftçiler arasında pellegra oldukça yaygındı. Mısırdaki nikotinik asidin düşük miktarlarda olduğu, proteininde triptofan bulunmadığı saptanmıştır. Pellegra daha seyrek olarak, *alkol* aldıkları dönemler uzun sürmüşse ve içmedikleri dönemlerde nikotinik asit alımları yetersizse kronik alkoliklerde de görülür. Bu hastalık karışık diyet, özellikle de zengin nikotinik asit kaynakları olan hayvansal protein (dolayısı ile triptofan) veya tahıl tanelerinin bütününden elde edilen gevrekleri tüketen toplumlarda ender olarak görülür.

Pellegra; *dermatit*, *stomatit*, gastrit, *ishal*, ensefalopati ve seyrek olmayarak anemi ve periferik nöropati ile karakterizedir. Üç "D" şeklindeki kısaltma - dermatit, diyare ve *demans* - vakaların çoğunu tanımlar. Dermatit fotosensitivite ile karakterizedir ve vakaların çoğunda ilkbaharda yoğun güneş ışınları ile birlikte belirir. Lezyonlar simetrik ve hastalıklı deri ile normal deri keskin bir demarkasyon hattı ile ayrılmıştır. Bu lezyonlar *eller*, *kollar* ve *ayakların* ekstansör yüzlerinde yerleşme eğilimindedir. Bir diğer sık tutulan bölge, boyunun açıkta kalan kısmı olup ve çevre olan lezyona *Casal gerdanlılığı* adı verilmektedir. Yüzdeki lezyonlar burun kanatları üzerinde ve alında yerleşiktir. Derinin katlantı yerleri,

perine ve meme altları gibi deri bölgeleri, pellegral lezyonlar için tipik bölgelerdir. Dermatit güneş yanığını andıran kızamıklık ile başlar, kırmızı-kahverengi renk alır, sertleşme ve pullanmalar gösterir. Soyulma, lezyonun orta kısımlarından başlar, altında kırmızı ve kalınlaşmış bir deri ortaya çıkar. Alevlenmeler ve gerilemeler ile birlikte deri devamlı olarak sertleşmiş ve pigmente hal alır. Mikroskopik olarak deri lezyonları korium tabakasının yüzey kısmına doğru kan damarlarında genişleme ile başlar, bunu epitelin hiperkeratozu izler. Epitel daha sonra koriumdan ayrılır, içi kırmızı küreler, fibrin ve melanin pigmenti ile dolu veziküller oluşur. Veziküllerin yırtılması ile birlikte kapiller proliferasyon olur. Kemik çıkıntılar üzerindeki deri belirgin hiperkeratoz gösterir.

Hastalar genellikle ağızda ağrı ve sindirim bozukluğundan yakınır. *Dil* papillaları düzleşmiş, parlak kırmızı renk-

tedir. Ağızın müköz membranları ve tüm gastrointestinal sistem epiteli tutulmuş olabilir. Özefagus ve midede küçük ülserler görülebilir. İnce bağırsaklarda makroskopik veya mikroskopik olarak fazla bir değişiklik yoktur, fakat kolonda çok sayıda küçük ülser ve mukoza altında abseler vardır. Müküs bezlerindeki kistik genişlemeler belirgindir. Pellagralı hastaların (pellagrinler) yarısında gözlenen *ishal sulu* özelliktedir ve seyrek olmayarak kan ve iltihap içerir. Karaciğer genellikle yağlı infiltrasyon gösterir. Vajinit ve üretrit de bulunur.

Pellegradaki ensefalopati, depresyon ve intihar eğilimi ağır bassada herhangi bir mental hastalığı çağrıştırabilir. Komaya kadar ilerleyen oriyantasyon bozukluğu, halüsinasyon, deliryum ve konfüzyon gözlenebilir. Temas duyusunda azalma, parestezi ve refleks değişiklikleri gibi periferik belirtiler-

(Sayfa 255'te devam ediyor)

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

KADIKÖY

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



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

