BÖLÜM

20 Endokrin Sistem

Çeviri: Dr. Büşra Yaprak Bayrak, Dr. Kürşat Yıldız

BÖLÜM İÇERİĞİ

Hipofiz 750
Ön Hipofiz Tümörleri 750
Hipofiz Adenomları: Genel Özellikler 750
Fonksiyonel Adenomlar ve Hiperpitüitarizm 753
Diğer Ön Hipofiz Neoplazileri 754
Hipopitüitarizm 754
Posterior Hipofiz Sendromları 755
Tiroid 755
Hipertiroidizm 756
Hipotiroidizm 757
Otoimmün Tiroid Hastalığı 758
Kronik Lenfositik (Hashimoto) Tiroidit 758
Subakut Granülomatöz (De Quervain) Tiroidit 759
Subakut Lenfositik Tiroidit 760
Diğer Tiroidit Formları 760
Graves Hastalığı 760
Diffüz ve Multinodüler Guatr 762
Tiroid Neoplazileri 763
Adenomlar 763
Karsinomlar 764
Paratiroid Bezleri 769
Hiperparatiroidizm 769
Primer Hiperparatiroidizm 769
Sekonder Hiperparatiroidizm 771
Hipoparatiroidizm 771
Endokrin Pankreas 772
Diabetes Mellitus 772
Normal İnsülin Fizyolojisi ve Glukoz Dengesi 773
Tip 1 Diabet Patogenezi 774
Tip 2 Diabet Patogenezi 775
Monojenik Diabet Formları 776
Diabetin Diğer Alt Tipleri 776
Diabetin Akut Metabolik Komplikasyonları 777
Diabetin Kronik Komplikasyonları 778
Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri 784
İnsülinomalar 784
Gastrinomalar 784
Adrenal Korteks 784
Adrenokortikal Hiperfonksiyon: Hiperadrenalizm 785
Hiperkortizolizm: Cushing Sendromu 785
Hiperaldosteronizm 788
Adrenogenital Sendromlar 789
Adrenal Yetmezlik 790
Akut Adrenokortikal Yetmezlik 790
Kronik Adrenokortikal Yetmezlik: Addison Hastalığı 790
Sekonder Adrenokortikal Yetmezlik 791
Adrenokortikal Neoplaziler 792
Adrenal Medulla 793
Adrenal Medulla Tümörleri 793
Feokromositoma 793
Nöroblastom ve Diğer Nöronal Neoplaziler 794
Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları 795
Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 795
Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 795

Endokrin sistem, vücudun metabolik dengesini veya homeostazını korumak için birlikte çalışan, her biri değişik bölgelere dağılmış bir grup organdan oluşur. Endokrin sistem hücreleri bunu, sentez bölgelerinden uzaktaki hedef hücreler üzerinde etkili olan, sıklıkla *hormon* olarak adlandırılan molekülleri salgılayarak gerçekleştirir. Bir hormon tipik olarak, endokrin glandından hedef dokulara kan yoluyla taşınır. Çoğu hormon, belirli metabolik ihtiyaçlara yanıt olarak üretilen, trofik olarak adlandırılan diğer hormonlara yanıt olarak salgılanır. Bir hormonun üretimi, genellikle, onun sekresyonunu uyaran trofik hormonu üreten glandın aktivitesini azaltır. Bu olay, *geri bildirim* ("*feedback*") *inhibisyonu* olarak adlandırılır.

Hormonlar, reseptörlerinin doğasına bağlı olarak kabaca birkaç kategoride sınıflandırılabilir:

- *Hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak etki gösteren hormonlar*: Bu büyük bileşik sınıfı, iki gruptan oluşur: (1) *büyüme hormonu* ve *insülin* gibi peptid hormonlar ve (2) *epinefrin gibi küçük moleküller.* Bu hormonların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması, siklik adenosin monofosfat (cAMP), inositol 1,4,5-trisfosfat (IP3) ve iyonize kalsiyum gibi hücre içi *sekonder ileticiler*in artmasına yol açar. Bu bileşiklerin bir veya birkaçının düzeylerindeki artış, hücre çoğalmasını veya diferansiasyonunu uyarabilen veya hücre fonksiyonunu değiştirebilen, hücre içi sinyal yolaklarını aktive edebilir.
- *Hücre içi reseptörlere bağlanarak etki gösteren hormonlar:* Lipitte çözünen birçok hormon, sitozol veya çekirdekteki reseptörlerle etkileşime girmek üzere difüzyon yoluyla plazma zarından geçer. Ortaya çıkan hormon reseptör-kompleksleri, DNA'daki düzenleyici kısımlara spesifik olarak bağlanır, böylece özgün hedef genlerin ekspresyonunu etkilerler. Bu tip hormonlar arasında *steroidler* (örn. östrojen, progesteron, glukokortikoidler), *retinoidler* (A vitamini) ve *tiroksin* bulunur.

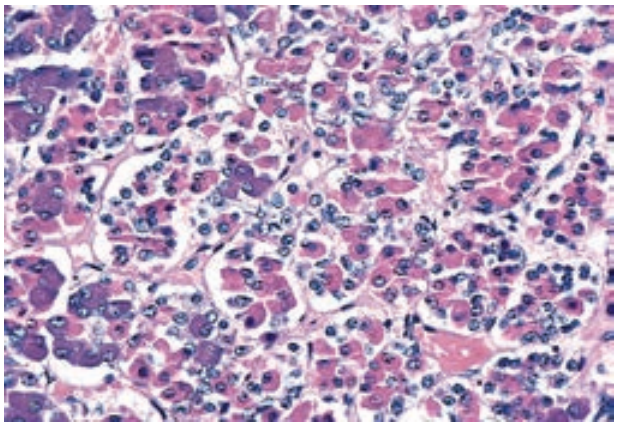
Endokrin hastalıklara genellikle şunlar neden olur: (1) hormonların *yetersiz üretimi veya aşırı üretimi* ve bağlı olarak gelişen ilişkili biyokimyasal ve klinik sonuçlar; (2) *bir hormonun etkilerine karşı son-organ direnci* veya (3) fonksiyonel olmayan veya hormonların aşırı üretimi veya yetersiz üretimi ile ilişkili olabilen *neoplaziler*. Birçok durumda, endokrin hastalıklar ile ilgili çalışmalar, büyük ölçüde, hormon seviyelerinin, düzenleyicilerinin ve diğer metabolitlerin biyokimyasal ölçümlerine dayanmaktadır.

Hipofiz

Hipofiz bezi, beynin taban kısmında, sella tursikanın sınırları arasında yerleşmiş, fasulye şeklinde, küçük bir organdır. Hipotalamustan uzanan aksonlardan oluşan bir sapla bağlandığı hipotalamus ve portal dolaşımı oluşturan zengin bir venöz damar ağı ile yakın ilişki içindedir. Hipofiz, hipotalamus ile birlikte, diğer endokrin bezlerinin çoğunun işlevlerinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Hipofiz morfolojik ve işlevsel olarak birbirinden ayrı iki kısımdan oluşur: ön lob (adenohipofiz) ve arka lob (nörohipofiz). Hipofiz hastalıkları, asıl olarak etkiledikleri loba göre ön lob ve arka lob hastalıkları olarak ikiye ayrılabilir.

Ön hipofiz veya adenohipofiz, tiroid, adrenal ve diğer bezlerden hormon üretimini uyaran trofik hormonlar üretir. Ön hipofiz, embriyolojik olarak, gelişmekte olan ağız boşluğundan köken alan epitel hücrelerinden oluşur. Rutin histolojik kesitlerde, bazofilik sitoplazma, eozinofilik sitoplazma veya zayıf boyanan (kromofob) sitoplazma içeren çok renkli bir hücre düzenlenmesi mevcuttur (Resim 20.1). Elektron mikroskopi ve immünohistokimyasal teknikler kullanılarak yapılan ayrıntılı çalışmalar, bu hücrelerin boyanma özelliklerinin, sitoplazmalarında bulunan, diğer endokrin bezlerin aktivitesini kontrol eden, farklı polipeptid hormonlarının varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu hipofiz hormonlarının salınımı, hipotalamusta üretilen faktörlerin kontrolü altındadır; hipotalamik faktörlerin çoğu, hormon salınımını uyarıcı ve arttırıcı nitelikte iken; diğerleri (örn. somatostatin ve dopamin) baskılayıcı etki gösterir (Resim 20.2). Nadiren, hipofiz hastalıklarının belirti ve bulgularına, birincil olarak hipofiz anormallikleri değil, hipotalamik faktörlerin aşırı üretimi veya yetersiz üretimi neden olabilir.

Hipofiz hastalıklarının belirti ve bulguları aşağıdaki kategorilere ayrılır:



Resim 20.1 Ön hipofiz bezinin normal yapısı. Bez, farklı peptid hormonlarını üreten, birkaç farklı hücre tipinden oluşmaktadır. Bu hormonlar, hematoksilin ve eozinle boyalı rutin kesitlerde, bazofilik (mavi), eozinofilik (kırmızı) boyanırlar veya hiçbir boyanma göstermezler, bu da çeşitli hücre tiplerinin tanımlanmasını sağlar. Ayrıca hücreler arasında ince bir retikülin ağının varlığına dikkat ediniz.

- *Hiperpitüitarizm* ile ilgili etkiler: Hiperpitüitarizm, trofik hormonların aşırı sekresyonundan kaynaklanır. Çoğu zaman *ön hipofiz adenomu*ndan kaynaklanır, ancak daha sonra tartışılacağı gibi, diğer hipofiz ve ekstrapitüiter lezyonlardan da kaynaklanabilir. Hiperpitüitarizmin belirti ve bulguları bölümün ilerideki sayfalarında her tümörün kendi başlığı altında anlatılmaktadır (bkz. Tablo 20.1).
- *Hipopitüitarizm* ile ilgili etkiler: Hipopitüitarizm, trofik hormonların eksikliğinden kaynaklanır ve iskemik yaralanma, cerrahi, radyasyon ve iltihabi reaksiyonlar dahil olmak üzere hipofize zarar verebilecek çeşitli yıkıcı süreçlerden kaynaklanır. Ek olarak, non-fonksiyonel hipofiz adenomları, normal ön hipofiz parenkimini bası etkisiyle hasara uğratarak hipopitüitarizme neden olabilir.
- *Bölgesel kitle etkileri:* Hipofiz neoplazileriyle ilişkili en erken değişiklikler arasında, sellar genişleme, kemik erozyonu ve diyafragma sellaenin parçalanması da dahil olmak üzere sella tursikanın radyografik anormallikleri vardır. Optik sinirler ve kiazmanın sellaya yakın komşuluğu nedeniyle, genişleyen hipofiz lezyonları, sıklıkla optik kiazmadaki çaprazlaşan lifleri sıkıştırır. Bu, klasik olarak "bitemporal hemianopsi" adı da verilen, lateral (temporal) görme alanı kusuru biçiminde görme alanı anormalliklerine yol açabilir. Genişleyen herhangi bir intrakraniyal kitle olgusunda olduğu gibi, hipofiz tümörleri baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi kafa içi basınç artışı belirti ve bulguları verebilir. Sella tursikayı aşarak beynin tabanına invazyon gösteren hipofiz neoplazileri, nöbetlere veya obstrüktif hidrosefaliye yol açar; kraniyal sinirlerin tutulumu, kraniyal sinir felcine neden olabilir. Nadiren, hipofiz neoplazisi içindeki akut bir kanama, lezyonun hızla büyümesi ve bilinç kaybı ile ilişkili *hipofiz apopleksisi* adı verilen bir duruma yol açar. Akut hipofiz apopleksi hızla ölümcül olabilir ve bu nedenle nöroşirurjik bir acil durum olarak kabul edilir.

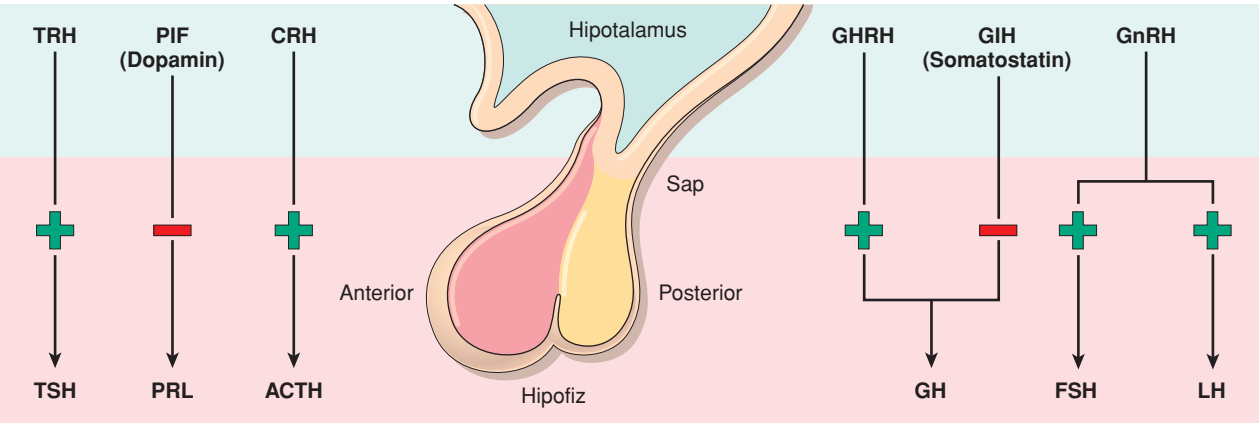
ÖN HİPOFİZ TÜMÖRLERİ

Ön hipofiz hastalıklarının en yaygın nedeni, çoğu benign adenomlar olan hipofiz tümörleridir. Bunlardan bazıları hormon üretip endokrin anormalliklerine neden olurken, diğerleri fonksiyonel değildir ve kitle etkisi yaparlar. Önce hipofiz adenomlarının genel özellikleri, sonra spesifik tümörleri anlatılacaktır.

Hipofiz Adenomları: Genel Özellikler

Hiperpitüitarizmin en sık nedeni, ön lobda ortaya çıkan, hormon üreten bir adenomdur. Daha az görülen diğer nedenler, ön hipofiz hiperplazisi ve karsinomları, hipofiz dışındaki bazı tümörler tarafındanhormon salgılanması ve belirli hipotalamik hastalıklardır. Hipofiz adenomlarının öne çıkan bazı özellikleri aşağıdaki gibidir:

- *Hipofiz adenomları, doku kesitlerinde uygulanan immünohistokimyasal boyalarla saptanan ve neoplastik hücreler* tarafından üretilen hormona (hormonlara) göre sınıflandırılır (Tablo 20.1).



Resim 20.2 Hipotalamus/hipofiz aksı. Hipotalamus, uyarıcı [CRH (corticotropin-releasing hormone): kortikotropin salgılatan hormon; GHRH (growth hormone-releasing hormone): büyüme hormonu salgılatan hormon; GnRH (gonadotropin-releasing hormone): gonadotropin salgılatan hormon; TRH (thyrotropin-releasing hormone): tirotropin salgılatan hormon] ve baskılayıcı [GIH (growth hormone inhibitory hormone): büyüme hormonu baskılayıcı hormon veya somatostatin; PIF (prolactin inhibitory factor): prolaktin baskılayıcı faktör veya dopamin] faktörleri serbest bırakarak adenohipofizden (ön hipofiz bezi) hormonların salgılanmasını düzenler. Bunlar sırayla ön hipofizden altı hormon salınımını modüle eder: adrenokortikotropik hormon (ACTH veya kortikotropin); folikül uyarıcı hormon (FSH); büyüme hormonu (GH veya somatotropin); lüteinizan hormon (LH); prolaktin (PRL); ve tiroid uyarıcı hormon (TSH veya tirotropin).

- Hipofiz adenomları *fonksiyonel* (hormon üreten) veya *fonksiyonel olmayan* (hormon üretmeyen) veya *sessiz* (yani hormon fazlalığının klinik belirtileri olmadan, hormon üretiminin sadece doku düzeyinde gösterilebildiği durumlar) olabilir. Hem fonksiyonel hem fonksiyonel olmayan hipofiz adenomları genellikle tek bir hücre tipinden oluşur ve ağırlıklı olarak tek bir hormon üretir, ancak bazı istisnalar vardır. Bazı hipofiz adenomları, iki farklı hormon salgılar (büyüme hormonu ve prolaktin, en sık birlikte bulunan ikilidir); nadiren çok sayıda hormon salgılarlar.
- Hipofiz adenomları, çapı 1 cm'den küçükse *mikroadenom* ve çapı 1 cm'yi aşıyorsa *makroadenom* olarak adlandırılır.
- Fonksiyonel olmayan adenomlar, daha geç evrede klinik belirti verdikleri için makroadenom olma olasılıkları daha yüksektir. Fonksiyonel olmayan adenomlar, büyük boyutları nedeniyle, komşu ön hipofiz parankimini sıkıştırarak tahrip ettikleri için hipopitüitarizme yol açabilirler.

Patogenez

Hipofiz adenomları ile ilişkili birkaç genetik anomali tanımlanmıştır:

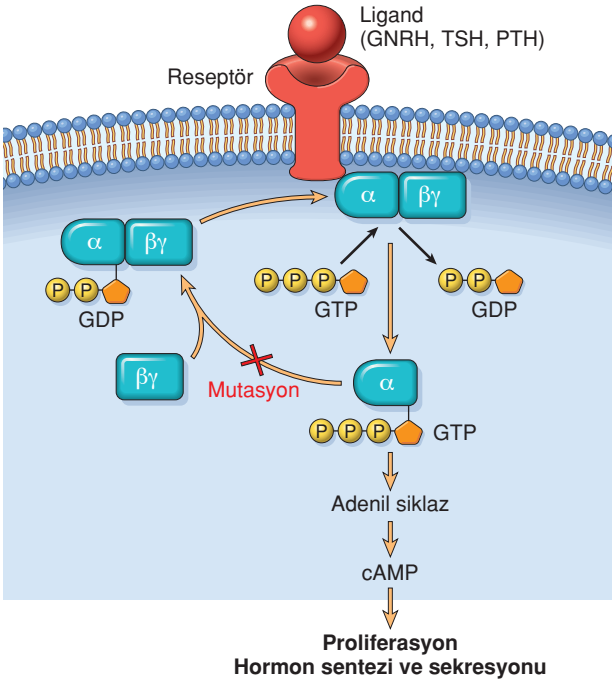
- **G-protein mutasyonları, hipofiz adenomlarındaki en sık genomik değişikliklerden biridir.** G-proteinleri sinyal iletiminde kritik bir rol oynar, sinyalleri, hücre yüzey reseptörlerinden [örn. büyüme hormonu salgılatan hormon (GHRH) reseptöründen, hücre içi efektörlere (örn.

Tablo 20.1 Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Hipofiz Hücre	Hormon	Adenom Alttipi	Eşlik Eden Sendrom*
Laktotrop	Prolaktin	Laktotrop adenomu Sessiz laktotrop adenom	Galaktore ve amenore (kadınlarda) Cinsel işlev bozukluğu, infertilite
Somatotrop	GH	Yoğun granüllü somatotrop adenom Seyrek granüllü somatotrop adenom Sessiz somatotrop adenomu	Gigantizm (çocuklarda) Akromegali (yetişkinlerde)
Mammosomatotrop	Prolaktin, GH	Mammosomatotrop adenomları	GH ve prolaktin fazlalığına bağlı ortak özellikler
Kortikotrop	ACTH ve diğer POMC türevi peptidler	Yoğun granüllü kortikotrop adenom Seyrek granüllü kortikotrof adenom Sessiz kortikotrop adenom	Cushing sendromu Nelson sendromu
Tirotrop	TSH	Tirotrop adenom Sessiz tirotrop adenomlar	Hipertiroidizm
Gonadotrop	FSH, LH	Gonadotrop adenomlar Sessiz gonadotrop adenomlar ("null hücre", onkositik adenomlar)	Hipogonadizm, kitle etkileri ve hipopitüitarizm

ACTH, Adrenokortikotropik hormon; FSH, folikül uyarıcı hormon; GH, büyüme hormonu; LH, lüteinize edici hormon; POMC, proopiomelanokortin; TSH, tiroid uyarıcı hormon

* Her kategorideki fonksiyonel olmayan (sessiz) adenomların, dokularda özel immünohistokimyasal boyamayla belirlendiği gibi, neoplastik hücreler içindeki karşılığı olan hormon ya da hormonları ürettiğine dikkat ediniz. Bununla birlikte, bu adenomlar eşlik eden klinik sendromu yapmaz ve tipik olarak normal hipofiz parankiminin bozulmasına bağlı hipopitüitarizm eşliğinde kitle etkisi gösterirler. Bu özellikler özellikle gonadotrop adenomlarında yaygındır. Asa SL, Essat S'den kısmen uyarlanmıştır: The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol 4:97, 2009.



Resim 20.3 Endokrin neoplazide G-protein sinyali. G-protein hiperaktivitesine yol açan mutasyonlar, hipofiz, tiroid ve paratiroid adenomları dahil olmak üzere çeşitli endokrin neoplazilerinde görülür. G proteinleri sinyal iletiminde kritik bir rol oynar, sinyalleri hücre yüzey reseptörlerinden (GHRH, TSH veya PTH reseptörü), hücre içi efektörlere (örn. adenil siklaz) iletirler, onlar da sekonder ileticiler (cAMP, siklik adenosin monofosfat) oluşturur. *GDP,* Guanozin difosfat; *GTP,* guanozin trifosfat; *P,* inorganik fosfat.

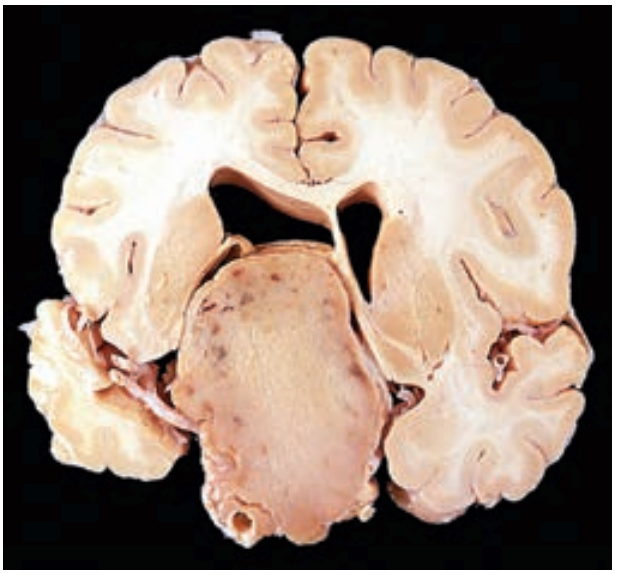
adenil siklaz) iletirler, onlar da sekonder ileticiler (örn. cAMP) oluşturur. G-proteinleri, guanin nükleotidlerini bağlayan, hem hücre yüzeyi reseptörleri hem hücre içi efektörlerle etkileşime giren, özgün bir α-alt biriminden oluşan heterotrimerik proteinlerdir (Resim 20.3); β- ve γ-alt birimleri, α-alt birimine kovalent olarak bağlı değildir. Gs, hipofiz de dahil olmak üzere çeşitli endokrin organlarda sinyal iletiminde önemli bir role sahip olan uyarıcı bir G proteinidir. Gs'nin α-alt birimi (Gsα), *GNAS* geni tarafından kodlanır. Bazal durumda, Gs inaktif durumda bulunur, guanozin difosfat (GDP), Gsα guanin nükleotid bağlanma yerine bağlanır. Liganda bağlı hücre yüzeyi reseptörü ile etkileşime girdiğinde, GDP ayrışır ve guanosin trifosfat (GTP), Gs-alfaya bağlanıp G proteinini aktive eder. Gsa'nın aktivasyonu, birkaç endokrin hücrede (örn. hipofiz somatotropinleri ve kortikotropinler, tiroid folikül hücreleri, paratiroid hücreleri) güçlü bir mitojenik uyaran olan cAMP'nin üretilmesine neden olur; böylece hücresel proliferasyon, hormon sentezi ve salgılanması artar. Normalde, Gsα aktivasyonu geçicidir, çünkü α-alt biriminde GTP'yi GDP'ye hidrolize eden, intrensek GTPaz aktivitesi söz konusudur. *Somatotrop hücre adenomlarının yaklaşık %40'ı, Gs-α'nın GTPaz aktivitesini ortadan kaldıran GNAS mutasyonlarına sahiptir, bu da Gsα'nın yapısal aktivasyonuna, kalıcı cAMP üretimine ve kontrolsüz hücresel proliferasyona yol açar. GNAS* mutasyonları, ayrıca az miktarda kortikotrop adenomlarda tanımlanmıştır; ancak hipotalamustan salınan hormonları, cAMP-ilişkili yollar vasıtasıyla sinyal vermeyen hücrelerden kaynaklanan tirotrop, laktotrop ve gonadotrop adenomlarında yoktur.

- *Hipofiz adenomlarının yaklaşık %5'i kalıtsal yatkınlık zemininde ortaya çıkar.* Şimdiye kadar ailesel hipofiz adenomlarının nedeni olarak dört gen tanımlanmıştır: *MEN1, CDKN1B, PRKAR1A* ve *AIP.* Bu genler transkripsiyonu ve hücre döngüsünü düzenler. Sporadik hipofiz adenomlarında, bu dört genin somatik mutasyonlarına nadiren rastlanması dikkate değerdir.
- *Agresif davranışla ilişkili moleküler anormallikler, siklin D1'in* aşırı ekspresyonu, *TP53* mutasyonları ve retinoblastom geninin *(RB)* epigenetik baskılanması gibi, *hücre döngüsünün kontrol noktası genlerindeki bozuklukları içerir.* Ek olarak, *hipofiz karsinomları*nda *RAS* onkogeninin aktive edici mutasyonları nadir olarak gözlenir. Bu genlerin fonksiyonları Bölüm 6'da anlatılmıştır.

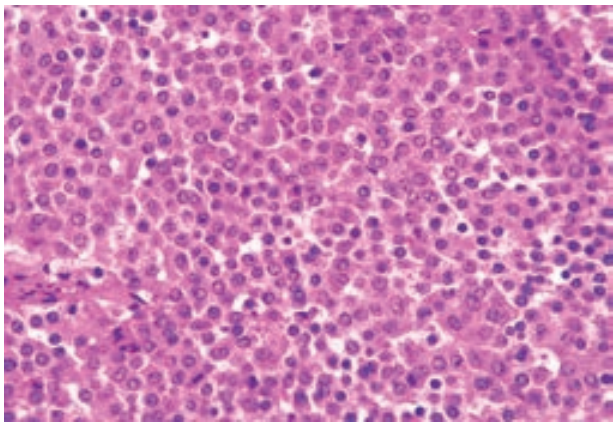
MORFOLOJİ

Normal hipofiz adenomu iyi sınırlı, yumuşak bir lezyondur. Küçük tümörler, sella tursika'nın dışına taşmazken, daha büyük lezyonlar, optik kiazma ve komşu yapıları sıkıştırabilir (Resim 20.4), sella tursika ve ön klinoid uzantıların kemik yapılarını tahrip edebilir, kavernöz ve sfenoid sinüslere lokal olarak uzanabilir. Olguların %30'a yakınında, adenomlar kapsülsüzdür, komşu kemik, dura ve (nadiren) beyin dokusunu infiltre ederler. Büyük adenomlarda fokal kanama ve / veya nekroz odakları daha sık görülür.

Hipofiz adenomları, tabakalar, kordonlar veya papiller yapılar oluşturan, oldukça uniform, poligonal hücrelerden meydana gelir. Destek bağ dokusu veya retikülin azdır. Neoplastik hücrelerin çekirdekleri üniform veya pleomorfik olabilir. **Bu hücresel monomorfizm ve belirgin bir retikülin ağının yokluğu, hipofiz adenomlarını, neoplastik olmayan ante-**



Resim 20.4 Hipofiz adenomu. Büyük, fonksiyonel olmayan bir adenom, büyüyerek sella tursikanın sınırlarını aşmış ve üstteki beyin dokusunda şekil bozukluğuna neden olmuştur. Fonksiyonel olmayan adenomlar, hormon salgılayanlara göre tanı sırasında genellikle daha büyüktür.



Resim 20.5 Hipofiz adenomu. Resim 20.1'de görülen normal ön hipofizdeki hücre çeşitliliğinden farklı olarak, buradaki hücreler belirgin olarak aynı şekildedir (monomorfiktir). Ayrıca retikülin ağının olmadığına da dikkat ediniz.

rior hipofiz parenkiminden ayırır (Resim 20.5). Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Hücrelerin sitoplazmaları salgı türüne ve miktarına göre asidofilik, bazofilik veya kromofob olabilir, fakat bu görünüm neoplazi boyunca oldukça üniformdur. Histolojik görünümüne bakılarak adenomun işlevsel durumu öngörülemez. *TP53* mutasyonu taşıyan adenomlar, sıklıkla, yüksek mitotik aktivite ve daha yüksek proliferasyon oranları gösterir. Agresif davranış potansiyellerini vurgulamak için atipik adenom olarak adlandırılır.

ÖZET

HİPOFİZ ADENOMLARI: GENEL ÖZELLİKLER

- Hiperpitüitarizmin en yaygın nedeni ön lob hipofiz adenomudur.
- Hipofiz adenomları makroadenomlar (çapı 1 cm'den büyük) veya mikroadenomlar (çapı 1 cm'den küçük) olabilir ve klinik değerlendirmede fonksiyonel veya non-fonksiyonel olabilirler.
- Makroadenomlar, görme bozuklukları da dahil olmak üzere kitle etkisi oluşturma potansiyeli taşırlar.
- Fonksiyonel adenomlar, farklı endokrin belirti ve semptomlarla ilişkilidir.
- *GNAS* geninin mutasyonu, uyarıcı bir G proteininin yapısal aktivasyonu ile sonuçlanan, hipofiz adenomlarında en sık karşılaşılan genetik değişikliklerden biridir.
- Adenomların çoğunda görülen iki ana morfolojik özellik, tekdüze hücrelerden oluşması ve retikülin ağının yokluğudur.

Fonksiyonel Adenomlar ve Hiperpitüitarizm

Farklı hipofiz hücrelerinden kaynaklanan adenomlar, bu hücre tipinin karakteristik hormonlarını üretir ve hormonların aktivitesini yansıtan klinik sendromlara neden olur.

Laktotrop Adenomlar

Prolaktin salgılayan laktotrop adenomlar, klinik olarak belirti veren tüm olguların yaklaşık %30'unu oluşturan hiperfonksiyonel hipofiz adenomunun en sık görülen tipidir. Mikroadenomlardan büyük ve ekspansil tümörlere kadar değişik boyutlarda olabilir. Prolaktin, neoplastik hücrelerin sitoplazması içinde immünohistokimyasal tekniklerle gösterilebilir. Laktotrop adenomlar tarafından prolaktin salgılanması oldukça etkilidir, böylece mikroadenomlar bile sistemik semptomları indüklemek için yeterli hormon salgılayabilir.

Hiperprolaktinemi amenore, galaktore, libido kaybı ve infertiliteye neden olur. Premenopozal kadınlarda hiperprolaktinemi belirtileri daha açık olduğundan (örn. amenore), prolaktinomlar, üreme çağındaki kadınlarda, bu tümörleri olanlara göre daha erken bir aşamada tanı konulur. Aksine, erkek ve daha yaşlı kadınlarda, hiperprolaktineminin etkileri, siliktir ve tümör, klinik olarak fark edilmeden önce büyük bir boyuta ulaşabilir. Hiperprolaktinemi ayrıca hamilelik, yüksek doz östrojen tedavisi, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, hipotalamik lezyonlar ve dopamin inhibe edici ilaçlar (örn. reserpin) gibi diğer nedenlerle de gelişebilir. Ek olarak, suprasellar bölümdeki herhangi bir kitle, hipotalamusun prolaktin sekresyonu üzerindeki normal inhibitör etkisini bozabilir ve bu da *sap etkisi olarak bilinen bir mekanizmayla hiperprolaktinemiye neden olabilir.* Bu nedenle, hipofiz adenomlu bir hastada, hafif serum prolaktin (200 ug/L'den az) yükselmeleri mutlaka prolaktin salgılayan bir neoplaziyi işaret etmez göstermez.

Somatotrop Adenomlar

Büyüme hormonu salgılayan somatotrop adenomlar, ikinci en sık fonksiyonel hipofiz adenomu tipidir ve çocuklarda gigantizme veya yetişkinlerde akromegaliye neden olur. Büyüme hormonunun fazlalığı, klinik belirtileri hafif olabildiğinden, somatotrop hücre adenomları klinik tanıya dek çok büyük boyutlara ulaşabilir. Mikroskopik incelemede, büyüme hormonu üreten adenomlar, yoğun veya seyrek granüllü hücrelerden oluşur ve immünhistokimyasal boyama, neoplastik hücrelerin sitoplazmasında büyüme hormonunu gösterir. Küçük miktarlarda immünreaktif prolaktin de sıklıkla mevcuttur.

Sebat eden büyüme hormonu fazlalığı, kemiklerin ve kasın aşırı büyümesini indüklemek için büyüme hormonu ile birlikte hareket eden insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF1) hepatik sekresyonunu uyarır. Prepubertal çocuklarda olduğu gibi epifiz kapanmadan önce büyüme hormonu salgılayan bir adenom gelişirse, aşırı büyüme hormonu ve IGF1 seviyeleri *gigantizme neden olur.* Bu durum, orantısız olarak uzun kollar ve bacaklar ile vücut boyutunda genel bir artış ile karakterizedir. Epifizlerin kapanmasından sonra yüksek büyüme hormonu ve IGF1 seviyeleri devam ederse veya gelişirse; etkilenen bireylerde, büyümenin yumuşak dokularda, deride, iç organlarda, yüz, el ve ayak kemiklerinde en belirgin olduğu *akromegali* gelişir. Çene kemiğinde genişleme, çenenin öne çıkık hale gelmesi *(prognatizm)*, yüzün alt kısmının genişlemesi ve dişlerin birbirinden ayrılması ile sonuçlanır. Eller ve ayaklar büyür, parmaklar sosis gibi kalınlaşır. Çoğu durumda, akromegali bulguları gigantizme eşlik eder. Bu değişiklikler, klinik olarak fark edilmeden önce onlarca yıl boyunca yavaşça gelişebilir, bu nedenle adenom saptanmadan önce oldukça büyük olabilir.

Sebat eden büyüme hormonu fazlalığı, en önemlisi diabetes mellitus olan metabolik anormalliklerle de ilişkilidir.

Bu, vücudun yüksek glukoz seviyelerine tepkisini "körelten" büyüme hormonu ile indüklenen periferik insülin direncinden kaynaklanmaktadır (daha sonra "Diabetes Mellitus" bölümüne bakınız). Oral glukoz yüklenmesine yanıt olarak büyüme hormonu üretiminin baskılanmaması, akromegali için en hassas testlerden biridir. Büyüme hormonu fazlalığının diğer belirtileri arasında gonadal disfonksiyon, genel kas zayıflığı, hipertansiyon, artrit, konjestif kalp yetmezliği ve gastrointestinal kanserler için artmış risk bulunur.

Kortikotrop Adenomlar

Fonksiyonel kortikotrop adenomlar tarafından ACTH'nin aşırı üretimi, adrenal kortizol hipersekresyonuna ve hiperkortizolizmin gelişmesine yol açar (ayrıca *Cushing sendromu* olarak bilinir). Cushing sendromu (daha sonra adrenal bez hastalıkları kısımında bahsedilecektir) başka durumlardan da kaynaklanabilir. Hiperkortizolizm, hipofizin aşırı ACTH üretmesine bağlı meydana gelirse, bunu ilk kez tanımlayan beyin cerrahı Harvey Cushing nedeniyle, bu tabloya *Cushing hastalığı* denir.

Çoğu kortikotrop adenomlar, tanı anında küçüktür (mikroadenomlar). Bu adenomlar, glikozillenmiş ACTH proteininin birikmesi sonucunda periyodik asit-Schiff (PAS) boyaması ile pozitif olarak boyanır. ACTH ayrıca immünohistokimyasal yöntemlerle spesifik olarak saptanabilir. Cushing sendromunun tedavisi için adrenal bezlerin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra büyük, klinik olarak agresif kortikotrop hücre adenomları gelişebilir. Çoğu durumda, *Nelson sendromu* olarak bilinen bu durum, adrenal kortikosteroidlerin, önceden var olan bir kortikotrop mikroadenomu üzerindeki inhibitör etkisinin kaybından kaynaklanır. Adrenaller, Nelson sendromlu bireylerde bulunmadığından, hiperkortizolizm gelişmez. Bunun yerine, hastalar hipofiz tümörünün yaptığı kitle etkileri ile başvururlar. Cushing sendromlu hastalar, ACTH ile aynı öncülden üretilen, bu nedenle sentezi ACTH'ye eşlik eden, melanosit uyarıcı hormon (MSH) üretiminin artması nedeniyle, sıklıkla hiperpigmente cilde sahiptir.

Diğer Ön Hipofiz Neoplazileri

Diğer hipofiz adenomları, hiperpitüitarizmin bir parçası olarak düşünülmeyen hormonal bozukluklarla ilişkilidir veya fonksiyonel değildir ve hormonal bozukluklara neden olmaz.

- *Gonadotrop adenomlar*, üreme organlarına (gonadlar) etki eden hormonlar *(luteinize edici hormon [LH]* ve *folikül uyarıcı hormon [FSH])* ürettikleri için bu isimle adlandırılmışlardır. Bu adenomları tanımak zor olabilir, çünkü hormonları etkisiz ve değişken bir şekilde salgılarlar ve salgı ürünleri genellikle kolayca tanınabilir bir klinik sendroma yol açmazlar. Tipik olarak, bu tümörler görme bozukluğu, baş ağrısı, diplopi veya hipofiz apopleksi gibi lokal kitle etkileri ile ilgili belirti ve bulgulara neden olacak kadar büyüdüğünde tespit edilir. Neoplastik hücreler, genellikle ortak gonadotropin α-alt birimi ve spesifik β-FSH ve β-LH alt birimleri için immünreaksiyon gösterir; FSH, genellikle baskın olarak salgılanan hormondur.
- *Tirotrop (tiroid uyarıcı hormon [TSH] üreten) adenomlar*, tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %1'ini oluşturur ve hipertiroidizmin nadir bir nedenidir.
- *Non-fonksiyonel hipofiz adenomları*, tüm hipofiz tümörlerinin %25 ila %30'unu oluşturan heterojen bir gruptur. Tipik prezantasyonları, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, kitle etkisiyle karakterizedir. Bu lezyonlar, aynı zamanda, geri kalan ön hipofize bası yaparak, adenomun adım adım, yavaşça büyümesinden dolayı veya akut intratümöral kanamadan (hipofiz apopleksisi) aniden ortaya çıkabilen hipopitüitarizme yol açabilir.
- *Hipofiz karsinomları çok nadirdir.* Sella tursikanın ötesine yayılmış olmalarının yanı sıra, bu tümörler hemen her zaman uzak bölgelere metastaz yapar.

ÖZET

HİPERPİTÜİTARİZM İLE İLİŞKİLİ ADENOMLAR

- *Prolaktinomlar:* amenore, galaktore, libido kaybı ve infertilite
- *Büyüme hormonu (somatotrop hücre) adenomları:* gigantizm (çocuklarda), akromegali (yetişkinlerde) ve bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus
- *Kortikotrop hücre adenomları:* Cushing sendromu, hiperpigmentasyon
- Tüm hipofiz adenomları, özellikle non-fonksiyone adenomlar, kitle etkileri ve hipopitüitarizm ile ilişkili olabilir.

HİPOPİTÜİTARİZM

Klinik olarak anlamlı hipopitüitarizm, ön hipofiz parenkiminin %75 veya daha fazlasının kaybı veya yokluğu ile ortaya çıkabilir. ***Konjenital*** (son derecede nadir) olabilir veya hipofize özgü bir dizi ***edinsel*** intrensek anormalliklerden kaynaklanabilir. Daha az sıklıkla, hipotalamusta, hipofiz hormonlarının salınımını denetleyen faktörleri (hormone-releasing factors) bozan hastalıklar (hipotalamik tümörler gibi) da ön hipofizde hipofonksiyona neden olur. ***Diabetes insipidus*** (daha sonra anlatılacaktır) ***biçiminde ortaya çıkan arka hipofiz disfonksiyonuna eşlik eden hipopitüitarizm neredeyse her zaman hipotalamustan köken alır***. Ön hipofiz hipofonksiyonu olgularının çoğu şu nedenlerle oluşur:

- *Tümörler ve diğer kitlesel lezyonlar* (özellikle non-fonksiyonel hipofiz adenomları)
- *Ön hipofizin iskemik nekrozu* veya *Sheehan sendromu* veya ön hipofizin doğum sonrası nekrozu, ön hipofizin klinik belirti veren nekrozunun en sık görülen şeklidir. Ön hipofiz gebelik süresince prolaktin salgılayan hücrelerin sayı ve hacim olarak artması sonucu genişleyerek normal boyutlarının neredeyse iki katına çıkar. Bezdeki bu fizyolojik büyümeye, düşük basınçlı olan hipofizer portal venöz sistemde kanlanma artışı eşlik etmez. Bu büyüme nedeniyle hipofiz bezi, özellikle doğum sırasında belirgin kanaması olan ve kan basıncı düşen kadınlarda iskemik hasara duyarlı hale gelir. Buna karşılık, arka hipofiz, kanı doğrudan arter dallarından aldığından, iskemik hasara daha az duyarlıdır ve genellikle etkilenmez. Hipofiz nekrozu, yaygın damar içi pıhtılaşma, orak hücreli anemi, kafa içi basınç artışı, travmatik hasar, herhangi bir nedenle gelişen şoklar sonucunda da ortaya çıkabilir.

- *İyatrojenik nedenler* arasında ameliyat veya radyasyon ile hipofizin ablasyonu yer alır.
- Ön hipofiz yetmezliğinin seyrek görülen diğer nedenleri sarkoidoz veya tüberküloz gibi inflamatuar lezyonlar, travma ve hipofizi tutan metastatik tümörlerdir.

Ön hipofiz hipofonksiyonunun klinik sonuçları, eksik olan hormona bağlıdır. Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinde, büyüme geriliği *(hipofizer cücelik)* gelişebilir. Gonadotropin veya gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) eksikliği, kadınlarda amenore ve infertiliteye; erkeklerde libido, impotans, kasık ve koltuk altı kıllanmasında azalmaya neden olur. TSH ve ACTH eksiklikleri, sırasıyla, hipotiroidizm ve hipoadrenalizm bulguları ile sonuçlanır (daha ileride anlatılmaktadır). Prolaktin eksikliği doğum sonrası laktasyonda yetersizlikle sonuçlanır. Ön hipofiz, aynı zamanda, ACTH ile aynı öncü molekülden üretilen MSH'nın bol olduğu bir kaynaktır; bu nedenle, hipopitüitarizmin belirtilerinden biri, MSH'nin melanositler üzerindeki uyarıcı etkisinin kaybından kaynaklanan cilt solukluğudur.

ARKA HİPOFİZ SENDROMLARI

Arka hipofiz veya nörohipofiz, modifiye glial hücrelerden (*pituisit* adı verilen) ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerindeki sinir hücrelerinin gövdelerinden gelen aksonal uzantılardan oluşur. Hipotalamik nöronlar iki peptid hormonu üretir: antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin. Bunlar, nörohipofizdeki aksonal uçlarda depolanır, uygun uyarı gelirse yanıt olarak dolaşıma salınır. ADH, asıl olarak supraoptik çekirdekte üretilen nonapeptid bir hormondur. Plazma ozmotik basıncının artması, sol atriumun gerilmesi, egzersiz ve belirli duygusal durumlar gibi uyarılara yanıt olarak nörohipofizdeki akson uçlarından genel dolaşıma salınır. Hormon, serbest suyun emilimini arttırmak için böbreğin toplayıcı tubuluslarına etki eder. Oksitosin, gebelerin uterusundaki düz kas hücrelerinin ve meme bezlerindeki süt kanallarını çevreleyen kasların kasılmasını uyarır. Oksitosin üretimi ve salınımının bozulması, belirgin klinik bozukluklara yol açmaz.

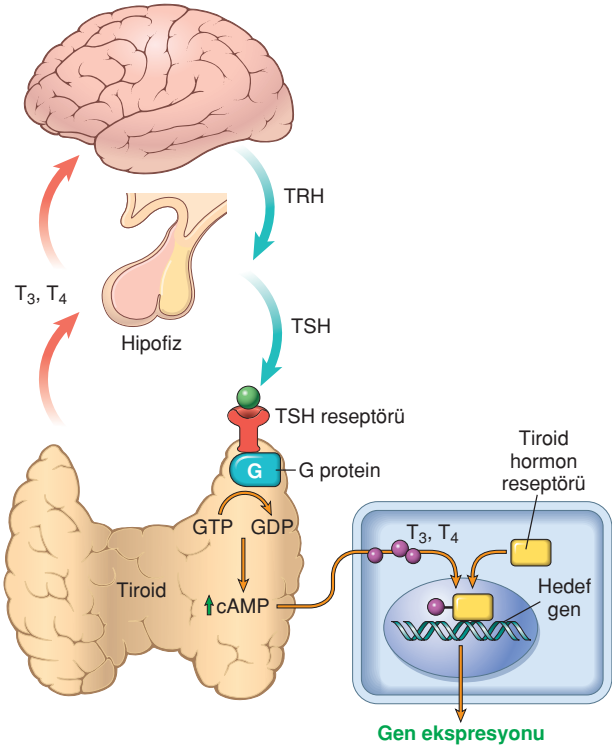
Klinik olarak önemli olan arka hipofiz sendromları, ADH'nın aşırı ya da az üretimi ile ilgilidir.

- **ADH eksikliği, böbrekte suyun idrardan düzenli şekilde geri emilimindeki yetersizliğe bağlı olarak gelişen aşırı idrar yapımı (poliüri) ile karakterize bir durum olan *diabetes insipidus*a yol açar.** Diabetes insipidus, kafa travması, neoplaziler, hipotalamus ve hipofizin inflamatuar hastalıkları yanında, bu organlarla ilgili cerrahi işlemler gibi birçok değişik olay sonucunda ortaya çıkabilir. Altta yatan herhangi bir hastalık olmadan kendiliğinden (*idiyopatik*) de oluşabilir. ADH yetmezliğine bağlı diabetes insipidus, dolaşımdaki ADH'ya karşı böbrek tubuluslarının yanıtsızlığı sonucu oluşan *nefrojenik* diabetes insipidustan ayırt edilebilmesi için, *merkezi (santral)* olarak isimlendirilmektedir. Bu iki hastalık benzer klinik belirtilere sahiptir ve bunlar büyük hacimlerde, özgül ağırlığı düşük, dilüe idrar atılmasını içerir. Böbreklerden serbest su kaybına bağlı olarak serum sodyum ve ozmolalite artar, susama ve çok su içmeye yol açar. Su içebilen hastalar genellikle idrardaki kayıpları dengeleyebilir ancak bilinci bulanık, yatağa bağlı veya diğer nedenlerle su içme olanakları sınırlı hastalarda yaşamı tehdit eden bir dehidrasyon oluşabilir.
- **Uygunsuz ADH sekresyonu sendromunda (syndrome of inappropriate ADH [SIADH]), çeşitli ekstrakraniyal ve intrakraniyal hastalıklara bağlı olarak aşırı ADH söz konusudur. Bu durum, aşırı miktarda serbest su emiliminin sonucu olarak hiponatremiye yol açar**. SIADH'nın en sık nedenleri malign neoplaziler (özellikle akciğerin küçük hücreli karsinomları) tarafından ektopik ADH salgılanması, akciğerin neoplastik olmayan hastalıkları ile hipotalamus veya nörohipofizde oluşan bölgesel hasarlardır. SIADH'nın başlıca klinik belirtileri hiponatremi, beyin ödemi, buna bağlı olarak gelişen nörolojik bozukluklardır. Toplam vücut sıvısı miktarı artmış olmasına rağmen, kan hacmi normal kalır ve periferde ödem gelişmez.

Tiroid

Tiroid bezi, genellikle larinksin aşağısında ve önünde bulunan, nispeten ince bir isthmus ile birbirine bağlanan iki büyük lateral lobdan oluşur. Tiroid bezi, embriyolojik olarak, tiroglossal kanalın bir parçası olarak dilin tabanında yer alan foramen çekumdan, boyun ön kısmındaki normal konumuna doğru aşağı inen faringeal epitelin çıkıntılarından gelişir. Bu aşağı doğru yer değiştirme özelliği, en sık olarak dilin tabanında veya boynun üst kısımlarında yerleşen ektopik tiroid dokularının (lingual tiroid) varlığını açıklamaktadır.

Tiroid lobüllere ayrılır; bunların her biri düzenli dağılım gösteren yaklaşık 20 ile 40 folikülden oluşur. Foliküller, kübik veya alçak kolumnar epitel ile döşelidir ve aktif tiroid hormonunun iyodize öncül proteini olan tiroglobulin ile doludur. Hipotalamustan gelen tropik etkenlere yanıt olarak ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden dolaşıma TSH (*tirotropin* olarak da adlandırılır) salınır. TSH'nin tiroid folikül epitel hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanması, reseptörde değişikliğe ve etkinleşmesine neden olarak uyarıcı G protein ile etkileşime girmeye uygun duruma getirir (Resim 20.6). Resim 20.3'te gösterildiği gibi, uyarıcı G-proteinin aktivasyonu, tiroid hormon sentezini ve salımını uyaran hücre içi cAMP seviyelerinde bir artışa neden olur. Tiroid folikül epitel hücreleri, tiroglobulini *tiroksine* (T4) ve daha az miktarda *triiyodotironine* (T3) dönüştürür. T4 ve T3, periferik dokulara taşınmak üzere sistemik dolaşıma salınırlar. Taşınma işlemi, çoğu sistemik dolaşımda bulunan, T4 bağlayıcı globulin gibi plazma proteinlerine bağlanarak gerçekleşir. Bağlayıcı proteinler serumdaki serbest T3 ve T4 yoğunluklarını, hormonların dokulara verilmeye hazır olacak şekilde dar bir sınır içinde tutmaya hizmet ederler. Çevre dokularda serbest T4,



Resim 20.6 Hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin homeostazı ve tiroid hormonlarının etki mekanizması. Tiroid hormonlarının salgılanması (T_3 ve T_4), hem hipotalamus hem de ön hipofiz bezi tarafından salgılanan trofik faktörlerle kontrol edilir. Azalan T_3 ve T_4 seviyeleri, hipotalamustan tirotropin salgılatan hormonun (TRH) ve ön hipofizden tiroid uyarıcı hormonun (TSH) salınmasını uyarır, bu da T_3 ve T4 seviyelerinin yükselmesine neden olur. Yüksek T_4 ve T_4 seviyeleri sırayla hem TRH hem de TSH'nin salgılanmasını baskılar. Bu ilişki *negatif feedback* döngüsü olarak isimlendirilir. TSH, tiroid foliküler epitel üzerindeki TSH reseptörüne bağlanıp G proteinlerinin aktivasyonuna neden olur, siklik AMP (cAMP) salınır ve tiroid hormonlarının (örn. T_4 ve T_4) cAMP aracılı üretim ve salımını sağlar. Çevre dokularda T_3 ve T_4 tiroid hormon reseptörü (TR) ile etkileşime girerek bir kompleks oluşturur, hücre nukleusunda yerleşen bu kompleks, hedef genlerdeki tiroid yanıt unsurlarına (TRE'ler) bağlanarak transkripsiyonu başlatır.

büyük kısmı deiyodize olarak serbest T3'e dönüşür; T3, T4'e göre on kat daha fazla çekim gücüyle hedef hücrelerdeki tiroid hormon nükleer reseptörlerine bağlanır ve aynı oranda daha yüksek aktivite gösterir. Tiroid hormonunun nükleer tiroid hormon reseptörüne (TR) bağlanması, bir hücresel gen alt kümesinin transkripsiyonunu düzenleyen bir hormon-reseptör kompleksini oluşturur. Tiroid hormonunun hücre üzerinde karbonhidrat ve yağların parçalanması ile birçok farklı hücrede protein üretiminin uyarılması gibi karşıt hücresel etkileri vardır. Bu olayların net sonucu, bazal metabolizma hızının artmasıdır.

Çoğunlukla tıbbi veya cerrahi tedaviye iyi yanıt verdiklerinden tiroid hastalıklarının klinik olarak tanınması önemlidir. Bu hastalıklar, aşırı tiroid hormon salınması (hipertiroidi), tiroid hormon eksikliği (hipotiroidi) ile birlikte olan hastalıklar ve tiroidin kitle lezyonlarını içerir. Öncelikle bozulmuş tiroid işlevlerinin klinik yansımalarını ele alacağız. Daha sonra bu sorunlara neden olan hastalıklara genel bir bakışla devam edeceğiz.

HİPERTİROİDİZM

Tirotoksikoz, dolaşımdaki serbest T3 ve T4 düzeylerinin yükselmesine bağlı hipermetabolik bir durumdur. Tirotoksikoz, en sık tiroid bezinin hiperfonksiyonundan kaynaklandığından, sıklıkla *hipertiroidizm olarak adlandırılır.* Bununla birlikte, bazı özel durumlarda, bezin fazla çalışmasından çok, daha önceden üretilmiş (örn. tiroiditlerdeki gibi) veya tiroid dışındaki bir kaynaktan gelen hormonların aşırı salınmasına bağlı olabilir (Tablo 20.2). *Kesin konuşmak gerekirse, hipertiroidi, (her ne kadar en sık görüleni olsa bile) tirotoksikoz kategorilerinden yalnızca biridir.* Bu belirgin ayrıma karşın, devam eden kısımda, alışılmış olduğu gibi *tirotoksikoz* ve *hipertiroidi* terimlerini birbirinin yerine kullanmayı sürdüreceğiz.

Tirotoksikozun en yaygın üç nedeni, bezin hiperfonksiyonu ile ilişkilidir:

- Bir otoimmün tiroid hastalığı formu olan Graves hastalığı ile ilişkili tiroidin yaygın hiperplazisi (olguların %85'ini oluşturur)
- Hiperfonksiyon gösteren ("toksik") multinodüler guatr
- Tiroidin hiperfonksiyon gösteren ("toksik") adenomu

Tirotoksikozun klinik belirtileri, hastalara göre farklılık gösterebilir ve esas olarak tiroid hormonunun neden olduğu *hipermetabolik duruma* ve *sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine* bağlanabilir:

- *Genel semptomlar:* Tirotoksik bireylerin derisi, artan kan akışı ve ısı kaybını artırmak için periferik vazodilatasyon nedeniyle yumuşak, sıcak ve kırmızıdır; ısı intoleransı ve aşırı terleme sıktır. Sempatik aktivite ve hipermetabolizma, iştah artışına rağmen kilo kaybı ile sonuçlanır.
- *Gastrointestinal:* Bağırsağın uyarılması, yağ malabsorpsiyonu ve steatoreye neden olabilen hızlı geçiş süresi (hipermotilite) ile sonuçlanır.
- Kardiak: Hem kalp kasılması hem de periferik oksijen gereksinimlerinin artması nedeniyle çarpıntı ve taşikardi yaygındır. Yaşlı hastalarda daha önce bulunan kalp rahatsızlığının ilerlemesi sonucunda konjestif kalp yetmezliği gelişebilir.

Tablo 20.2 Tirotoksikozun Nedenleri

Hipertiroidizm ile İlişkili
Primer
Yaygın toksik hiperplazi (Graves hastalığı)
Hiperfonksiyon gösteren ("toksik") multinodüler guatr
Hiperfonksiyon gösteren ("toksik") adenom
İyoda bağlı hipertiroidi
Sekonder
TSH-salgılayan hipofiz adenomu (nadir)*
Hipertiroidizm ile İlişkili Olmayan
Granülomatöz (de Quervain) tiroiditi (*ağrılı*)
Subakut lenfositik tiroidit (*ağrısız*)
Struma ovarii (tiroid dokusu içeren over teratomu)
İyatrojenik tirotoksikoz (eksojen tiroksin alımı)

TSH, Tiroid uyarıcı (stimulan) hormon.
**TSH* artışı eşlik eder; tirotoksikozun tüm diğer nedenleri azalmış TSH ile ilişkilidir.



Resim 20.7 Hipertiroidizmli bir hasta. Gözlerde sempatik sinir sisteminin aşırı çalışmasına bağlı olarak geniş açıklık, dik bakışlar, bu hastalığın klasik özelliklerinden biridir. Hipertiroidinin en önemli nedenlerinden biri olan Graves hastalığında, gevşek bağ dokusunun göz çukuru arkasına birikmesi, gözlerin ileri çıkmış görünümüne neden olur.

- *Nöromüsküler:* Hastalar sıklıkla sempatik aşırı aktiviteye bağlı sinirlilik, titreme ve irritabilite yaşarlar. Neredeyse %50'sinde proksimal kas zayıflığı *(tiroid miyopatisi)* gelişir.
- *Oküler değişiklikler* sıklıkla hipertiroidizme dikkati çeker. Üst göz kapağını kaldırmak için levator palpebra superior kasının yanında işlev gören üst tarsal kasın *(Müller kası)* sempatik aşırı uyarılması nedeniyle geniş açıklık, dik bakışlar ve göz kapaklarının açık kalması görülür (Resim 20.7). Ancak proptoz ile birlikte giden gerçek anlamda *tiroid oftalmopatisi* yalnızca Graves hastalığında görülen bir özelliktir (ileride bahsedilmektedir).
- *Tiroid fırtınası*, aniden ortaya çıkan şiddetli hipertiroidizmin başlangıcını gösterir. Genellikle zeminde Graves hastalığı olan hastalarda görülen bu tablo, enfeksiyon, cerrahi, anti-tiroid ilacın kesilmesi veya herhangi bir stres nedeniyle ortaya çıkabilecek, muhtemelen, katekolamin düzeylerindeki akut yükselmenin sonucudur. Tiroid fırtınası, acil tıbbi tedavi gerektirir. Tedavi edilmeyen hastaların önemli bir kısmı kalpteki ritm bozukluklarına bağlı olarak ölürler.
- *Apatetik hipertiroidi* yaşlılarda ortaya çıkan tirotoksikoz tablosudur. Bu kişilerde tiroid hormon fazlalığının daha erken yaşlarda görülen tipik özellikleri maskelenmiştir. Altta yatan tiroid hastalığı, genellikle açıklanamayan kilo kaybı veya kötüleşen kardiovasküler hastalık nedeniyle yapılan laboratuvar incelemelerinde saptanır.

Hipertiroidi tanısı, klinik özelliklere ve laboratuvar verilerine dayanır. *Serum TSH düzeyinin ölçülmesi hipertiroidi tanısı için en kullanışlı tekli tarama testidir.* Çünkü hastalığın subklinik kalabildiği en erken döneminde bile TSH düzeyinde azalma görülür. Nadir görülen hipofiz veya hipotalamus ile ilişkili (sekonder) hipertiroidi olgularında, TSH seviyeleri normal veya yüksektir. Düşük bir TSH değeri genellikle artmış serbest T4 seviyeleri ile ilişkilidir. Hipertiroidizm bazı hastalarda, esas olarak dolaşımdaki T3 seviyelerindeki artıştan (T3 toksikoz) kaynaklanır. Bu tür olgularda serbest T4 düzeyleri düşmüş olabilir, doğrudan serum T3 ölçümü yararlı olabilir. Tirotoksikoz tanısı, TSH ve serbest tiroid hormon düzeylerinin ölçümü ile doğrulandıktan sonra, tiroid bezinin radyoaktif iyot tutulumunun ölçülmesi, sıklıkla etiyolojiyi belirlemede değerlidir. Örneğin bu taramalar Graves hastalığında tutulumun diffüz artışını, toksik adenom da tek bir nodülde tutulum artışını ya da tiroiditte tutulumun azaldığını gösterebilir.

HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid hormon üretimini aksatan yapısal veya fonksiyonel düzensizliklerden kaynaklanır. Bu bozukluk, tiroiddeki intrensek bir anormallikten mi yoksa hipotalamik veya hipofizer hastalıktan mı kaynaklandığına bağlı olarak, primer ve sekonder kategorilere ayrılabilir (Tablo 20.3). Primer hipotiroidizm *konjenital, otoimmün* veya *iyatrojenik* nedenlere sekonder olabilir.

- Tiroid gelişimini (tiroid disgenezisi) veya tiroid hormonunun sentezini (dishormonogenetik guatr) bozan *genetik kusurlar*, genel olarak nadirdir, ancak ABD'de konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedenidir.
- *Besinlerde iyotun endemik eksikliği*, tipik olarak çocukluk çağının başlarında, hipotiroidizm ile kendini gösterir ve aynı zamanda konjenital olarak da adlandırılır, ancak genetik kusurlardan kaynaklanmaz. Dünya çapında bebeklerde ve çocuklarda yaygın bir hipotiroidizm nedenidir.
- *Otoimmün tiroid hastalığı*, besindeki tuz ürünlerinin iyot ile takviye edildiği bölgelerde hipotiroidizmin sık bir nedenidir. Otoimmün hipotiroidizm vakalarının büyük çoğunluğu, Hashimoto tiroiditinden kaynaklanmaktadır (daha sonra anlatılacaktır).
- *İyatrojenik hipotiroidizm*, tiroid parenkiminin cerrahi veya radyasyona bağlı ablasyonundan veya belirli ilaçların istenmeyen olumsuz etkisinden kaynaklanabilir.

Hipotiroidizmin klinik belirtileri arasında kretinizm ve miksödem yer alır.

- *Kretinizm* bebeklik veya erken çocukluk döneminde gelişen hipotiroidizmi ifade eder. Bu bozukluk daha önce,

Tablo 20.3 Hipotiroidizmin Nedenleri

Primer
Ablasyon sonrası
Ameliyat, radyoaktif iyot tedavisi veya eksternal radyasyon
Otoimmün hipotiroidizm
Hashimoto tiroiditi *
İyot eksikliği*
İlaçlar (lityum, iyodürler, p-aminosalisilik asit) *
Konjenital biyosentetik defekt (dishormonogenetik guatr) (nadir)*
Tiroid gelişiminde genetik defektler (nadir)
Tiroid hormon direnci sendromu (nadir)
Sekonder (Merkezi)
Hipofiz yetmezliği (nadir)
Hipotalamik yetmezlik (nadir)

* Tiroid büyümesi ile ilişkili ("guatr hipotiroidizmi"). Hashimoto tiroiditi ve postablatif hipotiroidizm, gelişmiş ülkelerdeki hipotiroidizm vakalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Himalayalar ve And Dağları gibi dağlık alanlar *(endemik kretinizm)* dahil olmak üzere, dünyanın besindeki iyot eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde oldukça yaygındı. Tuzun iyot ile yaygın takviyesi nedeniyle artık çok daha az sıklıkta görülmektedir. Aksine, tiroid hormon sentezine etki eden enzim kusurları, *sporadik kretinizmin* bir nedenidir. Kretinizmin klinik özellikleri arasında, iskelet sisteminin ve merkezi sinir sisteminin bozulmuş gelişimi, şiddetli zihinsel gerilik, kısa boy, kaba yüz özellikleri, çıkıntılı bir dil ve göbek fıtığı bulunur. Kretinizmdeki zihinsel bozukluğun şiddeti, tiroid yetmezliğinin anne karnındaki gelişimin hangi döneminde ortaya çıktığına bağlıdır. Normalde, fetal beyin gelişimi için kritik olan T3 ve T4 dahil maternal hormonlar, plasentadan geçerler. Fetal tiroid bezinin gelişmesinden önce maternal tiroid eksikliği varsa, zihinsel gerilik şiddetlidir. Aksine, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, fetal tiroid geliştikten sonra maternal tiroid hormonlarındaki azalmada, normal beyin gelişimi gerçekleşir.

- Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde hipotiroidizm *miksödem* olarak bilinen bir durumla sonuçlanır. İlk belirtiler depresyonu taklit edebilecek genel yorgunluk, apati ve zihinsel uyuşukluktur. Sempatik aktivitenin azalması kabızlığa ve terlemenin azalmasına neden olur. Kan akışının azalması nedeniyle cilt serin ve soluktur. Azalmış kardiak çıkış, sık rastlanan şikayetler olan nefes darlığına ve egzersiz kapasitesinin azalmasına yol açar. Tiroid hormonları, çeşitli sarkolemmal genlerin transkripsiyonunu düzenler. Bu genlerin kodladığı, kalsiyum ATPazlar gibi ürünler yeterli kardiak debinin sağlanması için gereklidir. Ek olarak, hipotiroidizm, bu hastalıkta olumsuz kardiovasküler mortalite oranlarına neden olabilecek aterojenik lipid profilini -toplam kolesterol ve düşük dansiteli (yoğunluklu) lipoprotein (LDL) seviyelerinde artış ile- arttırır. Histolojik olarak, cilt, cilt altı doku ve iç organlarda glikozaminoglikanlar ve hiyalüronik asit gibi matriks maddelerinin birikimi vardır. Bu, kalıcı olmayan ödem, yüz hatlarında genişleme ve kalınlaşma, dilde genişleme ve seste derinleşme ile sonuçlanır.

Hipotiroidizm tanısı laboratuvar değerlendirmesine dayanır. Hipertiroidizmde olduğu gibi, *serum TSH ölçümü en hassas tarama testidir.* Primer hipotiroidizmde, serum TSH konsantrasyonu, sırasıyla, hipotalamus ve hipofizden üretilen, tirotropin salgılatan hormonun (TRH) ve TSH "feedback" inhibisyonu (baskılanma) kaybı nedeniyle artmaktadır. TSH konsantrasyonu, primer hipotalamik veya hipofiz hastalığının neden olduğu hipotiroidizmli bireylerde artmaz. Herhangi bir nedenle gelişen hipotiroidizmli hastalarda serumda T4 azalır.

OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI

Otoimmünite, toplu olarak otoimmün tiroid hastalığı (auto-immune thyroid disease) (AITD) olarak adlandırılan, çeşitli tiroid hastalıklarının altında yatan nedendir. Bu hastalıklar, tiroiditi ve tiroid fonksiyonlarını etkileyen, inflamasyonun mutlaka eşlik etmediği antikor aracılı bozuklukları (Graves hastalığı örnek verilebilir) içerir. Burada ilk önce tiroiditin çeşitli formlarından bahsedeceğiz.

Tiroidit, tiroid inflamasyonuyla karakterize, çeşitli hastalıkları kapsamaktadır. Burada, en sık ve klinik olarak en önemli üç alt tip üzerine odaklanılmaktadır: (1) Hashimoto tiroiditi, (2) granülomatöz (de Quervain) tiroidit ve (3) subakut lenfositik tiroidit.

Kronik Lenfositik (Hashimoto) Tiroidit

Hashimoto tiroiditi, dünyanın iyot seviyelerinin yeterli olduğu bölgelerindeki hipotiroidizmin en sık nedenidir. Tiroid bezinin, otoimmün yıkımına sekonder görülen, kademeli tiroid yetmezliği ile karakterizedir. En çok 45 ve 65 yaşları arasında görülür. Kadınlarda daha sık olup kadın-erkek oranı 10:1 ile 20:1 arasında değişmektedir. Öncelikle yaşlı kadınların bir hastalığı olmasına rağmen, çocukluk çağı da dahil olmak üzere her yaşta ortaya çıkabilir.

Patogenez

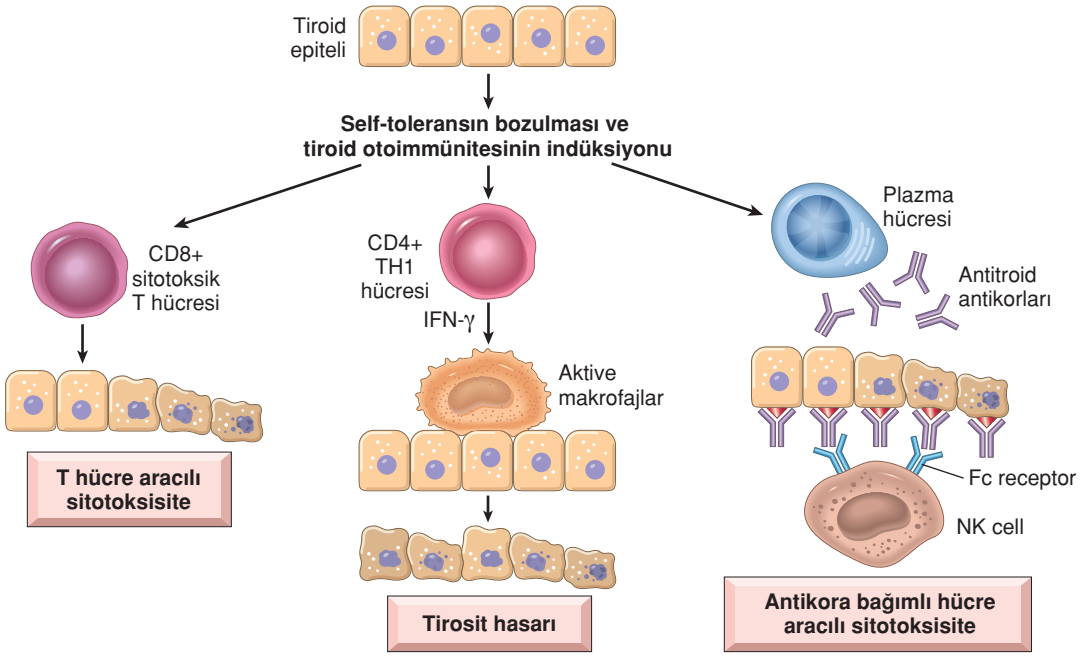
Hashimoto tiroiditi, tiroid otoantijenlerine bağışıklık yanıtının neden olduğu otoimmün bir hastalıktır (Bölüm 5). Tiroid antijenlerine karşı dolaşan otoantikorlar, hastaların büyük çoğunluğunda bulunur. Bağışıklık yanıtı, lenfositik infiltrasyon ve fibrozis ile ilişkili olarak tiroid epitel hücrelerinin giderek azalmasına yol açar. Otoimmün yanıta yol açan tetikleyici olaylar tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak tiroid hücre hasarına neden olabilecek birden fazla immünolojik mekanizma tanımlanmıştır (Resim 20.8). Bunlar aşağıdaki gibidir;

- Tiroid epitel hücrelerinin, CD8 + sitotoksik T-hücre-aracılı öldürülmesi.
- Sitokin aracılı hücre ölümü. T hücresi aktivasyonu, tiroid bezinde interferon-γ gibi inflamatuar sitokinlerin üretilmesine yol açar. Buna bağlı olarak meydana gelen makrofajların toplanması ve aktivasyonu folikülleri hasara uğratır.
- Anti-tiroid antikorlarının (anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikorları) bağlanması, ardından antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisite (Bölüm 5).

Monozigotik ikizlerdeki uyum oranının yaklaşık %40 olmasından ve asemptomatik kardeşlerde yaklaşık %50 oranında anti-tiroid antikor varlığından, hastalığın belirgin bir genetik komponenti olduğu anlaşılmaktadır. Hashimoto tiroiditine karşı artan duyarlılık, bağışıklık regülasyonuyla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerle ilişkilidir. Bunların en önemlileri, T hücresi yanıtlarının negatif bir regülatörünü kodlayan sitotoksik T lenfositle ilişkili antijen-4 geni *(CTLA4)*'dir (Bölüm 5).

MORFOLOJİ

Tiroid, genellikle diffüz ve simetrik olarak büyür. Mikroskopik inceleme, küçük lenfositler, plazma hücreleri ve iyi gelişmiş **germinal merkezler oluşturan mononükleer inflamatuar hücre infiltrasyonu**yla diffüz parenkim tutulumu görülür (Re-

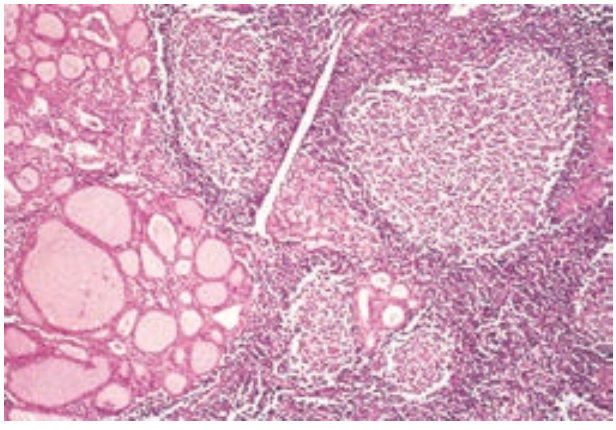


Resim 20.8 Hashimoto tiroiditinin patogenezi. Tiroid otoantijenlerine karşı bağışıklık toleransının bozulması, sitotoksik T hücrelerinin infiltrasyonu, lokal olarak salınan sitokinler veya antikora bağlı sitotoksisiteyle tirositlerin ilerleyen otoimmün yıkımıyla sonuçlanır.

sim 20.9). Tiroid folikülleri atrofiktir ve birçok alanda, **Hürthle** hücresi veya **oksifil** hücre olarak adlandırılan eozinofilik, granüler geniş sitoplazmaya sahip epitel hücreleri ile döşelidir. Bu, devam eden hasara, normal alçak kübik folikül epitelinin metaplastik bir yanıtıdır. Elektron mikroskopik incelemede, Hürthle hücreleri çok sayıda, belirgin mitokondri ile karakterizedir. İnterstisyel bağ dokusu artar ve çok yaygın olabilir. Daha az sıklıkta, tiroid yoğun fibrozisin (**fibröz varyant**) bir sonucu olarak küçük ve atrofiktir.

Klinik Özellikler

Hashimoto tiroiditi, genellikle orta yaştaki kadınlarda, *sıklıkla bir miktar hipotiroidizmin eşlik ettiği, ağrısız tiroid büyümesi* şeklinde klinik belirti verir. Tiroid genellikle simetrik ve diffüz olarak büyümüştür. Ancak bazı olgularda neoplazi kuşkusu doğuracak kadar bir bölgede sınırlı olabilir. Olağan klinik seyir sırasında hipotiroidi aşamalı biçimde gelişir. Bununla birlikte, bazı olgularda, hipotiroidizm öncesinde, tiroid folliküllerinde meydana gelen yıkım nedeniyle tiroid hormonlarının salınmasına bağlı geçici bir tirotoksikoz *(haşitoksikoz)* görülebilir. Bu evrede, serbest T4 ve T3 düzeyleri artmış, TSH azalmış ve radyoaktif iyot tutulumu azalmıştır. Hipotiroidi geliştikçe T4 ve T3 düzeyleri giderek düşer. Bunu kompanse etmek amacıyla TSH düzeyi yükselir. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda sıklıkla *diğer otoimmün hastalıklar* da vardır. Aynı zamanda tipik olarak tiroid bezi içinde ortaya çıkan *B hücreli Non-Hodgkin lenfoma gelişme riski de artmıştır* (Bölüm 12). Bazı morfolojik ve moleküler çalışmalar, papiller karsinoma yatkınlık olduğunu düşündürmekle birlikte Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanserleri arasındaki ilişki tartışmalıdır.



Resim 20.9 Hashimoto tiroiditi. Tiroid parankiminde germinal merkezleri olan yoğun lenfositik infiltrasyon vardır. Geriye kalan tiroid foliküllerinin de koyu eozinofilik Hürthle hücreleri ile döşeli olduğu görülmektedir.

Subakut Granülomatöz (de Quervain) Tiroidit

Aynı zamanda *de Quervain tiroiditi* olarak da bilinen subakut granülomatöz tiroidit, Hashimoto hastalığından çok daha seyrek görülür. De Quervain tiroiditi, en sık 30 ile 50 yaş arasında görülür, diğer tiroidit türleri gibi kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Subakut tiroidite, otoimmün bir sürecin değil, viral bir enfeksiyonun ya da viral enfeksiyonların tetiklediği inflamatuar bir olayın neden olduğuna inanılmaktadır. Hastaların çoğunda, tiroiditin ortaya çıkışından hemen önce, geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Otoimmün tiroid hastalığının aksine, subakut granülomatöz tiroiditte, bağışıklık yanıtı kendi kendine sürdürülemediğinden olay kendiliğinden geçer.

MORFOLOJİ

Tiroid bezi sert kıvamlı ve kapsülü sağlam olup unilateral ya da bilateral olarak büyümüştür. Histolojik incelemede parçalanmış folliküller, dağılmış kolloid ve nötrofilik infiltrasyon görülür. Zamanla bunların yerini lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar alır. Folikül dışına çıkan kolloid, belirgin granülomatöz reaksiyona yol açar. Granülomatöz reaksiyonda, bazıları kolloid parçacıkları içeren dev hücreler de bulunur. İyileşme, iltihabın rezolüsyonu ve fibrozis ile olur.

Klinik Özellikler

Bu tiroidit formunun başlangıcı genellikle akuttur. *Boyun ağrısı* (özellikle yutma ile), ateş, halsizlik ve tiroidin değişik derecelerde genişlemesi ile karakterizedir. Diğer tiroidit olgularında olduğu gibi, tiroid foliküllerinin bozulması ve aşırı tiroid hormonunun salınması sonucu geçici hipertiroidizm ortaya çıkabilir. Lökosit sayısı ve eritrosit sedimantasyon oranları artar. Bez yıkımının ilerlemesi ile geçici bir hipotiroidi dönemi ortaya çıkabilir. Durum tipik olarak kendi kendini sınırlar, çoğu hasta 6 ile 8 hafta içinde ötiroid durumuna döner.

Subakut Lenfositik Tiroidit

Subakut lenfositik tiroidit, *sessiz* veya *ağrısız* tiroidit olarak da bilinir; olguların bir bölümü, gebeliğin ardından ortaya çıkan hastalık grubunda yer alır *(postpartum tiroidit)*. Dolaşımdaki antitroid antikorlar, hastaların çoğunda bulunduğundan, bu hastalığın otoimmün bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. En sık orta yaştaki kadınlarda boyunda ağrısız kitle ve tiroid hormonu artışına bağlı belirtilerle ortaya çıkar. Başlangıçta tiroid dokusunun yıkımına bağlı geliştiği düşünülen bir tirotoksikoz evresi vardır, bunu birkaç ay içinde ötiroid evreye dönüş izler. Hastalığa yakalanan bireylerin küçük bir kısmında hipotiroidizm gelişir. Muhtemel hafif simetrik genişleme dışında, dıştan bakıldığında tiroid normal görünür. Histolojik özellikler, tiroid parenkiminde lenfosit infiltrasyonu ve hiperplazik germinal merkezlerdir.

Diğer Tiroidit Türleri

Riedel tiroiditi, IgG4 ile ilişkili hastalıkların göstergesi olan nadir bir bozukluktur (Bölüm 5), tiroid ve komşu boyun yapılarını içeren geniş fibrozis ile karakterizedir. Klinik değerlendirmede, tiroid neoplazisini taklit eden, sert ve fikse bir tiroid kitlesi vardır. Retroperiton gibi vücudun diğer bölgelerindeki idiyopatik fibrozis ile ilişkili olabilir.

ÖZET

TİROİDİTLER

- Kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit, besindeki iyot seviyelerinin yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir.
- Hashimoto tiroiditi, yoğun fibrozis olsun ya da olmasın, tiroid parenkiminde ilerleyici doku yıkımı, Hürthle hücre değişiklikleri, mononükleer (lenfoplazmasitik) infiltrasyonla karakterize otoimmün bir hastalıktır.
- Hashimoto hastalığı için CD8+ T hücreleri, sitokinler (IFN-γ) ve antitiroid antikorların aracılık ettiği sitotoksisiteyi de içeren çeşitli otoimmün mekanizmalar öne sürülmektedir.
- Subakut granülomatöz (de Quervain) tiroidit, muhtemelen viral bir enfeksiyona sekonder gelişen, ağrı ve tiroidde granülomatöz inflamasyon ile karakterize, kendini sınırlayan bir hastalıktır.
- Subakut lenfositik tiroidit sıklıkla gebeliğin ardından gelişen (postpartum tiroidit), kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tipik olarak ağrısızdır, tiroidde lenfositik inflamasyonla karakterizedir.

Graves Hastalığı

1835 yılında Robert Graves, tiroid bezindeki büyüme ile birlikte görülen "kadınlarda uzun süren şiddetli çarpıntılar" ile karakterize bir hastalık hakkındaki gözlemlerini rapor etmiştir. **Graves hastalığı, endojen hipertiroidinin en sık görülen nedenidir.** Üçlü klinik belirti ile karakterizedir:

- Tiroidin diffüz büyümesine ve hiperfonksiyonuna bağlı olarak hastaların tümünde görülen *tirotoksikoz*.
- Ekzoftalmiye yol açan ve hastaların %40'ında görülen infiltratif *oftalmopati*.
- Hastaların az bir kısmında görülen, (bazen *pretibial miksödem* olarak adlandırılan), infiltratif *dermopati*.

Graves hastalığı en sık 20-40 yaşları arasında görülür. Kadınlar, erkeklere göre yedi kata kadar daha fazla etkilenir. Yaygın bir hastalıktır, Amerika Birleşik Devletlerindeki kadınların %1,5 ile %2'sini etkilediği tahmin edilmektedir. Graves hastalığında, genetik faktörler önemlidir: hastalığa yakalananların akrabalarında da görülme sıklığı artmıştır ve monozigot ikizlerin ikisinde birden görülme olasılığı %60 gibi yüksek bir orandır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, Graves hastalığına da genetik bir yatkınlık söz konusudur. Bu genetik yatkınlık, özellikle HLA-DR3 olmak üzere bazı insan lökosit antijeni (HLA) haplodipleri ile baskılayıcı T hücre reseptörü olan CTLA-4'ü ve tirozin fosfataz PTPN22'yi kodlayan genlerde polimorfizm varlığı ile ilişkilidir.

Patogenez

Graves hastalığının birçok belirtisi, endojen trofik hormonlardan bağımsız olarak, tiroid folikül hücrelerine bağlanan ve onları uyaran, TSH reseptörüne karşı otoantikorlar nedeniyle olur. Graves hastalığında, aşağıdakiler de dahil olmak üzere multipl otoantikorlar üretilir:

- *Tiroid-uyarıcı immünoglobulin (thyroid-stimulating immunoglobulin) (TSI).* Bu IgG antikoru, TSH reseptörüne bağlanır, TSH'nin etkisini taklit ederek adenil siklazı uyarır ve tiroid hormonlarının salınımını arttırır. Graves hastalığı olan hemen hemen tüm bireyler, Graves hastalığı için nispeten spesifik olan bu otoantikorun saptanabilir miktarlarına sahiptir.

- *Tiroid büyümesini uyaran immünglobulinler (thyroid growth-stimulating immunoglobulins).* Yine TSH reseptörüne karşı yönelmiş olan bu antikorlar, tiroid follikül epitel çoğalmasında etkilidir.
- *TSH bağlayan inhibitör immünglobulinler.* Bu anti-TSH reseptör antikorları, TSH'nın tiroid epitel hücresindeki reseptörüne bağlanmasını önler ve böylece aslında tiroid hücre işlevlerini baskılayabilir. Aynı hastanın serumunda uyarıcı ve baskılayıcı immünoglobulinlerin birlikte bulunması nadir değildir. Bu bulgu Graves hastalığı olan hastaların neden spontan hipotiroidi atakları geçirdiğini de açıklamaktadır.

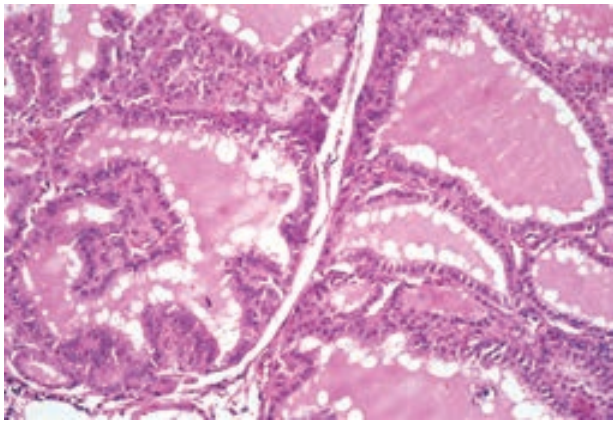
T hücre aracılı otoimmün bir olay da Graves hastalığı için karakteristik olan *infiltratif oftalmopatinin* gelişiminde rol oynar. Graves oftalmopatisinde, retroorbital bağ dokusu ve gözün dış kaslarının hacmi çeşitli nedenlerle artmıştır: (1) Retroorbital bölgede esas olarak T hücreleri olmak üzere, mononükleer hücrelerin infiltrasyonu; (2) gözün dış kaslarında inflamatuar ödem ve şişme; (3) hücre dışı matriks bileşenlerinin, özellikle hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat gibi hidrofilik glikozaminoglikanların birikmesi; (4) yağ hücrelerinin sayıca artması (yağlı infiltrasyon). Bu değişiklikler gözün dış kaslarının işlevlerini etkileyerek göz küresini öne doğru yerinden oynatır.

Tiroidin otoimmün hastalıkları, bir uçta tiroid hiperfonksiyonu ile karakterize Graves hastalığının, öbür uçta ise hipotiroidi bulguları ile ortaya çıkan Hashimoto tiroiditinin yer aldığı geniş bir yelpaze oluşturur. Bazen hipertiroidi daha önceden bulunan Hashimoto tiroiditinin üzerinde gelişir. Kimi zaman ise Graves hastalığı olan kişilerde kendiliğinden hipotiroidi ortaya çıkar; nadiren, akrabalarda Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı birlikte görülebilir. Otoimmün tiroid hastalıklarında, histolojik olarak da örtüşen unsurların bulunması şaşırtıcı değildir (en karakteristik özellik, tiroid içinde germinal merkezler oluşturan lenfoid hücre infiltrasyonudur). Her iki hastalıkta da sistemik lupus eritematozus, pernisiyöz anemi, tip 1 diabet ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır.

MORFOLOJİ

Tipik Graves hastalığı olgularında, tiroid bezi, tiroid follikül epitel hücrelerindeki **diffüz hipertrofi ve hiperplazi** nedeniyle (genellikle simetrik olarak) büyümüştür. Bez genellikle düzgün yüzeyli ve yumuşaktır, kapsülü bozulmamıştır. Mikroskopik incelemede, tedavi edilmemiş olgularda follikül epitel hücreleri yüksek kolumnar tiptedir ve normalden daha kalabalıktır. Bu kalabalıklaşma sıklıkla follikül lümenine doğru çıkıntılar yapan küçük papillaların oluşumu ile sonuçlanır (Resim 20.10). Papiller karsinomdakilerin tersine bunların fibrovasküler gövdeleri yoktur. Follikül lümenindeki kolloid soluk renklidir ve kenarları dantela şeklinde girintili çıkıntılıdır. Tüm interstisyumda, baskın olarak T hücrelerinden oluşan, daha az miktarda B hücreleri ve olgun plazma hücreleri içeren lenfoid infiltrasyon vardır ve germinal merkezlere sık rastlanır.

Tiroid dışındaki dokulardaki değişiklikler, yaygın lenfoid hiperplazidir. Oftalmopatisi olan kişilerde, orbitadaki dokular hidrofilik mukopolisakkaridlerin varlığı nedeniyle ödemlidir.



Resim 20.10 Graves hastalığı. Foliküller, boşluğa doğru çıkıntılar yapan yüksek kolumnar epitel hücreleri ile döşelidir, bu hücreler folikül ortasındaki kolloidi emerek kenarındaki "taraksı" görünüme neden olurlar.

Buna ek olarak, çoğu T hücrelerinden oluşan, lenfosit infiltrasyonu vardır. Orbitadaki kaslar başlangıçta ödemlidir ancak zamanla hastalığın ileri dönemlerinde fibrozise uğrarlar. Eğer dermopati varsa, glikozaminoglikanların birikimi ve lenfosit infiltrasyonuna bağlı olarak dermis kalınlaşmıştır.

Klinik Özellikler

Graves hastalığındaki klinik bulgular, tiroidin *diffüz hiperplazisi, oftalmopati* ve *dermopati* gibi yalnızca bu hastalığa özgü olanların yanı sıra, tirotoksikozun tüm biçimlerinde yaygın olan diğer değişikliklerdir (daha önce anlatılmıştı). Tirotoksikozun derecesi olgudan olguya değişir, bazen tirotoksikoza bağlı değişiklikler hastalığın diğer kronik sonuçlarının yanında daha geri plandadır. Hiperaktif bez içinde artmış kan akımı, sıklıkla duyulabilen bir üfürüme neden olur. Artmış sempatik aktivite, iyice açılmış göz kapakları ve dik bakışlardan oluşan karakteristik görüntüyü ortaya çıkarır. Graves hastalığında oftalmopati göz küresinin anormal şekilde çıkmasıyla *(ekzoftalmi)* sonuçlanır. Ekzoftalmi, tirotoksikozun başarılı tedavisine rağmen devam edebilir veya ilerleyebilir ve bazen kornea hasarına neden olabilir. Ekstraoküler kaslar genellikle zayıflamıştır. İnfiltratif dermopati (pretibial miksödem), en yaygın olarak deride kalınlaşma ve sertleşme olarak ortaya çıkar. Deri lezyonları hafif pigmentli papüller veya nodüller olabilir ve genellikle portakal kabuğu görünümüne sahiptir. Graves hastalığındaki laboratuvar bulguları arasında yüksek serum serbest T4 ve T3 ve azalmış serum TSH bulunur. Tiroid foliküllerinin TSI'lar tarafından sürekli uyarılması nedeniyle radyoaktif iyot alımı diffüz bir şekilde artmaktadır.

ÖZET

GRAVES HASTALIĞI

- Endojen hipertiroidizmin en sık nedeni olan Graves hastalığı, tirotoksikoz, oftalmopati ve dermopatinin üçlüsü ile karakterizedir.

- Graves hastalığı, TSH etkisini taklit eden ve tiroid epitel hücreleri üzerindeki TSH reseptörlerini etkinleştiren TSH reseptörüne karşı otoantikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır.
- Graves hastalığında, tiroid foliküllerinin diffüz hipertrofisi ve hiperplazisi yanında lenfoid infiltrasyon ile karakterizedir; glikozaminoglikan birikimi ve lenfoid infiltrasyon, oftalmopati ve dermopatiden sorumludur.
- Laboratuvar özellikleri arasında serbest T3 ve T4 düzeylerinde artış ve serum TSH düzeyinde azalma yer almaktadır.

DİFFÜZ VE MULTİNODÜLER GUATR

Tiroid büyümesi veya *guatr*, tiroid hastalığının en sık belirtisidir. **Diffüz ve multinodüler guatr, en sık, besinlerle alınan iyot eksikliği nedeniyle oluşan, tiroid hormon üretiminin azalmasını yansıtır**. Tiroid üretiminin azalması, bunu gidermek amacıyla serum TSH düzeyinde artışa yol açar. Bu da tiroid follikül hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye, sonuçta tiroid bezinin büyümesine neden olur. Tiroid büyümesinin derecesi, tiroid hormonu eksikliğinin düzeyi ve süresi ile orantılıdır. Etkilenen kişilerin büyük çoğunluğunda, tiroidin işlevsel kitlesindeki kompansatuar büyüme, hormon eksikliğinin üstesinden gelmeye yetecek *ötiroid* metabolik durumu sağlar. Ancak, altta yatan neden çok ciddi olursa (örn. konjenital biyosentetik bir kusur) kompansatuar yanıtlar hormon üretimindeki yetersiz olabilir, bu da *guatröz hipotiroidizm*e yol açar.

Patogenez

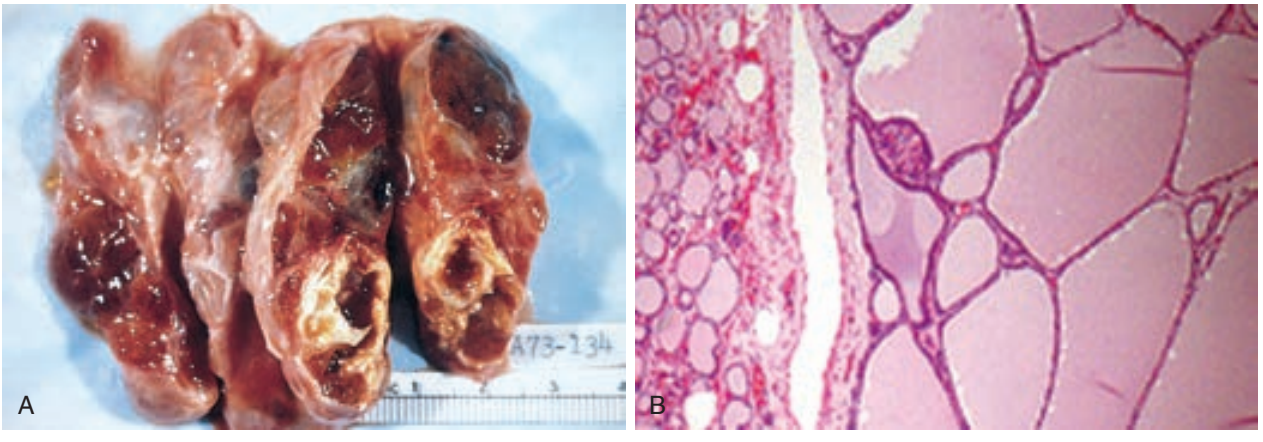
Guatr endemik veya sporadik olabilir.

- *Endemik guatr* besinlerde iyodun az olduğu coğrafik bölgelerde görülür. *Endemik* terimi, belirli bir bölgede nüfusun yüzde 10'undan fazlasında guatr görüldüğü zaman kullanılır. Bu durum özellikle iyot eksikliğinin çok yaygın olduğu, içinde And Dağları ve Himalayaların bulunduğu dünyanın dağlık bölgelerinde yaygındır. Diyetteki iyot takviyesinin artması sayesinde endemik guatr sıklığı ve şiddeti belirgin şekilde azalmıştır.
- *Sporadik guatr* endemik guatra göre daha az görülür. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. En sık, T4 gereksiniminin fizyolojik olarak arttığı ergenlikte ve genç erişkinlik döneminde karşılaşılır. Sporadik guatr, kalsiyum ve *Brassicaceae* (*Cruciferae* olarak da bilinir) ailesine ait sebzeler (örn. lahana, karnabahar, Brüksel lahanası, şalgam) gibi tiroid hormon üretimini etkileyen maddelerin aşırı yutulması dahil olmak üzere çeşitli durumlardan kaynaklanabilir. Bunun dışında tiroid hormon üretimini etkileyen kalıtsal enzim eksiklikleri sonucu guatr gelişebilir *(dishormonogenetik guatr)*. Yine de sporadik guatr olguların çoğunda neden belirgin değildir.

MORFOLOJİ

Olguların çoğunda, başlangıçtaki TSH uyarısına bağlı tiroid follikül epitel hücrelerinin hiperplazisi ve hipertrofisi bezin diffüz ve simetrik büyümesi ile sonuçlanır (**diffüz guatr**). Foliküller yer yer üst üste yığılarak Graves hastalığındakine benzer uzantılar oluşturan kalabalık kolumnar şekilli hücreler ile döşelidir. Besinlerle iyot alımı daha sonra artarsa veya tiroid hormonu talebi azalırsa, uyarılmış follikül epiteli gerileyerek kolloidden zengin büyük bir tiroid bezinin oluşumuna yol açar (**kolloidal guatr**). Bu olgularda tiroid bezinin kesit yüzeyi genellikle kahverengidir, camsı ve saydam görünümdedir. Mikroskopik incelemede folikül epiteli, hastalığın erken evresinde hiperplastik olabilir. İnvolüsyon döneminde ise düzleşmiş veya kübik özelliktedir. Geç dönemlerde kolloid bol miktardadır.

Birbirini izleyen hiperplazi ve involüsyon evreleri ile zamanla tiroidde **multinodüler guatr** adı verilen düzensiz bir büyüme gerçekleşir. Aslında uzun süren diffüz guatrların hepsi multinodüler guatra dönüşür. Multinodüler guatrlar, lobüllerden oluşan, çok büyük boyuta ulaşabilen asimetrik büyümüş bezlerdir. Kesit yüzünde, değişken miktarlarda kahverengi, jelatinimsi kolloid içeren düzensiz nodüller belirgindir (Resim 20.11A). Eskimiş lezyonlarda sıklıkla fibrozis, kanama, kalsifi-



Resim 20.11 Multinodüler guatr. (A) Makroskopik morfolojik görünüm. Kaba nodüler yapıdaki tiroid bezi, fibrozis ve kistik alanlar içermektedir. (B) Hiperplastik bir nodülden alınan örneğe ait fotomikrografta geri kalan tiroid parankimi çevrede basıya uğramıştır. Hiperplastik foliküller, lümenlerinde yaygın pembe "kolloid" içermektedir. Bu tür lezyonları tiroid neoplazilerinden ayıran bir özellik olan belirgin bir kapsülün bulunmadığına dikkat ediniz. *(Johns Hopkins Üniversitesi Patoloji Bölümü'nden, Dr.William Westra'nın izniyle, Baltimore, Maryland)*

kasyon, kistik değişiklik gibi değişiklikler oldukça sık görülür. Mikroskopik görünüm, inaktif basık epitelle döşeli, kolloidden zengin foliküller ile follikül epitelinde hipertrofi ve hiperplazi alanlarına eşlik eden, yukarıda sayılan regresif değişikliklerden ibarettir (bkz. Resim 20.11B).

Klinik Özellikler

Guatrın esas klinik etkileri, büyüyen bezin yaptığı kitle etkisi ile oluşur. Boyundaki büyük bir kitlenin yaptığı belirgin kozmetik problemin yanı sıra guatr, havayolunun tıkanmasına, yutma güçlüğüne, ("superior vena kava sendromu" olarak adlandırılan) boyunda ve üst toraks boşluğundaki büyük damarlarda basıya neden olabilir.

Multinodüler guatr, tipik olarak hormonal bakımdan sessizdir, ancak küçük bir kısmı (10 yıldan uzun sürenlerin %10'u) TSH uyarımından bağımsız, tiroid hormonu üreten otonom nodüllerin gelişmesine sekonder olarak tirotoksikoz belirtileri ile karşımıza çıkabilir. *Toksik multinodüler guatr* veya *Plummer sendromu* olarak bilinen bu duruma, infiltratif oftalmopati ve dermopati ile Graves hastalığında görülen tirotoksikoz eşlik etmez. Uzun süreli multinodüler guatrlarda malignite gelişme sıklığı düşüktür (%5'den az) ancak sıfır değildir. Malign dönüşüm, büyüklükteki ani değişiklikler ve buna bağlı semptomlarla (örn. ses kısıklığı) ortaya çıkar.

TİROİD NEOPLAZİLERİ

Tiroid bezinde iyi sınırlı, iyi huylu adenomlardan, çok agresif seyirli anaplastik karsinomlara kadar değişen özellikte çeşitli tümörler gelişir. Tiroid nodülleri olan hastalarda klinik açıdan önemli olan, tümör olasılığıdır. Neyse ki, tiroiddeki tek nodüllerin büyük çoğunluğu foliküler adenomlar veya neoplastik olmayan lokalize durumlardır (örn. multinodüler guatrda dominant nodül, basit kistler, tiroidit odakları gibi). Bunun aksine, tiroid karsinomları az görülür. Tek tiroid nodüllerinin %1'den daha azını oluşturur. Bazı klinik ölçütler, bir tiroid nodülünün niteliği hakkında ipucu verebilir:

- *Soliter (tek) nodüller*in, neoplastik olma olasılığı, multipl nodüllere göre daha yüksektir.
- Genç hastalardaki *(<20 yaş)* nodüllerin *neoplastik olma olasılığı*, yaşlı hastalardakilerden *(>70 yaş)* daha yüksektir.
- *Erkeklerdeki nodüllerin* neoplastik olma olasılığı, kadınlardakilerden daha yüksektir.
- Baş ve boyun bölgesine *radyasyon* tedavisi öyküsü, tiroid maligniteleriniin görülme sıklığını artırır.
- Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot alan nodüller *(sıcak nodüller)* iyi diferansiye hücreleri yansıtırlar, malignden çok benign olma eğilimindedirler.

Bununla birlikte, buna benzer genel eğilimler ve istatistikler, belirli bir hastanın değerlendirilmesinde çok az önem taşır. Her ne kadar seyrek görülse de bir tümörün zamanında tanınması yaşam kurtarıcı olabilir. Son olarak, belli bir nodülün yapısı hakkında bilgiyi verecek olan; ince iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte cerrahi olarak çıkarılan tiroid parenkiminin histolojik olarak incelenmesidir.

Adenomlar

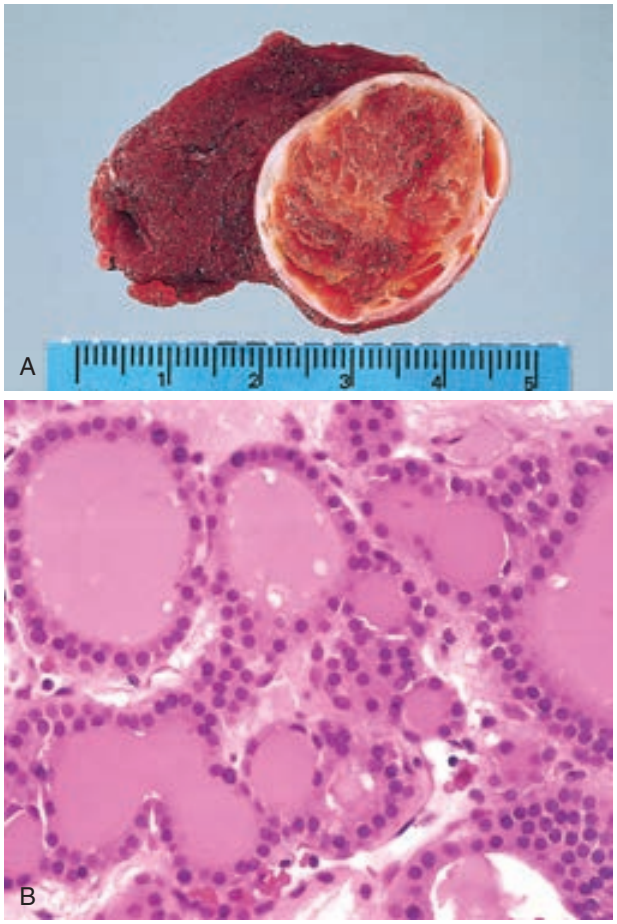
Tiroid adenomları folikül epitelinden köken alan benign neoplazilerdir. Foliküler adenom da genellikle soliterdir. Klinik ve morfolojik zeminde foliküler adenomu multinodüler guatrdaki dominant bir nodülden veya daha az görülen foliküler karsinomdan ayırt etmek zor olabilir. Adenomların büyük çoğunluğu non-fonksiyonel olmakla birlikte, az bir kısmı da tiroid hormonu üreterek *(toksik adenomlar)* klinik olarak belirgin tirotoksikoz tablosunu ortaya çıkarabilir. Genellikle foliküler adenomlar karsinomların öncülleri değildir; yine de ortak genetik değişikliklere sahip olmaları, en azından foliküler karsinomların bir grubunun daha önce var olan foliküler adenomdan geliştiği olasılığını desteklemektedir.

Patogenez

TSH reseptör sinyalizasyon yolağındaki sürücü (driver) mutasyonlar, toksik adenomların patogenezinde önemli bir rol oynar (bkz. Resim 20.6). İleti sisteminin bileşenlerinin ikisinden birinde (en sık TSH reseptörünün *(TSHR)* kendisini kodlayan gende veya Gs'nin *(GNAS)* α-alt biriminde) oluşan aktive edici (fonksiyon kazandıran) somatik mutasyonların etkisi, folliküler hücrelerin TSH uyarısından bağımsız tiroid hormonu salgılanmasına izin verir (tiroid otonomisi). Bu aşırı artışın sonucu semptomatik hipertiroidizmdir ve görüntüleme çalışmalarında "sıcak" tiroid nodülü şeklinde görülür. Genel olarak, TSH reseptör sinyalizasyon yolağındaki somatik mutasyonlar, toksik adenomların yarısından biraz fazlasında bulunur. Daha önce tanımlanan toksik multinodüler guatrlara neden olan otonom nodüllerin bir bölümünde de benzer mutasyonların görülmesi şaşırtıcı değildir. Bu nedenle hem toksik guatr hem de toksik adenomlardaki otonomi, foliküler hücrelerin trofik faktörlerden (yani TSH) bağımsız olarak tiroid hormonu salgılayabilmesinden kaynaklanır. Fonksiyonel olmayan adenomların küçük bir bölümü (%20'den azı) *RAS*'ta veya başka genlerde mutasyonlar içerir. Bu mutasyonlar foliküler karsinomlarda da görülen genetik değişiklerdir (ileride anlatılacaktır).

MORFOLOJİ

Tipik tiroid adenomu, komşu tiroid parenkimini basıya uğratan, küre şeklinde, **tek (soliter)** bir kitledir. Neoplastik hücreler, çevre tiroid parenkiminden, **belirgin sınırlı, bütünlüğü korunmuş bir kapsül** ile ayrılır (Resim 20.12A). Mikroskopik incelemede, ana hücreler sıklıkla kolloid içeren uniform görünümündeki foliküller biçiminde düzenlenmiştir (Resim 20.12B'ye bakınız). Nadiren, parlak eozinofilik granüllü sitoplazmaya sahiptir (oksifil veya Hürthle hücre değişikliği) (Resim 20.13). Diğer anatomik bölgelerdeki endokrin tümörler gibi benign foliküler adenomlar bile nadiren hücrelerde şekil ve boyut farklılıkları bulunan odaklar, atipi ve belirgin nükleolus (**endokrin atipi**) içerebilir. Bu özellikler tek başına malignite ölçütü oluşturmazlar. Foliküler adenomun temel özelliği, tümörü çevreleyen intakt ve belirgin bir kapsüle sahip olmasıdır. **Kapsül bütünlüğünün dikkatle incelenmesi foliküler adenomları, kapsül ve/veya damar invazyonu gösteren foliküler karsinomlardan ayırt etmede kritik önem taşır** (ileride anlatılmaktadır).



Resim 20.12 Tiroid bezinin foliküler adenomu. (A) Bu makroskopik piyeste, iyi sınırlı tek bir nodül görülmektedir. (B) Bu mikroskopik fotoğraf, normal tiroid parankimine benzeyen iyi diferansiye folikülleri göstermektedir.

Klinik Özellikler

Tiroid adenomlarının çoğu, sıklıkla olağan fizik incelemeler sırasında fark edilen tek taraflı ağrısız bir kitle şeklinde belirti verir. Daha büyük kitleler, çiğneme güçlüğü gibi lokal semptomlar verirler. Toksik adenomu olan kişiler, tirotoksikoz bulguları ile başvurabilir. Adenomların çoğunda radyoaktif iyot tutulumu, normal tiroid parenkiminden daha azdır. Bu nedenle sintigrafide adenomlar, genellikle komşu tiroid dokusuna göre *soğuk* nodüller şeklinde görünür. Buna karşın, toksik adenomlar sintigrafide *ılık* veya *sıcak* görünümdedir. *Soğuk* nodüllerin %10'una yakınının gerçekte malign olduğu kanıtlanır. Bunun tersine, *sıcak* nodüllerde malignite nadirdir. Kuşkulu adenomların ameliyat öncesi değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntemler, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Kapsül bütünlüğünün *tümüyle incelenmesi gerekli olduğu için adenomların kesin tanısı ancak rezeksiyon materyalinin dikkatli histolojik incelenmesinin ardından konulabilir.* Bu nedenle kuşkulu tiroid adenomları, malign tümör olasılığını dışlamak amacıyla cerrahi olarak çıkarılır. Tiroid adenomları mükemmel bir klinik seyir gösteriler, nüks etmezler ve metastaz yapmazlar.

Karsinomlar

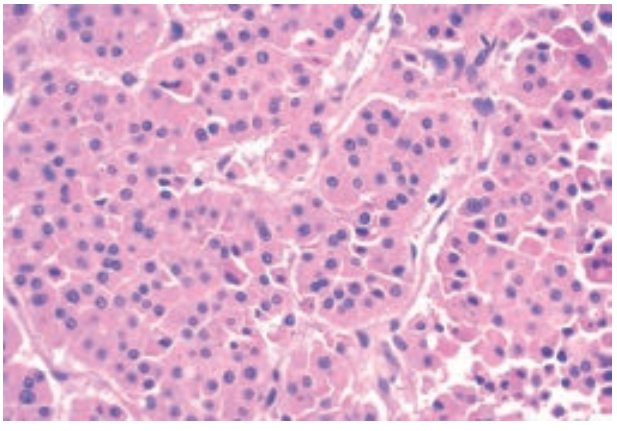
Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda, tiroid ultrasonu ve diğer görüntüleme çalışmalarının artan kullanımı nedeniyle; tiroid bezinin küçük, klinik olarak asemptomatik kanseröz nodüllerinin saptanması önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte, tiroid kanserinden ölümlerin bu dönemde nispeten sabit kalması, bu tür insidental saptanan tiroid karsinomlarının iyi seyrini (ve ayrıca klinik olarak önemsiz kanserlerin saptamanın değerinin sorgulanmasını) vurgulamaktadır. Erken ve orta yetişkin yaşlarda, tiroid karsinomu gelişen hastalarda kadın baskınlığı bilinmektedir. Buna karşılık, çocukluk ve geç yetişkin dönemde görülen olguların erkek-kadın dağılımı eşittir. Çoğu tiroid karsinomu (medüller karsinomlar hariç) tiroid folikül epitelinden köken alır ve bunlardan büyük çoğunluğu iyi diferansiye lezyonlardır. Tiroid karsinomunun ana alt tipleri ve göreceli sıklıkları aşağıdaki gibidir:

- *Papiller karsinom* (olguların %85'inden fazlasını oluşturur)
- *Foliküler karsinom* (olguların %5 ile %15'i)
- *Anaplastik (indiferansiye) karsinom* (olguların %5'inden azı)
- *Medüller karsinom* (Olguların %5'i)

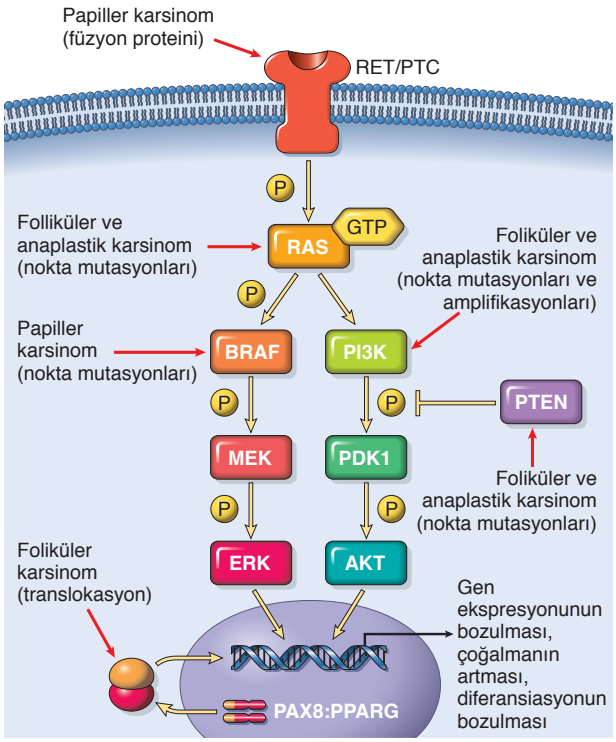
Her biri kendine özgü klinik ve biyolojik özelliklere sahip oldukları için, tiroid karsinomlarının her bir alt tipi ayrı ayrı tanımlanmaktadır. Buradan sonra tüm tiroid kanserlerinin moleküler patogenezine genel bir bakış yer almaktadır.

Patogenez

Tiroid kanserinin dört ana varyantının patogenezinde, farklı moleküler olaylar rol oynar. Follikül epiteli kökenli üç tiroid malignitesindeki genetik değişiklikler, büyüme faktörü reseptörlerinin devamındaki iki onkojenik yolak üzerinde toplanmaktadır: RAS-mitojen aktive protein (MAP) kinaz yolağı ve fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI-3K) /AKT yolağı (Resim 20.14). Normal hücrelerde bu yolaklar, büyüme faktörlerinin, reseptör tirozin kinazlara bağlanmasıyla, geçici olarak aktive edilir, bu da sinyal transdüksiyonuna neden olur.



Resim 20.13 Hürthle hücreli adenom. Büyük büyütmeden tümörün geniş eozinofilik sitoplazmalı, küçük, düzgün nukleuslu hücrelerden oluştuğu görülmektedir. *(Dr. Mary Sunday'ın izniyle, Brigham ve Kadın Hastanesi, Boston, Massachusetts.)*



Resim 20.14 Tiroid bezinde folikül hücresi kökenli malignitelerde genetik değişiklikler.

Tiroid karsinomlarında, birçok solid kanserde olduğu gibi (Bölüm 6), bu yolların bileşenlerindeki fonksiyon kazanımı ("gain of function") mutasyonları, büyüme faktörlerinin yokluğunda bile, yapısal aktivasyona yol açarak karsinogenezi arttırır.

- *Papiller tiroid karsinomları.* MAP kinaz yolağının aktivasyonu, papiller karsinomların büyük kısmının bir özelliğidir. İki temel mekanizmadan biri aracılığıyla oluşur: (1) RET veya NTRK1 (nörotropik tirozin kinaz reseptörü 1) genlerinin yeniden düzenlenmesi; (2) *BRAF* geninde aktive edici nokta mutasyonları sonucu, MAP kinaz yolağında bir ara uyarıcı bileşenin üretilmesidir (Resim 20.14'e bakınız). Papiller tiroid karsinomlarının üçte biri ile yarısı, bu neoplazide en sık sürücü (driver) mutasyon olan, *BRAF* geninde fonksiyon kazanımı mutasyonları içerir. *RET* ve *NTRK1* genlerinde kromozomal yeniden düzenlenmeler ve *BRAF* mutasyonları tiroid epitelinde fazladan etkilere yol açtığından, papiller tiroid kanserleri bu moleküler anomalilerden birini ya da diğerini (ancak ikisi birden değil) sergilerler.
- *Foliküler tiroid karsinomu.* **Foliküler tiroid karsinomlarında, sıklıkla, PI3K/AKT sinyal yolağının bileşenlerinde veya RAS geninde, sürücü (driver) mutasyonlar bulunur.** Hem PI3K'da fonksiyon kazanımı mutasyonu hem de PI3K'ün negatif düzenleyicisi olan PTEN'de fonksiyon kaybı mutasyonu görülür. RAS ve PI3K mutasyonları da benign foliküler adenomlarda ve anaplastik karsinomlarda ortak (devamına bakınız) bir histogenez olduğunu göstermektedir. Foliküler karsinomların üçte biri ile yarısı arasında, özel bir translokasyon (2;3) (q13;p25) tanımlanmaktadır. Bu translokasyon, tiroid gelişiminde önemli bir çift "homeobox" geni olan *PAX8* geninin parçaları ile peroksizom çoğaltıcı-aktive olmuş reseptör geni *(PPARG)* arasında gerçekleşir. *PPARG* gen ürünü, hücrelerin son aşamadaki diferansiasyonlarında etkili bir nükleer hormon reseptörüdür.
- *Anaplastik karsinomlar.* **Bu çok agresif tümörler de novo veya daha sık olarak iyi diferansiye bir papiller veya foliküler karsinomun progresyonu sonucu gelişir.** Anaplastik karsinomlarda, iyi diferansiye karsinomlarda da bulunan (*RAS* ve *PIK3CA* mutasyonları gibi) moleküler değişikliklerin yanı sıra anaplastik karsinom için spesifik ek mutasyonlar görülür. Bu özel mutasyonlardan en yaygın olanı, *TP53*'teki fonksiyon kaybı mutasyonları olup anaplastik karsinomların gelişiminde önemli bir rol oynadıklarına inanılmaktadır.
- *Medüller tiroid karsinomları.* Bu neoplaziler, daha önce tanımlanan alt tiplerin aksine, folikül epitelinden değil, parafoliküler C hücrelerinden gelişir. Ailesel medüller tiroid karsinomları, *multipl endokrin neoplazi tip 2*'de (MEN-2) görülür (daha sonraki sayfalara bakınız) ve RET tirozin kinaz reseptörünün yapısal aktivasyonuna yol açan germ-line *RET* proto-onkogen mutasyonları ile ilişkilidir. *RET* mutasyonları, ailesel olmayan (sporadik) medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık yarısında da görülür.

Çevresel etkenler. **Tiroid kanserine yatkınlık yaratan başlıca risk faktörü, özellikle yaşamın ilk iki dekadında iyonize radyasyon maruziyetidir.** 1986'daki Çernobil nükleer felaketinin ardından, iyonize radyasyona maruz kalan çocuklarda, papiller karsinom görülme sıklığında belirgin artış olmuştur. Beslenmede iyot eksikliği (ve bunun uzantısı olarak guatr gelişimi ile), foliküler karsinom sıklığı arasında bir bağlantı vardır.

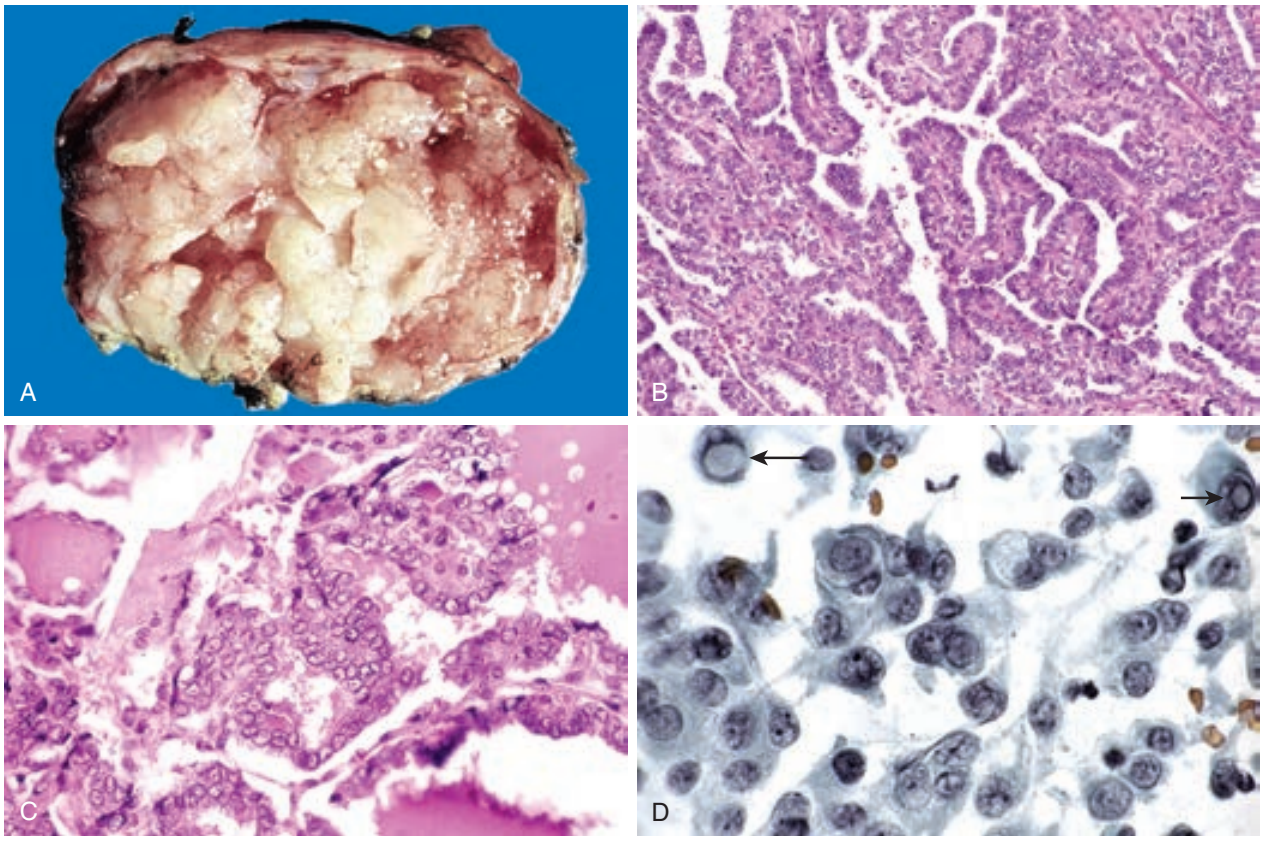
Papiller Karsinom

Daha önce belirtildiği gibi papiller karsinom, tiroid kanserlerinin en sık görülenidir. Bu tümörler her yaşta görülebilir ve daha önce iyonize radyasyona maruz kalmış olanlarda gelişen tiroid kanserlerinin çoğunluğunu oluşturur.

MORFOLOJİ

Papiller karsinomlar, tek veya çok odaklı lezyonlardır. Bazı tümörler iyi sınırlı, hatta kapsüllü olabilir; geri kalanlarının sınırı belirsiz olup komşu parenkimi infiltre ederler. Kesit yüzeyleri bazen makroskopik olarak fark edilebilen papiller odaklar içerebilir (Resim 20.15A). Papiller neoplazilerin karakteristik mikroskopik özellikleri şunlardır:

- Fibrovasküler gövdeli dallanan **papillalar**, tek veya birden fazla kübik epitel hücre tabakaları tarafından çevrilidir (bkz. Resim 20.15B). Çoğu olguda, papillaları döşeyen epitel, iyi diferansiye, üniform, düzenli kübik hücrelere sahiptir, ancak daha pleomorfik veya anaplastik morfolojiler bile görülebilir.



Resim 20.15 Tiroid papiller karsinomu. (A-C) Makroskopik olarak da fark edilebilen papiller yapılardan oluşan papiller karsinom. Bu örnekte tümör, belirgin papiller yapılar (B), bunları döşeyen bazen "yetim Annie'nin gözleri" diye adlandırılan, karakteristik boş görünümlü nukleuslu hücreler (C) içermektedir. (D) Papiller karsinomda ince iğne aspirasyonunda elde edilen hücreler. Aspire edilen hücrelerin bazılarında karakteristik intranükleer inklüzyonlar görülmektedir (oklar). *(Dr. S. Gokasalan'nın izniyle, Teksas Güneybatı Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü, Dallas, Teksas.)*

- İnce dağılmış kromotinli nükleuslar, berrak veya boş görünümü verir. **Buzlu cam** veya **"yetim Annie'nin gözü"** olarak tanımlanır (bkz. Resim 20.15B). Buna ek olarak, sitoplazmanın girintileri enine kesitlerde nukleus içinde inklüzyon (bu nedenle "psödoinklüzyon" olarak tanımlanır) veya çentik (groove) görünümü verir (Resim 20.15D'ye bakınız). Papiller yapı olmasa bile, **bu nükleer özelliklerin varlığı papiller karsinom tanısı için yeterlidir.**
- Lezyon içerisinde, özellikle de papiller yapıların gövdelerinde, **psammom cisimcikleri** olarak adlandırılan konsantrik kalsifiye yapılar bulunur. Bu yapılar foliküler ve medüller karsinomlarda neredeyse hiç bulunmaz.
- Lenfatik invazyon odakları genellikle mevcuttur. Ancak kan damarı invazyonu, özellikle de küçük lezyonlarda çok daha seyrek görülür. Olguların yarısına yakınında, komşu servikal lenf nodlarında metastaz vardır.
- Papiller tiroid karsinomun bir düzineden fazla türü vardır. Ancak en yaygın olanı papiller kanserlerin nükleer özelliklerini taşıyan hücrelerle döşeli foliküllerden oluşan **enkapsüle foliküler varyant**tır (ileride bahsedilecektir).

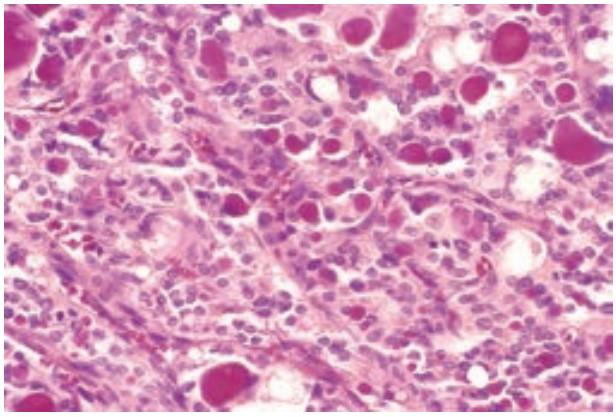
Klinik Özellikler

Papiller karsinomlar nonfonksiyonel tümörlerdir, bu nedenle çoğunlukla ya sadece tiroid içinde ya da servikal lenf düğümünde metastaz yapmış olarak, boyunda ağrısız bir kitle şeklinde ortaya çıkar. Preoperatif tanı, genellikle ince iğne aspirasyonunda daha önce tanımlanan karakteristik özelliklere dayanılarak konulabilir. Papiller tiroid kanserleri, yavaş seyirli (indolent) lezyonlar olup 10 yıllık sağ kalım oranı %95'in üzerindedir. İlginç olarak tek başına servikal lenf düğümü metastazının varlığı, bu lezyonların prognozuna belirgin etkisi olmaz. Hastaların küçük bir kısmında tanı konulduğu sırada, en sık akciğerde olmak üzere hematojen yayılım vardır. Papiller tiroid kanserinde, hastaların uzun dönem sağ kalımları yaş (40 yaşından büyük olanlarda prognoz daha kötü), tiroid dışı yayılım ve uzak metastaz varlığı (evre) gibi çeşitli etkenlere bağlıdır.

Son çalışmalar, invazyon kanıtı olmayan papiller karsinomun foliküler varyantlarının, esasen malign davranış potansiyeli olmadığını göstermiştir. Bu tanımlamayla, Dünya Sağlık Örgütü'nden gelen öneriler, bu tümörlerden karsinom adının çıkarılması gerektiği yönündedir, bundan sonra gereksiz tedaviyi önlemek için benign neoplaziler olarak sınıflandırılacaklardır.

Foliküler Karsinom

Foliküler karsinomlar, primer tiroid kanserlerinin %5-15'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır (3:1 oranında görülür) ve papiller kanserlere göre daha geç yaşta ortaya çıkar. Görülme sıklığı 40 ile 60 yaş arasında zirve yapar. Foliküler karsinom, beslenmede iyot eksikliği olan bölgelerde daha sıktır (tiroid



Resim 20.16 Tiroidin foliküler karsinomu. Glandüler boşlukların bir kısmında kolloide rastlanmaktadır.

kanserlerinin %25-40'ı). Diğer taraftan, dünyanın iyot alımının yeterli olduğu bölgelerinde görülme sıklığı azalmakta veya sabit kalmaktadır.

MORFOLOJİ

Mikroskopik incelemede foliküler karsinomların çoğu, normal tiroide oldukça benzer küçük foliküller oluşturan, büyük ölçüde tek tip hücrelerden meydana gelir (Resim 20.16); diğer olgularda foliküler diferansiasyon daha azdır. Foliküler karsinomlarda da, foliküler adenomlardaki gibi Hürthle hücreli varyantlar görülebilir. Foliküler karsinomlar yaygın invaziv olup, tiroid parankimine ve tiroide komşu dokulara infiltrasyon gösterebilir veya minimal invaziv olabilir. Minimal invaziv karsinomlar, keskin sınırlı tümörler olup makroskopik incelemede foliküler adenomlardan ayırt edilmeleri olanaksız olabilir. **Bu ayırımı yapmak için kapsül ve/veya damar invazyonunu dışlamak amacıyla tümör kapsülünün komşu tiroid dokusu ile birlikte histolojik inceleme için yaygın olarak örneklenmesi gereklidir** (Resim 20.17). Daha önce belirtildiği gibi, nukleus özellikleri papiller karsinom için tipik olan invaziv foliküler lezyonlar, papiller kanserlerin foliküler varyantı olarak kabul edilmelidir.

Klinik Özellikler

Foliküler karsinomlar, en sık *tek soğuk nodül şeklinde ortaya çıkar.* Nadiren hiperfonksiyon gösterebilirler. Bu neoplaziler kan damarları yoluyla *(hematojen yayılım)* akciğerler, kemikler ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedir. Papiller karsinomların aksine, bölgesel lenf düğümü metastazları nadirdir. Yaygın invaziv kanseri olan hastaların yarısında, hastalık 10 yıl içinde ölümle sonuçlanır. Aynı sürede minimal invaziv foliküler karsinomların %10'undan azı kaybedilir. Foliküler karsinomlar cerrahi olarak çıkarılarak tedavi edilir. İyi diferansiye metastazlar, radyoaktif iyot tutabileceğinden, bu lezyonların saptanması ve ortadan kaldırılması amacıyla radyoaktif iyot kullanılır.

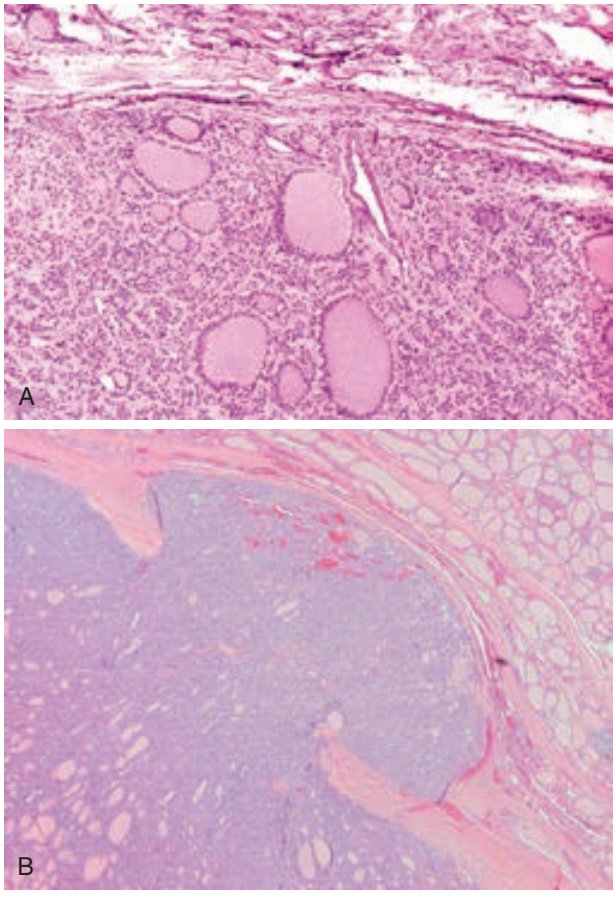
Anaplastik Karsinom

Anaplastik karsinomlar tiroid folikül epitelinin diferansiyasyon göstermeyen tümörleridir. Tiroid tümörlerinin %5'inden azını oluşturur. Agresif olup mortalite oranı %100'e yakındır. Anaplastik karsinom hastaları, diğer tiroid kanseri hastalarına göre daha ileri yaşta olup, yaş ortalaması 65'tir. Anaplastik tiroid karsinomu hastaların yaklaşık dörtte birinin geçmişinde iyi diferansiye tiroid karsinomu öyküsü vardır. Diğer dörtte birinin ise rezeksiyon materyalinde iyi diferansiye tümör alanları bulunur.

MORFOLOJİ

Anaplastik karsinomlar tiroid kapsülü dışına ve komşu boyun yapılarına doğru hızla büyüyen kocaman kitleler halinde karşımıza çıkar. Mikroskopik incelemede, bu neoplaziler, büyük, pleomorfik veya iğsi şekilli, bazı olgularda ise bu iki hücre tipinin her ikisinin birlikte görüldüğü, ileri derecede anaplastik hücrelerden oluşur.

Bazı tümörlerde papiller veya foliküler diferansiasyon odaklarının varlığı, iyi diferansiye bir karsinom kökeni olduğunu düşündürür.



Resim 20.17 Foliküler karsinomda kapsül invazyonu. Foliküler adenomları, foliküler karsinomlardan ayırt etmede kapsül bütünlüğünün değerlendirilmesi çok önemlidir. (A) Adenomlarda genellikle ince ancak bazen çok belirgin bir kapsül neoplastik folikülleri çevreler. Kapsül invazyonu yoktur. Kapsülün hemen dışında genellikle sıkışmış normal tiroid parenkimi yer alır (*üstte*). (B) Bunun tersine foliküler karsinomlar kapsül invazyonu gösterir. Kapsül invazyonu bu olgudaki gibi minimal veya boyun bölgesindeki komşu dokulara yayılacak kadar yaygın olabilir.

Klinik Özellikler

Anaplastik karsinomlar tedaviye rağmen hızla büyürler. Uzak metastazlar yaygın olmakla birlikte ölüm, olguların çoğunda bir yıldan kısa bir sürede tümörün bölgesel agresif büyümesi sonucu boyundaki yaşamsal yapıları sıkıştırmasıyla gerçekleşir.

Medüller Karsinom

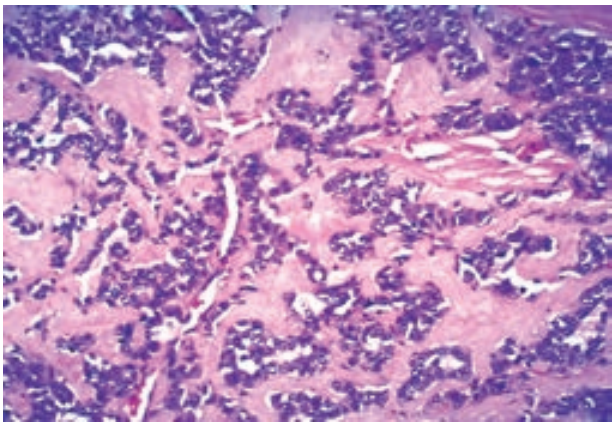
Tiroidin medüller karsinomları parafoliküler hücreler veya C hücrelerinden gelişen *nöroendokrin tümörler*dir. Medüller karsinom hücreleri, normal C hücreleri gibi kalsitonin salgılarlar. Kalsitonin düzeyinin ölçülmesi, tanıda ve hastaların ameliyat sonrası takibinde önemli rol oynar. Kimi vakalarda tümör hücreleri somatostatin, serotonin ve vazoaktif intestinal peptid gibi başka polipeptid hormonlar da salgılarlar. Medüller karsinomlar, olguların %70'inde *sporadik olarak* ortaya çıkar. Geri kalan %30'u ise *ailesel* olgulardır. Bunlar, ileride anlatılacağı gibi, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu 2A veya 2B veya MEN sendromlarıyla ilişkili olmayan ailesel medüller tiroid karsinomları olarak meydana gelirler. Hem ailesel hem de sporadik medüller karsinomlarda aktive edici RET mutasyonlarının görülmesi dikkate değer bir özelliktir. MEN sendromu ile ilişkili olmayan ailesel olgular gibi sporadik medüller karsinomlar da en sık beşinci ve altıncı dekadlarda olmak üzere, erişkinlerde görülür. Bunun tersine, MEN-2A veya MEN-2B'de görülen olgular, çocuklar dahil olmak üzere daha genç hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir.

MORFOLOJİ

Medüller karsinom, tek bir nodül ya da tiroidin her iki lobunu tutan multipl lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. **Multisentrisite** (çok odaklılık) ailesel olgularda özellikle sıktır. Daha büyük boyutlu lezyonlar nekroz ve kanama alanları içerir ve tiroid kapsülü dışına yayılabilir. Mikroskopik incelemede medüller karsinomlar, yuvalar, trabeküller ve hatta foliküler yapılar oluşturan, poligonal ve iğsi şekilli hücrelerden oluşur. Birçok olguda komşu stromada değişikliğe uğramış kalsitonin moleküllerinden kaynaklanan **amiloid birikimi** vardır (Resim 20.18) ve bu ayırt edici bir özelliktir. Kalsitonin, hem tümör hücrelerinin sitoplazmasında hem de stromadaki amiloid içerisinde immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir. Ailesel medüller kanserlere özgün bulgulardan biri de çevre tiroid parenkiminde **multisentrik C hücre hiperplazisi** varlığıdır. Bu özellik, sporadik lezyonlarda genellikle görülmez. C hücre hiperplazisi odaklarının, medüller karsinomların geliştiği öncü lezyonlar olduğuna inanılmaktadır.

Klinik Özellikler

Sporadik olgularda medüller karsinom, en çok boyunda kitle olarak belirti verir. Bazen yutma güçlüğü veya ses kısıklığı gibi bölgesel etkiler buna eşlik edebilir. Bazı durumlarda da ilk belirtiler, bir peptid hormon salgılanmasına bağlıdır (örn. vazoaktif intestinal peptidin salgılanmasına bağlı ishal). Hastanın akrabalarında kalsitonin düzeylerinin veya *RET* mutasyonlarının taranması, ailesel olgularda tümörün erken tanı almasına yardımcı olur. Bu bölümün sonunda anlatılacağı gibi, MEN-2 ailelerinde, *RET* mutasyonları taşıyan bireylerin tümüne, medüller karsinom gelişiminin önlenmesi içim profilaktik tiroidektomi önerilmektedir. Asemptomatik taşıyıcıların cerrahi olarak çıkarılmış tiroidlerinde, sıklıkla tek histolojik bulgu C hücre hiperplazisi varlığı veya küçük (1 cm'den küçük) *mikromedüller* karsinomlar olabilir.



Resim 20.18 Tiroidin medüller karsinomu. Bu tümörler tipik olarak, burada homojen hücre dışı materyal olarak görülen, amiloid içerirler. Amiloid, neoplastik hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin moleküllerinden kaynaklanır.

ÖZET

TİROİD NEOPLAZİLERİ

- Tiroid neoplazilerinin çoğu tiroidde *soliter (tek) nodül* olarak belirti verir. Ancak tiroid nodüllerinin yalnızca %1'i neoplastiktir.
- Papiller karsinomlar en sık görülen malignite iken, *foliküler adenomlar* en sık görülen benign neoplazilerdir.
- *Tiroid karsinogenizinde* çok sayıda genetik yolak yer alır. Genetik bozuklukların bazıları tiroid kanserlerine özgüdür. Foliküler karsinomdaki *PAX8/PPARG* füzyonu, papiller kanserlerdeki *RET* kromozom yeniden düzenlenmesi, medüller karsinomdaki *RET* mutasyonu bunlar arasında yer alır.
- *Foliküler adenomlar* ve *foliküler karsinomlar*ın her ikisi de iyi diferansiye folikül epitelinden oluşur. Karsinomlar, kapsül ve/veya damar invazyonunun bulunup bulunmaması ile ayırt edilir.
- *Papiller karsinomlar,* papiller yapılar olmasa bile nukleus özellikleri (buzlu cam görünümü, yalancı inklüzyonlar) temel alınarak tanınır. Bu neoplaziler, lenfatikler aracılığıyla yayılır, ancak prognozları mükemmeldir.
- *Anaplastik karsinomların* daha diferansiye neoplazilerin progresyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Çok agresif, tümü öldürücü kanserlerdir.
- *Medüller kanserler* parafoliküller C hücrelerinden gelişen, epitelyal olmayan neoplazilerdir. Sporadik (%70) veya ailesel (%30) olarak bulunabilir. Multisentrik olmaları ve C hücre hiperplazisi varlığı ailesel olguların özelliğidir. Amiloid birikimi özgün bir histolojik bulgudur.

Paratiroid Bezleri

Paratiroid bezleri, aynı zamanda timusun da kaynaklandığı, gelişmekte olan faringeal keselerden oluşur. Normalde her tiroid lobunun üst ve alt kutbunda, bezlerin önünde ve yakın komşuluğunda yerleşmişlerdir, ancak faringeal keselerin embriyolojik gelişimindeki iniş yolu üzerindeki, karotis kılıfı, timus veya ön mediastende herhangi bir yerde bulunabilir. Bezin büyük kısmı, *paratiroid hormonu (PTH)* içeren salgı granüllerine sahip *esas hücrelerden oluşur. Oksifil hücreler* normal paratiroid bezinde tek tek veya küçük kümeler halinde bulunur. Esas hücrelerden biraz daha büyüktürler. Asidofilik sitoplazmaları mitokondrilerle tıka basa doludur.

Paratiroid bezleri kalsiyum hemostazında anahtar rol oynar. Paratiroid bezlerinin aktivitesi, hipotalamus ve hipofizden salgılanan trofik hormonlardan çok, kandaki serbest (iyonize) kalsiyum düzeyi tarafından kontrol edilir. Normalde serbest kalsiyum düzeyinde azalma, PTH üretimini ve salgılanmasını uyarıp hedef dokular olan böbrek ve kemiklerde aşağıdaki etkileri gösterir:

- Kalsiyumun böbrek tubuluslarından geri emiliminde artış
- İdrardan fosfat atılımını arttırarak serum fosfat düzeylerini azaltma (çünkü fosfat, iyonize kalsiyuma bağlanır)
- D vitamininin böbreklerde aktif dihidroksi biçimine dönüşümünde artış, buna bağlı olarak gastrointestinal kanaldan kalsiyum geri emiliminde artış
- Osteoklastik öncü hücrelerin olgun osteoklastlara diferansiasyonunun teşvik edilmesiyle, indirekt dolaylı etki sonucu osteoklastik aktivite artışı (yani kemik rezorbsiyonu ile iyonize kalsiyum salınması)

Bu etkinliklerin net sonucu, serbest kalsiyum düzeyinin artması, artan kalsiyumun da daha fazla PTH salgılanmasını inhibe etmesidir. Paratiroidlerle ilgili bozukluklar hem hiperfonksiyon hem de hipofonksiyon biçiminde olabilir. *Paratiroid bezi tümörleri, tiroid tümörlerinden farklı olarak kitle etkisi yapmalarından çok, aşırı PTH salgılanması nedeniyle dikkati çekerler.*

HİPERPARATİROİDİ

Hiperparatiroidi başlıca iki şekilde ortaya çıkar: *Primer* veya *sekonder*. Daha seyrek olarak *tersiyer* hiperparatiroidi de görülür. Primer hiperparatiroidi, otonom ve spontan fazla PTH üretimi anlamına gelir. Diğerleri ise kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde meydana gelen ikincil olaylardır.

Primer hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, sık görülen bir endokrin bozukluktur ve hiperkalseminin önemli bir nedenidir. Geçen yüzyılın ikinci yarısında olguların saptanmasında çarpıcı bir artış görülmüştür. Bu artış, esas olarak, hastayı hastaneye getiren çeşitli klinik durumlarda rutin serum kalsiyum ölçümü sonucunda meydana gelmiştir. Hiperfonksiyonun altında yatan çeşitli paratiroidi lezyonlarının görülme sıklığı şöyledir;

- Adenom - %85 ila %95
- Primer hiperplazi (diffüz veya nodüler) - %5 ila %10
- Paratiroid karsinomu - %1'den az

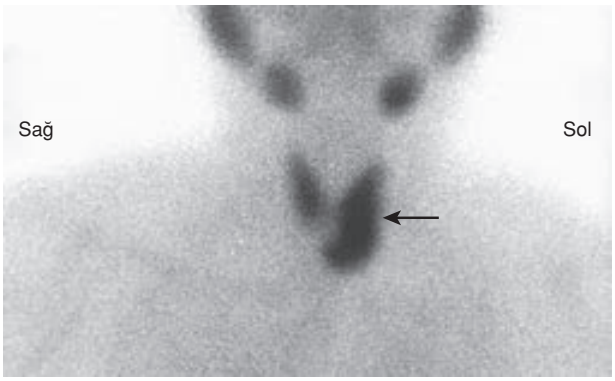
Patogenez

İki gendeki anormallik, yaygın olarak paratiroid tümörleriyle birlikte görülür:

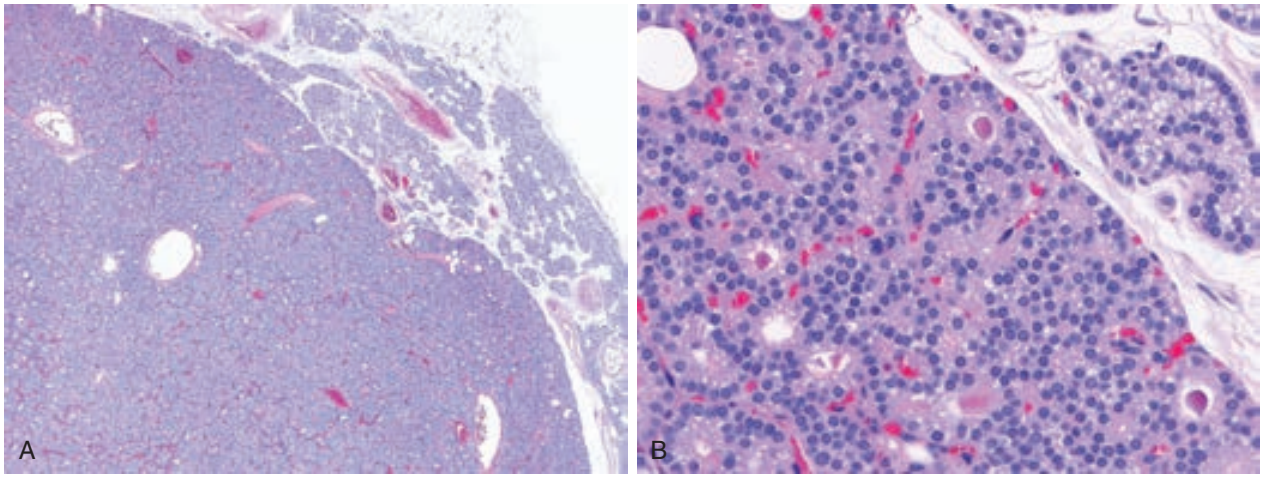
- *Siklin D1 geninde yeniden düzenleme.* Siklin D1, hücre döngüsünün pozitif düzenleyicilerindendir. Onbirinci kromozomdaki bir inversiyon, normalde 11q üzerinde yer alan *siklin D1* geninin yer değiştirip 11p üzerindeki *PTH* genini düzenleyen genomik elementlerin yanına gelmesiyle sonuçlanır. Bu elementler, PTH üreten hücrelerdeki siklin D1 proteinin anormal ekspresyonuna ve hücre çoğalmasında artışa yol açar. Adenomların %10 ile %20'sinde bu edinsel genetik kusur vardır. Paratiroid adenomlarının yaklaşık %40'ında, aşırı siklin D1 ekspresyonu görülmesi, disregülasyona yol açan ek mekanizmaların varlığını göstermektedir.
- *MEN1 mutasyonları:* MEN1 sendromu ile ilişkili olmayan paratiroid tümörlerinin yaklaşık %20 ile %30'unda her iki *MEN1* geninde mutasyonlar vardır (ilerideki sayfalara bakınız). Sporadik tümörlerdeki *MEN1* mutasyonlarının spektrumu, ailesel paratiroid adenomlarında görünenler ile neredeyse aynıdır.

MORFOLOJİ

Primer hiperparatiroidide görülen morfolojik değişiklikler, paratiroid bezlerindekilerin yanı sıra yükselmiş kalsiyum düzeyinden etkilenen diğer organlardakileri de kapsamaktadır. Olguların %75-%80'inde paratiroid bezlerinin birinde, hemen daima tek nodül biçiminde paratiroid **adenomu** bulunur. Tipik bir paratiroid adenomu iyi sınırlı, yumuşak, esmer renkte,



Resim 20.19 Teknesyum 99 radyonüklid taraması sol alt paratiroid bezine karşılık gelen bölgede artmış bir tutulum göstermektedir (ok). Bunun bir paratiroid adenomu olduğu kanıtlandı. Ameliyat öncesi sintigrafi paratiroid adenomlarının lokalizasyonu ve bir glanddan daha fazlasında tutulumun görüldüğü paratiroid hiperplazilerinden ayrımında yararlıdır.



Resim 20.20 Esas hücreli paratiroid adenomları. (A) Küçük büyütmede tek bir adenom sağ üstteki normosellüler glanddan belirgin şekilde ayırt edilmektedir. (B) Büyük büyütmedeki ayrıntılar, nukleus boyutlarında minimal bir değişkenlik olduğunu ve yer yer folikül oluşumu varlığını göstermektedir. *(Dr. Nicole Cipriani'nın izniyle, Chicago Üniversitesi, Patoloji Bölümü, Chicago, Illinois.)*

ince kapsülle çevrili bir nodüldür. Doğası gereği, **paratiroid adenomları hemen daima tek bir gland içinde sınırlıdır** (Resim 20.19). Diğer paratiroid bezleri genellikle normal büyüklükte veya artmış serum kalsiyumunun "feedback" inhibisyonu nedeniyle biraz büzüşmüştür. Paratiroid adenomlarının çoğunun ağırlığı 0,5 ile 5,0 gr arasında değişir. Mikroskopik incelemede paratiroid adenomları büyük ölçüde esas hücrelerden oluşur (Resim 20.20). Neoplastik olmayan paratiroid dokusu, genellikle fibröz bir kapsülle ayrılmış ve adenomun kenarında sıkışmış bir şekilde görülür. Adenomdaki esas hücreler, normal esas hücrelere göre daha büyüktür ve daha büyük nükleer boyut değişkenliği gösterir. Adenomlarda acayip şekilli ve pleomorfik nukleuslar sık görülür ("**endokrin atipi**" olarak adlandırılır). Bu durum malignite ölçütü olarak değerlendirilmemelidir. Mitoz nadirdir. Normal paratiroid parenkiminin aksine, adenomlarda yağ dokusu göze çarpmaz.

Paratiroid hiperplazisi tipik olarak birden çok bezde ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazı olgularda, yalnızca bir veya iki bezde gözle görülür bir büyümenin varlığı, adenom ile hiperplazi arasında ayrım yapmayı güçleştirir. Mikroskopik olarak en yaygın görülen gelişme tarzı, bezleri diffüz veya nodüler olarak tutan esas hücre hiperplazisidir. Daha seyrek olarak, glikojen birikiminin sonucunda bezlerin geniş berrak sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu "su gibi berrak hücre hiperplazisi" görülür. Adenomlarda olduğu gibi, hiperplazi odakları içinde de stromal yağ belirgin değildir.

Paratiroid karsinomları, adenomlardan ayırt edilmesi zor, iyi sınırlı lezyonlar veya aşikâr invaziv neoplazi biçiminde görülebilir. Paratiroid bezlerinden birini büyütür ve gri-beyaz renkli, bazen ağırlığı 10 gramı geçen düzensiz kitlelerden oluşur. Hücreler tek tiptir ve normal paratiroid hücrelerine benzer. Nodüler veya trabeküler bir patern gösterirler. Tümör kitlesi, genellikle, kalın fibröz bir kapsülle çevrelenmiştir. **Karsinom tanısının sitolojik ayrıntılar temel alınarak konulmasının güvenilir olamayacağı** konusunda görüş birliği vardır. **Kesin tanı kriterleri çevre dokulara invazyon ve metastazdır**. Olguların üçte birinde lokal nüks gelişir, diğer üçte birinde ise daha uzak yayılım meydana gelir.

Diğer organlardaki morfolojik değişiklikler:

- **İskelet değişiklikleri**, osteoklastik aktivite artışını içerir, özellikle uzun tubuler kemiklerin metafizinde kemik matriksin erozyonu ve kalsiyum tuzlarının harekete geçmesiyle sonuçlanır. Kemik rezorbsiyonuna, osteoblastik aktivite artışı ve yeni kemik trabeküllerinin oluşumu eşlik eder. Daha ağır olgularda korteks gözle görülür şekilde incelmiş olup, kemik iliğinde, kanama odaklarının ve kistlerin eşlik ettiği fibröz doku artışı görülür (**osteitis fibroza sistika**) (Bölüm 21). Osteoklast kümeleri, reaktif dev hücreler ve kanama kırıntıları, bazen neoplaziler ile karışan kitleler oluşturabilir (**hiperparatiroidizmin kahverengi tümörü**)
- **Renal değişiklikler.** PTH'nın yol açtığı hiperkalsemi, böbrek insterstisyumu ve tubuluslarda kalsifikasyona (**nefrokalsinozis**) yol açtığı gibi idrar yollarında taş oluşumunu (**nefrolitiyazis**) kolaylaştırır.
- Hiperkasemiye ikincil olarak gelişen **metastatik kalsifikasyon**, mide, akciğerler, myokard ve kan damarları gibi diğer bölgelerde de görülebilir.

Klinik Özellikler

Primer hiperparatiroidi genellikle bir erişkin hastalığıdır ve kadınlarda erkeklerden daha yaygındır (kadın-erkek oranı yaklaşık 4:1). Primer hiperparatiroidizmin *en sık belirtisi serum iyonize kalsiyum düzeyinin yükselmesidir.* Aslında primer hiperparatiroidi, *klinik belirti vermeyen hiperkalseminin* en sık nedenidir. Başka durumlar da hiperkalsemiye neden olabilir (Tablo 20.4). Klinik olarak belirgin hiperkalseminin en yaygın nedeni, PTH-benzeri polipeptidlerin salgılanması ve osteolitik kemik metastazları gibi çeşitli mekanizmalar yo-

Tablo 20.4 Hiperkalsemi Nedenleri

Artmış PTH	Azalmış PTH
Hiperparatiroidi	Malignliteye bağlı hiperkalsemi
Primer (adenom > hiperplazi)*	Osteolitik metastazlar
Sekonder†	PTH-rP-aracılı
Tersiyer†	D vitamini zehirlenmesi
Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi	Hareketsizlik
	İlaçlar (tiazid grubu diüretikler)
	Granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz)

PTH, Paratiroid hormone; *PTH-rP*, PTH ile ilişkili protein.
*Primer hiperparatiroidizm genel olarak hiperkalseminin en sık nedenidir.
†Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm ilerleyici böbrek yetmezliğiile en fazla ilişkilidir.

luyla, erişkinlerde hiperkalsemiye neden olabilen kanserdir (Bölüm 6). Malign tümörlerle birlikte görülen hiperkalsemi hastalarının prognozu kötüdür. Çünkü bu durum daha çok ileri evre kanserlerde görülür. Paratiroid hiperfonksiyonuna bağlı hiperkalsemi hastalarında, serum PTH yükselmiştir. Bunun aksine, karsinomlar da dahil olmak üzere paratiroid ile ilişkisiz hastalıklar nedeniyle oluşan hiperkalsemide, PTH düzeyleri fark edilemeyecek kadar düşüktür. PTH fazlalığına atfedilebilecek diğer laboratuvar değişiklikleri, hem kalsiyumun hem de fosfatın idrar yolu ile fazla atılması ve hipofosfatemidir.

Primer hiperparatiroidide, geleneksel olarak "*kemik ağrıları, böbrek taşları, karın ağrıları ve ruhsal yakınmalar*"ı içeren bir semptomlar grubu vardır. Osteoporoz ya da osteitis fibroza sistika nedeniyle gelişen kemik kırıklarından kaynaklanan kemik ağrıları, böbrek taşlarından kaynaklanan ağrılar ve beraberinde obstrüktif üropati, eskiden primer hiperparatiroidinin en belirgin bulgusu idi. Günümüzde, başka nedenlerle kan tetkiki yapılan hastalarda, serum kalsiyum düzeyine rutin olarak bakıldığında, klinik belirti vermeyen hiperparatiroidi erkenden saptanabilmektedir. Bu nedenle, özellikle kemik ve böbrek hastalıklarına bağlı klasik klinik belirtiler çok daha az görülmektedir. Bazı olgularda rastlanan diğer klinik belirti ve semptomlar şunlardır:

- Kabızlık, bulantı, peptik ülser, pankreatit ve safra taşları gibi *gastrointestinal rahatsızlıklar*
- Depresyon, uyuşukluk ve nöbetler gibi *santral sinir sistemi değişiklikleri*
- Güçsüzlük, hipotoni gibi *nöromusküler bozukluklar*
- *Poliüri* ve sekonder polidipsi

Bu bulguların bazıları, örneğin poliüri ve kas güçsüzlüğü, açıkça hiperkalsemiye bağlanabilecekken, hastalıkta görülebilen diğer birçok değişikliğin patogenezi çok az anlaşılabilmiştir.

Sekonder Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidi, çoğunlukla böbrek yetmezliğinin bir sonucu olarak, serum kalsiyum seviyelerinin sürekli düşüklüğünden kaynaklanır ve eksikliği gidermek amacıyla paratiroidlerin daha fazla çalışmasına yol açar. Kronik böbrek yetmezliğinin hangi mekanizmalarla sekonder hiperparatiroidine yol açtığı karmaşık bir konudur ve tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik böbrek yetmezliği, fosfat atılımında artış ve bunun sonucuna gelişen hiperfosfatemi ile birlikte görülür. Artmış serum fosfat düzeyleri doğrudan kalsiyum düzeylerini baskılar ve paratiroid bezlerinin aktivitesini uyarır. Buna ek olarak, D vitamininin aktif formunun sentezi için gerekli olan renal α1-hidroksilaz aktivitesinin kaybı, kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltır (Bölüm 8). Bu değişiklikler paratiroid bezlerinin aktivitesini uyaran kronik hipokalsemiye neden olur.

MORFOLOJİ

Sekonder hiperparatiroidide paratiroid bezleri hiperplastiktir. Brimer hiperparatiroidide olduğu gibi, bezlerin büyüme derecesi, simetrik olmayabilir. Mikroskopik incelemede, hiperplastik glandlarda, diffüz veya multinodüler dağılım gösteren esas hücreler ya da daha geniş berrak sitoplazmalı hücreler (**su gibi berrak hücreler**) artmıştır. Yağ hücreleri sayıca azalmıştır. Primer hiperparatiroididekilere benzeyen kemik değişiklikleri de bulunabilir. Birçok dokuda **metastatik kalsifikasyon** görülebilir.

Klinik Özellikler

Sekonder hiperparatiroidinin klinik belirtileri, genellikle kronik böbrek yetmezliğiyle ilişkili olanlar yanında ikinci planda kalır. Kemik hastalıkları *(renal osteodistrofi)* ve PTH fazlalığına bağlı diğer değişiklikler genel olarak primer hiperparatiroidindekinden daha hafif seyreder. Serum kalsiyum düzeyi normale yakındır, çünkü kalsiyum eksikliğini gidermek amacıyla meydana gelen PTH düzeyindeki artış serum kalsiyumunu dengeler. Kan damarlarlarındaki metastatik kalsifikasyonlar (hiperfosfatemiye sekonder gelişen), nadiren deride veya diğer organlarda iskemik hasarla sonuçlanabilir-bu duruma bazen *kalsifilaksi* denilmektedir. Hastaların az bir kısmında paratiroid aktivitesi, otonom ve aşırı hale gelerek hiperkalsemiye neden olur-bu olay bazen *tersiyer hiperparatiroidi* olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda hiperparatiroidiyi denetim altına alabilmek için paratiroidektomi gerekebilir.

ÖZET

HİPERPARATİROİDİ

- Primer hiperparatiroidi, asemptomatik hiperkalseminin en sık nedenidir.
- Olguların çoğunda primer hiperparatiroidiye neden olan, sporadik paratiroid adenomudur. Daha seyrek olarak altta yatan paratiroid hiperplazisidir.
- Paratiroid adenomları bezlerden birinde görülür, hiperplazi ise tipik olarak multipl bezlerde ortaya çıkar.
- Hiperparatiroidinin iskelet belirtileri, kemik rezorbsiyonu, *osteoitis fibroza sistika* ve *kahverengi (brown) tümörlerdir.* Böbrek değişiklikleri arasında nefrolitiyazis (böbrek taşları) ve nefrokalsinozis yer alır.
- Hiperparatiroidinin klinik belirtileri, ağrılı kemikler, böbrek taşları, karın ağrısı ve psişik şikayetler olarak özetlenebilir.
- Sekonder hiperparatiroidi en sık böbrek yetmezliği nedeniyle gelişir ve paratiroid bezleri hiperplaziye uğramıştır.
- Malign tümörler, semptom veren hiperkalseminin en önemli nedenidir. Kemikte yıkıma neden olan metastazlar veya paratiroid dışındaki tümörlerden PTH ilişkili proteinlerin salınması sonucu gelişir.

HİPOPARATİROİDİ

Hipoparatiroidi, hiperparatiroidiye göre çok daha az görülür. Hipoparatiroidizmin ana nedenleri şunlardır:

- *Cerrahi ablasyon:* En yaygın neden, tiroidektomi veya diğer cerrahi boyun diseksiyonları sırasında paratiroidlerin yanlışlıkla çıkarılmasıdır.

- *Konjenital yokluğu:* Bu, kromozom 22q11.2'deki delesyonlara sekonder olarak timik aplazi (Di George sendromu) ve kardiak defektlerle birlikte ortaya çıkar (Bölüm 7).
- *Otoimmün hipoparatiroidizm:* Bu, multipl endokrin organa (paratiroid, tiroid, adrenal ve pankreas) karşı gelişen otoantikorlardan kaynaklanan kalıtsal bir poliglandüler yetmezlik sendromudur. Bu duruma, daha sonra otoimmün adrenalitler bölümünde daha ayrıntılı anlatılacak olan *otoimmün regülatör (AIRE) gen* mutasyonları neden olur.

Hipoparatiroidizmin ana klinik belirtileri hipokalsemiye sekonder gelişir. Akut vakalarda (cerrahi olarak çıkarılmasından sonra ortaya çıkabileceği gibi) *artmış nöromüsküler irritabilite* (karıncalanma, kas spazmları, yüzde kasılmalar ve kalıcı karpopedal spazm veya tetani), *kardiak aritmiler* ve nadiren *kafa içi basınç artışı* ve *nöbetler* görülür. Kronik hipoparatiroidizmin belirtileri arasında kataraklt, serebral bazal gangliyonun kalsifikasyonu ve dental anormalikler yer alır.

Endokrin Pankreas

Endokrin pankreas, beta, alfa, delta ve PP (pankreatik polipeptid) hücreleri olmak üzere dört ana hücre tipi içeren Langerhans adacıklarından meydana gelir. *Beta hücresi*, diyabet konusunda ayrıntılı bahsedileceği gibi, dokularda glukoz kullanımını düzenleyen ve kan glukoz seviyelerini azaltan *insülin üretir*; *alfa hücresi*, karaciğerdeki glikojenolitik aktivitesi ile glukoz seviyelerini yükselten *glukagon salgılar*; *delta hücreleri*, hem insülin hem de glukagon salınımını baskılayan *somatostatin salgılar* ve *PP hücreleri*, mide ve bağırsak enzimlerinin salgılanmasının uyarılması ve bağırsak hareketliliğinin inhibisyonu gibi çeşitli gastrointestinal etkilere yol açan *pankreatik polipeptidi salgılar*. Endokrin pankreasın en önemli hastalığı, insülinin üretiminde veya etkinliğinde yetersizlik nedeniyle gelişen diabetes mellitustur.

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Diyabette (yaygın olarak kullanılan terim, "mellitus" genellikle kullanılmaz) hiperglisemi, insülin sekresyonundaki, insülin etkinliğindeki veya en yaygın olarak her ikisindeki kusurlardan kaynaklanır. Kronik hiperglisemi ve diyabete eşlik eden metabolik anormalikler, başta böbrekler, gözler, sinirler ve kan damarları olmak üzere multipl organ sistemlerindeki sekonder hasarlar ile ilişkilidir. **Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet, son dönem böbrek hastalığının, yetişkinlikte başlayan körlüğün ve arterlerin aterosklerozundan kaynaklanan, travmatik olmayan alt ekstremite amputasyonlarının önde gelen nedenidir**.

Amerikan Diyabet Birliği'ne (American Diabetes Association) göre, diyabet Amerika Birleşik Devletleri'nde 29 milyondan fazla çocuğu ve yetişkini ya da nüfusun %9,3'ünü etkilemektedir; bunların yaklaşık üçte biri şu anda hiperglisemisi olduğunun farkında değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1,4 milyon yeni diyabet vakası teşhis edilmektedir ve farklı etnik gruplar arasında yaygınlık açısından geniş bir değişkenlik mevcuttur. Örneğin, Amerikan Kızılderili/Alaska Yerlilerinde diyabet prevalansı beyaz ırktakinin neredeyse iki katıdır. Giderek artan hareketsiz yaşam tarzları ve kötü beslenme alışkanlıkları, kimilerinin *diyabesite (diyabet ve obesite) epidemisi* olarak adlandırdığı diyabet ve obezite artışlarına katkıda bulunmuştur. Şaşırtıcı olan Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 86 milyon yetişkinin, *diyabetin doğrudan teşhisi için kabul edilen kritere ulaşmayan yüksek kan şekeri* olarak tanımlanan *prediyabeti*nin olmasıdır (daha sonra bahsedilecektir); prediyabetli bireyler açık diyabet gelişimi için yüksek riske sahiptir.

Tanı

Normalde kan şekeri dar bir aralıkta, genellikle 70 ile 120 mg/dL arasında tutulur. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, **diyabet için tanı kriterleri şunlardır**:

1. Açlık kan glukozunun 126 mg/dL'e eşit veya daha yüksek olması ve/veya
2. Rastgele ölçülmüş plazma glukozunun 200 mg/mL'e eşit veya daha yüksek olması (klasik hiperglisemik bulguları olan bir hastada, daha sonra anlatılacaktır) ve/veya
3. 75 mg yükleme dozuyla yapılan oral glukoz tolerans testinde 200 mg/dL'e eşite veya daha yüksek tespit edilen 2 saatlik plazma glukozu ve/veya
4. %6,5'e eşit veya daha yüksek bir glikatlı hemoglobin (HbA1C) seviyesi (glikatlı hemoglobin ayrıca diyabetin kronik komplikasyonları başlığı altında anlatılmaktadır)

Klasik hiperglisemi bulguları olan bir hastada rastgele kan şekeri testi hariç tüm testlerin ayrı bir günde tekrarlanması ve doğrulanması gerekir. Ciddi enfeksiyonlar, yanıklar veya travma gibi stresle ilişkili birçok akut durumun, insülinin etkilerine karşı olan katekolaminler ve kortizol gibi hormonların salgılanması nedeniyle geçici hiperglisemiye yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Diyabet tanısı, akut hastalığın tedavisini takiben hipergliseminin devam etmesiyle konur.

Bozulmuş glukoz toleransı (prediyabet) şu şekilde tanımlanır:

- 100 ile 125 mg/dL arasında açlık plazma glukozu ("bozulmuş açlık glukozu") ve/veya
- Oral glukoz tolerans testinde 140 ile 199 mg/dL arasında saptanan 2 saatlik plazma glukozu ve/veya
- %5,7 ile %6,4 arasında HbA2C düzeyi

Glukoz toleransı bozulmuş bireylerin dörtte biri kadarı, ilerideki ilk 5 yıl içinde obezite ve aile öyküsü gibi ek risk faktörleri ile birleşerek belirgin diyabet geliştirecektir. Ayrıca prediyabetli bireylerde kardiovasküler hastalık riski artmaktadır.

Sınıflandırma

Tüm diyabet formlarında ortak özellik hiperglisemi olmakla birlikte, hipergliseminin altında yatan nedenler büyük ölçü-

Tablo 20.5 Diyabetin Basit Sınıflandırması

1. *Tip 1 Diyabet*
   Beta hücre yıkımı, genellikle tam insülin yetmezliğine yol açar
2. *Tip 2 Diyabet*
   İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğu kombinasyonu
3. *Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler*
   Gençlerde matürite başlangıçlı diyabet (bkz. metin)
   İnsülin geni mutasyonları
4. *İnsülin Etkinliğinde Genetik Defektler*
   İnsülin reseptör mutasyonları
5. *Ekzokrin Pankreatik Defektler*
   Kronik pankreatit
   Pankreatektomi
   Kistik fibrozis
   Hemokromatozis
6. *Endokrinopatiler*
   Büyüme hormonu fazlalığı (akromegali)
   Cushing sendromu
   Hipertiroidizm
   Feokromositoma
7. *Enfeksiyonlar*
   Sitomegalovirüs enfeksiyonu
   Koksakivirüs B enfeksiyonu
   Konjenital rubella
8. *İlaçlar*
   Glukokortikoidler
   Tiroid hormonu
   β-Adrenerjik agonistler
9. *Gestasyonel Diyabet*
   Hamilelikle ilişkili diyabet

Diabetes mellitusun Tanısı ve Sınıflandırılması'ndan uyarlanmıştır (Amerikan Diyabet Birliği). *Diabetes Care* 37: S8I-S90; 2014.

de değişkendir. Diyabetin önceki sınıflandırma şemaları hastalığın başladığı yaşa veya tedavinin şekline dayandırılmıştır; buna aksine mevcut etiyolojik sınıflandırma, her varyantın patogenezinin daha fazla anlaşılmasını sağlamaktadır (Tablo 20.5). *Diyabet olgularının büyük çoğunluğu iki büyük gruptan birine dahil edilir:*

- *Tip 1 diyabet, pankreatik β hücresi yıkımı ve tam bir insülin yetersizliği ile karakterize bir otoimmün hastalıktır.* Tüm vakaların yaklaşık %5 ila %10'unu oluşturur ve 20 yaşından küçük hastalarda teşhis edilen en yaygın alt tiptir.
- *Tip 2 diyabet, insülin etkisine karşı periferik direncin ve pankreatik β hücrelerinin sekretuar yanıtının yetersizliğinin ("göreceli insülin yetmezliği") kombinasyonundan kaynaklanır.* Diyabetik hastaların yaklaşık %90 ile %95'inde tip 2 diyabet mevcuttur ve bunların çoğu aşırı kiloludur. Klasik olarak "yetişkin başlangıçlı" olarak kabul edilmesine rağmen, çocuklarda ve ergenlerde tip 2 diyabet prevalansı, bu yaş gruplarındaki artan obezite oranları nedeniyle endişe verici bir hızla artmaktadır.

Geri kalan olgulardan çeşitli monojenik ve sekonder nedenler sorumludur (daha sonra anlatılacaktır). Birleştirildiğinde, monojenik ve sekonder diyabet formlarının diyabetin > %10'unu oluşturması dikkate değerdir (bu da onları tip 1 diyabetten daha yaygın hale getirir). Önemli bir nokta, ana diyabet türleri farklı patojenik mekanizmalardan kaynaklansa da *böbrekler, gözler, sinirler ve kan damarlarındaki uzun süreli komplikasyonlar benzerdir ve morbidite ve ölümün temel nedenleridir.*

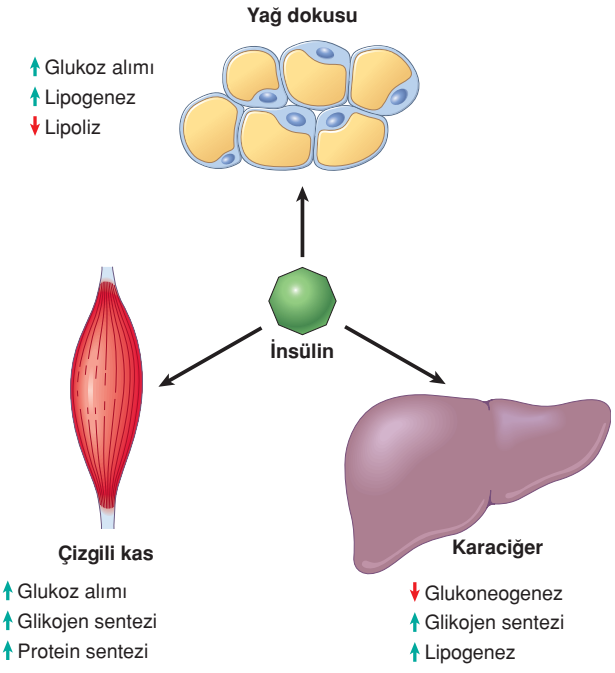
Normal İnsülin Fizyolojisi ve Glukoz Homeostazı

İki ana diyabet tipinin patogenezini tartışmadan önce, normal insülin fizyolojisi ve glukoz metabolizmasını kısaca gözden geçirmeliyiz.

Normal glukoz homeostazı birbiriyle ilişkili üç süreçle sıkı bir şekilde düzenlenir: (1) karaciğerde glukoz üretimi; (2) periferik dokular ve esas olarak iskelet kası tarafından glukoz alımı ve kullanımı ve (3) insülin ve dengeleyici hormonların (özellikle glukagon) etkileri.

İnsülinin başlıca fonksiyonu, glukozun vücuttaki belirli hücrelere transport hızını arttırmaktır (Resim 20.21). Bu hücreler çizgili kas hücreleri (myokardial hücreler de dahil) ve daha az oranda adipositlerdir, birlikte total vücut ağırlığının yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Başta beyin olmak üzere diğer periferik dokularda glukoz alımı, insülinden bağımsızdır. Kas hücrelerinde glukoz, glikojen olarak depolanır veya hücre büyümesi için gereken adenozin trifosfatın (ATP) ve metabolik ara maddelerin üretimi için oksitlenir. Yağ dokusuda glukoz, lipidlere metabolize edilerek yağ olarak depolanır. İnsülin, lipid sentezini (lipogenez) arttırmanın yanı sıra adipositlerde lipid yıkımını (lipoliz) da inhibe eder. Benzer şekilde, insülin, protein yıkımını inhibe ederken amino asit alımını ve protein sentezini destekler. Bu nedenle, insülinin metabolik etkileri, glikojen, lipid ve proteinlerin sentezinde artış ve parçalanmasında düşüş ile anabolik olarak özetlenebilir. Bu metabolik etkilerine ek olarak insülin, belirli hücrelerde DNA sentezini başlatma, büyüme ve diferansiasyonun tetiklenmesi gibi çeşitli mitojenik işlevlere sahiptir.

İnsülin karaciğerden glukoz salınımını azaltır. İnsülin ve glukagon, glukoz homeostazının düzenlenmesinde zıt etkilere sahiptir. *Açlık* durumunda, düşük insülin ve yüksek



Resim 20.21 Çizgili kasta, yağ dokusunda ve karaciğerde insülinin metabolik etkileri.

glukagon düzeyleri, hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi (glikojen parçalanması) hızlandırırken glikojen sentezini azaltır, böylelikle hipoglisemiyi önler. Bu nedenle *açlık* plazma glukoz düzeyleri, esas olarak hepatik glukoz çıkışı belirler. Yemekten sonra, büyük miktarda glukoz yüklenmesine yanıt olarak insülin seviyeleri yükselir ve glukagon seviyeleri düşer.

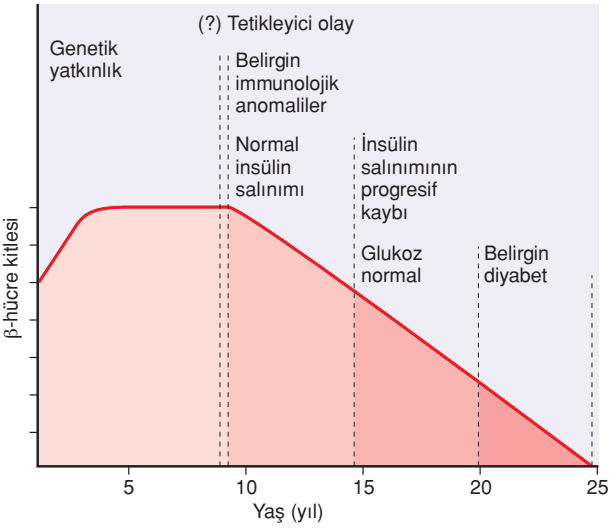
Pankreas beta hücrelerinden insülin salınmasını tetikleyen en önemli uyaran, glukozun kendisidir. Oral gıda alımı, özellikle bağırsaklardaki hücreler tarafından üretilen inkretinler de dahil olmak üzere çeşitli hormonların salgılanmasına yol açar. Bu hormonlar beta hücrelerinden insülin sekresyonunu uyarır, ayrıca glukagon sekresyonunu azaltır ve tokluğu arttıran mide boşalmasını geciktirir. İnkretin etkisi, tip 2 diyabetli hastalarda önemli ölçüde azalır ve inkretin fonksiyonunun düzeltilmesi, glisemik kontrolün arttırılmasına ve kilo kaybına (tokluk hissinin geri kazanılması yoluyla) neden olabilir. Bu gözlemler, tip 2 diyabetli hastalar için inkretinleri taklit eden veya yıkımlarını geciktirerek endojen inkretin düzeylerini artıran yeni ilaç sınıflarının geliştirilmesini sağlamaktadır.

Salgılanan insülin, periferik dokularda (iskelet kası ve yağ dokusu) *insülin reseptörü*ne bağlanır, glukoz alımını ve postprandiyal glukoz kullanımını arttıran bir dizi hücre içi yanıtı tetikleyerek glukoz homeostazını sağlar. İnsülinin beta hücreleri tarafından sentezlenmesinden ve salınmasından periferik dokulardaki insülin reseptör etkileşimlerine kadar bu karmaşık sinyalleşme kaskadında çeşitli noktalardaki sapmalar, diyabetik fenotip ile sonuçlanabilir.

Tip 1 Diyabetin Patogenezi

Tip 1 diyabet, esas olarak endojen beta hücre antijenlerine karşı tepki veren immün efektör hücrelerinin neden olduğu adacık yıkımı ile gelişen bir otoimmün hastalıktır. Tip 1 diyabet çocukluk çağında en yaygın diyabet türü olmasına rağmen, her yaşta ortaya çıkabileceğini hatırlamak önemlidir. Tip 1 diyabetli hastaların çoğu hayatta kalmak için eksojen insüline bağımlıdır; insülin olmazsa ketoasidoz ve koma gibi ciddi metabolik komplikasyonlar gelişir. Tip 1 diyabetin klinik başlangıcı ani olmakla birlikte, hastalık belirgin hale gelmeden yıllar önce başlayan, beta hücrelerine kronik bir otoimmün saldırının sonucudur (Resim 20.22). Hastalığın klasik belirtileri (ketoasidoz gibi), beta hücrelerinin %90'ından fazlası imha edildikten sonra, hastalığın seyrinin sonlarında ortaya çıkar.

Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, tip 1 diyabetin patogenezi genetik yatkınlık ve çevresel faktörleri kapsar. Tüm genomu kapsayan ilişkilendirme çalışmaları, tip 1 diyabet için 20'den fazla yatkınlık lokusu tanımlamıştır. Bunlar içinde en güçlü ilişki, sınıf II MHC (HLA-DR) genleriyledir. HLA-DR3 veya DR4 veya her ikisi normal bireylerin yaklaşık %40'ında olmasına karşın, tip 1 diyabetli beyaz ırktan hastaların %90 ila %95'inde bulunur ve normal bireylerin %5'i DR3/DR4 heterozigotu iken, hastaların %40 ila %50'si heterozigottur. Bununla birlikte, bu HLA alellerini kalıtsal olarak taşıyan çoğu bireyde diyabet gelişmez, bu da bu genlerin hastalığa katkıda bulunduğunu ancak kendi başlarına neden

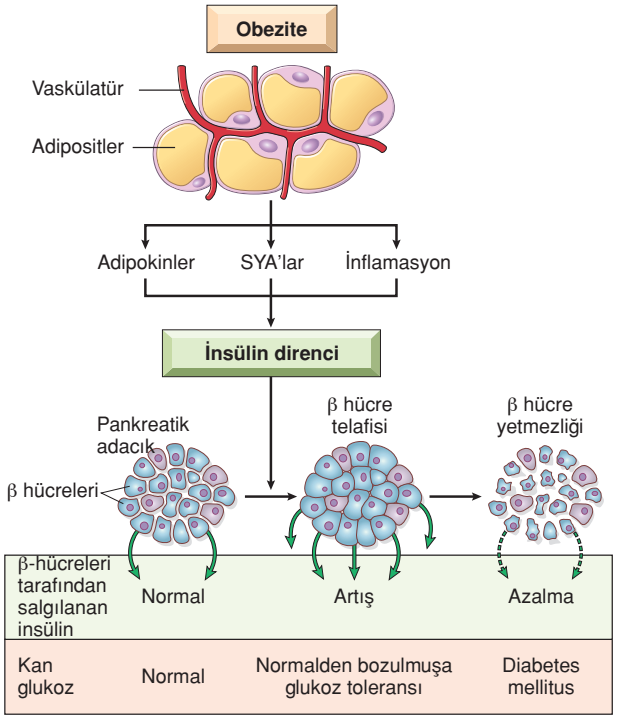


Resim 20.22 Tip 1 diabetes mellitus gelişiminin evreleri. Evreler soldan sağa doğru sıralanmaktadır ve hipotetik β hücre kitlesinin yaşa bağımlı olarak değişimini göstermektedir. *(Eisenbarth GE Type 1 diabetes—a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986.)*

olmadığını gösterir. İnsülinin kendisini kodlayan genlerin ve ek olarak *CTLA4 ve PTPN22*'nin polimorfizmleri de dahil olmak üzere, bazı non-HLA genler tip 1 diyabete yatkınlığı artırır. Bölüm 5'te anlatıldığı gibi, CTLA-4, T hücrelerinin bir inhibitör reseptörüdür ve PTPN-22, bir protein tirozin fosfatazdır; her ikisinin de T hücresi yanıtlarını inhibe ettiği düşünülmektedir, bu nedenle fonksiyonel aktivitelerine müdahale eden polimorfizmlerin aşırı T hücresi aktivasyonu için zemin hazırlaması beklenmektedir. *İnsülin* genindeki polimorfizmler timustaki ekspresyonunu azaltabilir, böylece bu proteine reaktif T hücrelerinin eliminasyonunu azaltabilir (Bölüm 5).

Ek kanıtlar, çevresel faktörlerin özellikle enfeksiyonların, tip 1 diyabete yol açtığını göstermektedir. Belki de bazı viral antijenlerin beta hücresi antijenlerini taklit ederek adacıklarda izleyici hasara yol açtığı için bazı virüslerin (özellikle kabakulak, kızamıkçık ve koksaki B virüsleri), diyabeti tetikleyebileceğini öne sürülmüştür, ancak bu fikir kesin olarak kanıtlanmamıştır. Tip 1 diyabet patogenezine çevresel katkıların aydınlatılması konusundaki daha güncel gelişmeleri insan mikrobiyomu çalışmaları sağlamıştır Diyabetik çocuklarda yapılan çalışmalar, mikrobiyomun çeşitliliğinde azalma ve hastalığın klinik öncesi dönemden klinik aşamalara ilerlemesi sırasında bazı bakteri türlerinin çeşitliliğinde azalma ile karakterize "intestinal disbiyoz" (olağan komensal floranın bileşimindeki değişiklik) için kanıtlar ortaya koymuştur. Bunun hipergliseminin bir nedeni veya sonucu olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Tip 1 diyabette temel immün anormallik, T hücrelerinde beta hücre antijenlerine özgü self-toleransın kaybolmasıdır. Tolerans kaybı, timusta self-reaktif T hücrelerinin klonal silinmesinde kusurla birlikte, normalde efektör T hücresi yanıtlarını azaltan düzenleyici T hücrelerinin ("Treg"ler) anomaliklerinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (Bölüm 5). Self-tolerans kaybının bir sonucu, hastaların %70



Resim 20.23 Tip 2 diyabetin gelişimi. Obezite ile ilişkili insülin direnci, adipokinler, serbest yağ asitleri ve yağ dokusunda kronik inflamasyon ile indüklenir. Panreatik β hücreleri, insülinin hipersekresyonuyla insülin direncini telafi eder. Ancak bir noktada β hücre telafisini takiben β hücre yetmezliği ve diyabet başlar. *(Kasuga M'den izin alınarak oluşturulmuştur: Insulin resistance and pancreatic P-cell failure. J Clin Invest 116:1756,2006.)*

ila %80'inin kanında tespit edilen insülin ve beta hücre enzimi glutamik asit dekarboksilaz dahil olmak üzere çeşitli beta hücre antijenlerine karşı **otoantikorların** üretilmesidir. Hastalığın erken döneminde pankreas lezyonlarının incelendiği ender olgularda, adacıklarda beta hücre nekrozu ve lenfositik infiltrasyon görülür ("insülitis" olarak adlandırılır, daha sonra bahsedilecektir).

Tip 2 Diyabetin Patogenezi

Tip 2 diyabet, genetik, çevresel risk faktörleri ve inflamasyon etkileşimlerini içeren heterojen ve çok faktörlü karmaşık bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin tersine otoimmün temeli konusunda herhangi bir kanıt yoktur. **Tip 2 diyabeti karakterize eden iki defekt vardır: (1) periferik dokuların insüline cevap verme yeteneklerinin azalması (insülin direnci) ve (2) insülin direnci ve hiperglisemiye karşın yetersiz insülin salgılanmasıyla kendini gösteren beta hücre işlev bozukluğu** (Resim 20.23). İnsülin direnci hiperglisemi gelişiminden önce gelir ve genellikle buna diyabet gelişiminin erken evrelerinde insülin direncini telafi etmek için (kompansatuar) beta hücre hiperfonksiyonu ve hiperinsülinemi eşlik eder.

Daha sonraki bölümde obezite ile ilişki konusunda da açıklandığı üzere, hareketsiz bir yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörler tartışmasız bir rol oynamaktadır. Monozigotik ikizlerde %80 ile %90'lık bir uyum oranı ile kanıtlandığı gibi genetik faktörler de rol oynamaktadır, tip 1 diyabet için bu rol (ikizlerde yaklaşık %50 uyum oranları) daha da fazladır, bu da tip 2 diyabette belki de daha büyük bir genetik bileşen olduğunu gösterir. Son dönemde yapılan büyük ölçekli tüm genomu kapsayan ilişkilendirme çalışmalarında *diyabetojenik genler* olarak adlandırılan düzinelerce duyarlılık lokusları tanımlanarak, hastalığın genetik temeli konusunda ek kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte tip 1 diyabetin tersine, hastalığın immün tolerans ve düzenlemede görevli genlerle (örn. *HLA, CTLA4)* bağlantısı yoktur.

İnsülin Direnci

***İnsülin direnci* hedef dokularda insüline normal yanıt vermede yetersizlik olarak tanımlanmaktadır.** İnsülin direnci gösteren başlıca dokular olan karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda insülin direnci şu yollarla ortaya çıkar:

- Karaciğerde endojen glukoz üretiminin (glukoneogenez) inhibe edilememesi sonucunda açlık kan glukoz seviyelerinin artması
- Yemekten sonra iskelet kasına anormal derecede düşük düzeyde glukoz alımı ve glikojen sentezi, bunun da postprandiyal kan glukoz seviyesinin yükselmesine katkıda bulunması
- Daha sonra bahsedileceği gibi yağ dokusunda hormona duyarlı lipazın inhibe edilememesi, insülin direncinin durumunu şiddetlendiren dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin (SYA'lar) artışına yol açar

Obezite ve İnsülin Direnci

İnsülin direncinin gelişiminde çok az faktör obezite kadar önemli rol oynamaktadır. Obezitenin tip 2 diabetle ilişkisi on yıllardır bilinmektedir ve etkilenen hastaların çoğunluğunda viseral obezite ortak olgudur. Hipergliseminin eşlik etmediği basit obezitede bile insülin direncinin var olması, yağlanma durumunda insülin sinyal mekanizmalarında temel bir bozukluğu göstermektedir. *Metabolik sendrom* terimi, viseral obezitenin ön planda olduğu ve buna insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve anormal lipid profilleri gibi kardiovasküler risk faktörlerinin eşlik ettiği bir grup bulguyu tanımlamak için kullanılmaktadır. Metabolik sendromlu bireylerde, tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir.

İnsülin duyarlılığı üzerinde sadece mutlak yağ miktarı değil, aynı zamanda vücut yağının dağılımı da etkilidir: santral obezite (abdominal yağ), insülin direnci ile ilişkisi, periferik (gluteal/subkütanöz) obeziteden daha fazladır. *Obezite, insülin duyarlılığını çeşitli şekillerde olumsuz yönde etkileyebilir* (Resim 20.23'e bakınız):

- *Fazla SYA'lar.* Çapraz kesişimli çalışmalar, açlık plazma SYA'ları ile insülin duyarlılığı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Obez kişilerde kas ve karaciğerde intraselüler trigliseridler sıklıkla belirgin olarak artar, bunun nedeninin dolaşımdaki fazla SYA'ların bu organlarda depolanması olduğu düşünülmektedir. Santral yağ dokusu periferik yağ dokusundan daha "lipolitiktir", bu da yağ dağılımının santral paterninin özellikle zararlı sonuçlarını açıklayabilir. İntraselüler trigliseritler ve yağ asidi metabolizmasının ürünleri, insülin sinyalleşmesinin muhtemel inhibitörleridir ve sonradan edinilmiş insülin direncine yol açar.
- *Adipokinler.* Yağ dokusu yalnızca yağlar için pasif bir yağ deposu olmayıp aynı zamanda endokrin bir organ gibi işlev görmekte ve metabolik durumdaki değişikliklere yanıt olarak hormon salgılamaktadır. Yağ dokusu tarafından sistemik dolaşıma salınan birçok protein mevcuttu ve bunların tümüne *adipokinler* (veya *adipöz sitokinler)*

adı verilmiştir. Bunlardan bazıları hiperglisemiyi arttırır, diğerleri ise kısmen periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak (leptin ve adiponektin gibi) kan şekerini düşürür. Adiponektin düzeyleri obezitede azalarak insülin direncine katkıda bulunur.

- *İnflamasyon.* Son birkaç yıl içerisinde inflamasyonun, tip 2 diyabetin patogenezinde önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Artık kalıcı bir inflamatuar ortamın (SYA'lar gibi aşırı besin maddelerine yanıt olarak salgılanan proinflamatuar sitokinlerin aracılık ettiği) hem periferik insülin direncine hem de beta hücre fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (daha sonra anlatılacaktır). Makrofajlar ve beta hücrelerinde bulunan aşırı miktardaki SYA'lar, interlökin IL-1β sitokinin salgılanmasına yol açan sitoplazmik bir multiprotein bileşik olan *inflamazomu* aktifleştirebilir (IL-1β; Bölüm 5). IL-1β, makrofajlardan, adacıklardan ve diğer hücrelerden ilave pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanmasını uyarır; IL-1 ve diğer sitokinler de periferik dokularda insülin direncini arttırır. Böylece fazla SYA, insülin sinyalleşmesini hem doğrudan olarak hem de sitokin salınımı üzerinden dolaylı olarak engeller.

Beta Hücre Disfonksiyonu

İnsülin direnci tek başına glukoz toleransının bozulmasına neden olabilirken, **beta hücre disfonksiyonu belirgin diyabet gelişiminde gerekli bir bileşendir**. Beta hücre fonksiyonu aslında tip 2 diyabetli hastaların çoğunda, özellikle insülin direncine karşı koymak ve öglisemiyi sürdürmek için telafi edici bir önlem olarak hastalık sürecinin erken döneminde artar. Bununla birlikte, beta hücreleri nihayetinde, periferik insülin direncinin uzun vadeli taleplerine uyum sağlayamaz ve hiperinsülinemik durum, kısmi insülin yetmezliği durumuna yol açar.

Tip 2 diyabette beta hücre işlev bozukluğuna neden olan, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir:

- Beta hücre fonksiyonunu tehlikeye atan ve insülin salınımını *(lipotoksisite)* zayıflatan fazla miktarda serbest yağ asitleri
- Kronik hiperglisemi *(glukotoksisite)*
- Anormal *inkretin etkisi*, insülin salınımını arttıran hormon salgısının azalmasına neden olarak (daha önce anlatıldığı gibi)
- Diyabetik adacıkların %90'ından fazlasında mevcut olan, adacıkların yerini amiloidin alması (Morfoloji'ye bakınız). Amiloidin, beta hücresi "tükenmişliğinin" bir nedeni veya etkisi olup olmadığı belirsizdir.
- İnsülin sekresyonunu kontrol eden genlerde tip 2 diyabet için yaşam boyu artmış risk ile ilişkili polimorfizmler.

Diyabetin Monogenik Biçimleri

Tip 1 ve Tip 2 diyabet genetik olarak karmaşık hastalıklardır ve birçok genetik lokustaki değişikliklerle ilişkileri olmasına karşın, bu hastalıklara yatkınlığa neden olan tek bir gen kusuru (mutasyon) yoktur. Bunun tersine, diyabetin monogenik biçimleri (Tablo 20.5'e bakınız) tek gende gelişen fonksiyon kaybı mutasyonlarının sonucu olarak ortaya çıkan diyabetik fenotipin az rastlanır örnekleridir. *Diyabetin monogenik nedenleri*, beta hücre fonksiyonundaki ve insülin reseptör sinyalleşmesindeki primer defektleri kapsar. Monojenik diyabet, başlangıç yaşına göre, *konjenital erken başlangıçlı diyabet* (yenidoğan döneminde ortaya çıkan) ve neonatal dönemden sonra, genellikle 25 yaşından önce gelişen, gençlerde erişkin başlangıçlı diyabet olarak (*maturity onset diabetes of young*: MODY) sınıflandırılabilir. Konjenital diyabetin altta yatan nedenlerinden bazıları, insülin geninin kendisinin mutasyonlarını ve maternal kalıtsal diyabet ve bilateral sağırlık sendromuna yol açan mitokondriyal DNA'daki mutasyonları içerir (kalıtımın maternal kalıbı, mitokondriyal DNA mutasyonlarının *olmazsa olmazıdır*). Reseptör sentezini, insülin bağlanmasını veya aşağı yönde (downstream) sinyal iletimini etkileyen nadir insülin reseptör mutasyonları, hiperinsülinemi ("feedback" inhibisyonunun olmaması nedeniyle) ve konjenital diyabetin eşlik ettiği, ciddi insülin direncine neden olabilir. Buna karşılık MODY, beta hücre fonksiyonunu yönlendiren faktörleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır (bkz. Tablo 20.5) ve en azından yüzeysel olarak, klinik özelliklerinin çoğunda normal tip 2 diyabete benzeme eğilimindedir. Bu nedenle, altta yatan bir patojenik mutasyonu olan bireylerde sıklıkla MODY tanısının konamaması şaşırtıcı değildir.

Diyabetin Diğer Alt Tipleri

Tip 1 ve 2 diyabete ve monojenik diyabet formlarına ek olarak, diyabetin diğer çeşitli alt tipleri sekonder diyabet ve gebeliğe bağlı ("gestasyonel") diyabettir. Endokrinopatilerin bir sonucu olarak ortaya çıkan sekonder diyabet (örneğin Cushing sendromu veya büyüme hormonu fazlalığı) bu bölümün ilgili kısımlarında açıklanmıştır. Burada kısaca çeşitli kronik ekzokrin pankreatik hastalıkların ("pankreatojenik" diyabet) bir sonucu olarak ortaya çıkan bir tür sekonder diyabeti ve gestasyonel diyabet olarak bilinen önemli bir alt tipi anlatacağız.

- *Gestasyonel diyabet.* Amerika Birleşik Devletleri'ndeki gebeliklerin yaklaşık %5'i hiperglisemi ile komplikedir. Gebelik, hakim olan hormonal ortamın insülin direnci durumunu desteklediği bir "diyabetojenik" durumdur. Bazı öglisemik hamile kadınlarda bu, gestasyonel diyabete yol açabilir. Gebelik öncesi diyabetli (perikonsepsiyon döneminde hipergliseminin zaten mevcut olduğu) kadınlarda ölü doğum yapma ve fetusta konjenital malformasyon oluşma riskleri artar (Bölüm 7). Bu nedenle, konjenital kusurları önlemek için gebeliğin başlarında ve aşırı fetal büyümeyi (makrozomi) önlemek için gebeliğin daha sonraki trimesterlerinde sıkı glisemik kontrol gereklidir. İkinci durum, maternal hipergliseminin, fetüste insülin benzeri büyüme faktörlerinin telafi edici (kompansatuar) sekresyonunu indükleyebilmesi nedeniyle meydana gelir. Gestasyonel diyabet gelişen gebelerin çoğunda glisemik kontrol için insülin gerekir. Gestasyonel diyabet tipik olarak doğumdan sonra düzelir. Bununla birlikte, sonraki on yıl içinde (gebelikten sonraki ilk beş yıl içinde en yüksek) doğrudan diyabet gelişimi için yüksek bir risk vardır, bundan sonra diyabet riski, önceden gestasyonel diyabet olmayan kadınlarınkine döner.
- *Pankreatojenik diyabet* ekzokrin pankreastaki bir hastalık sonucunda meydana gelen hiperglisemi olarak tanımlanır (Tablo 20.5'e bakınız). Pankreatojenik diyabet heterojendir, kistik fibrozdan kronik pankreatite, pankreas adenokarsinomuna kadar altta yatan nedenleri vardır. Aslında, veriler yaşlı erişkinlerde yeni başlayan diyabetin

yaklaşık %1'inin gizli bir pankreatik adenokarsinomun bir tezahürü olduğunu göstermektedir.

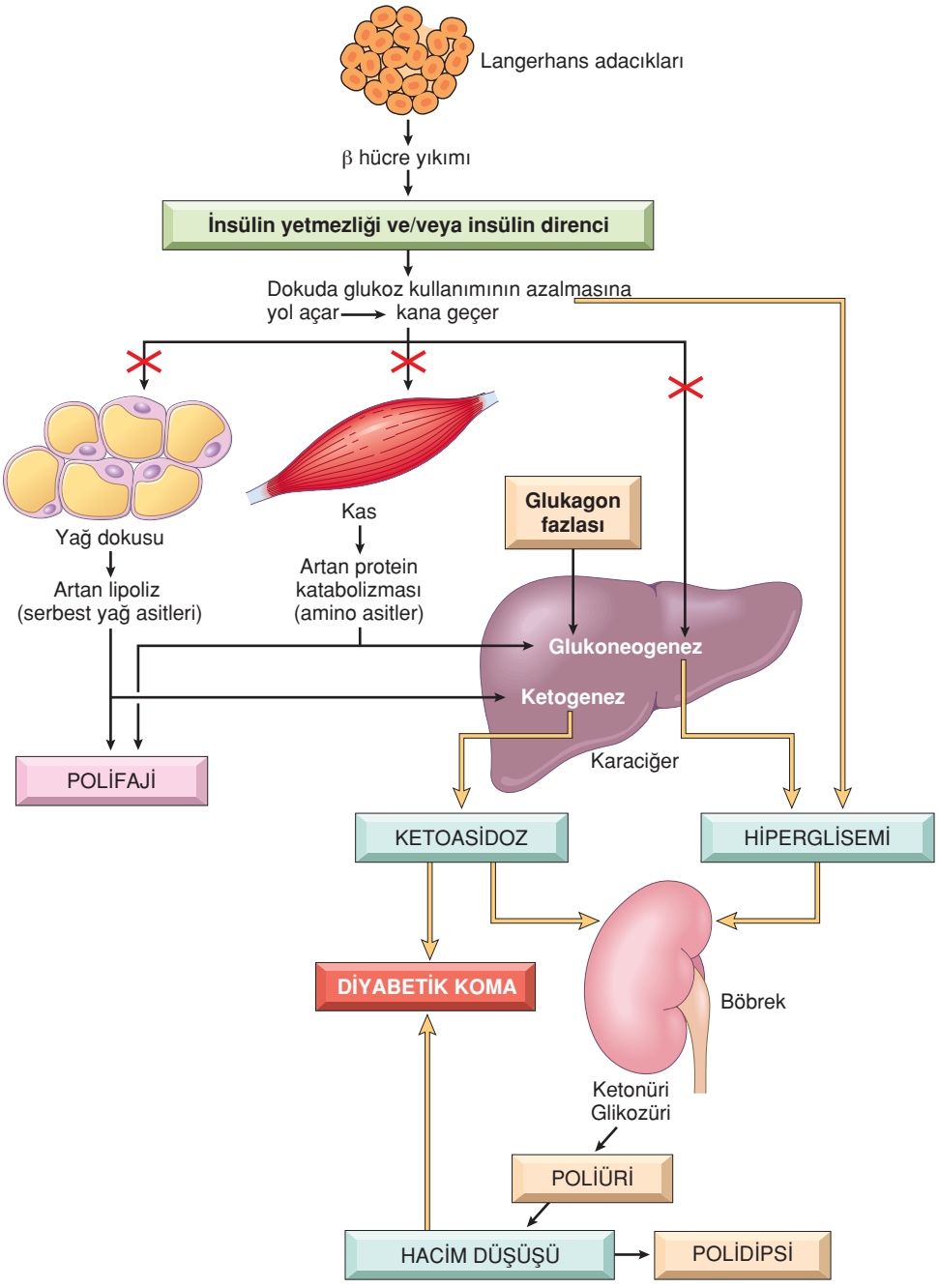
Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları

Diyabetes mellitus'un çok çeşitli klinik belirtilerini kısaca anlatmak zordur. İki ana alt tipin her biri için en yaygın başlangıç belirtisini veya tanı yöntemini ve ardından diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını anlatacağız.

Başlangıç Belirtisi

Belirgin tip 1 diyabetin ortaya çıkmasından sonraki ilk 1 veya 2 yılda (*balayı dönemi* olarak adlandırılır), eksojen insülin gereksinimleri, artakalan (residüel) insülinin salınımından dolayı minimum olabilir ancak nihayetinde beta hücre rezervi tükenir ve hiperglisemiyi kontrol etmek için eksojen insülin gerekli hale gelir. Beta hücre yıkımı, aşamalı bir süreç olmasına rağmen, bozulmuş glukoz toleransından belirgin diyabete geçiş ani olabilir ve enfeksiyon gibi artan insülin gereksinimine bağlı bir olay, bunun habercisi olabilir. Diyabetin başlangıcı *poliüri, polidipsi, polifaji* (*klasik diyabet triadı* olarak bilinir) ve ciddi vakalarda, *ketoasidoz* ile belirlenir ve bunların hepsi metabolik düzensizliklerden kaynaklanır (Resim 20.24).

İnsülin majör anabolik hormon olduğu için eksikliğinin etkileri yaygın olur. Glukozun kas ve yağ dokuya assimilasyo-



Resim 20.24 Tip 1 diabetes mellitusta diyabetik komaya yol açan metabolik düzensizliklerin sırası. Mutlak insülin yetmezliği, ketoasidoz ve şiddetli hacim düşüşü ile sonuçlanan katabolik bir duruma yol açar. Bu düzensizlikler, merkezi sinir sisteminde, komaya ve nihayetinde tedavi edilmezse ölüme neden olacak tehlikelere yol açar.

nu hızla azalır veya tümüyle ortadan kalkar. Glikojenin karaciğer ve kaslarda depolanması durur ve mevcut rezervler de glikojenolizle azalır. Sonuçta ortaya çıkan hiperglisemi, böbreklerdeki geri emilim eşiğini aşar, glikozüri meydana gelir. Glukozüri, ozmotik diüreze ve ardından poliüriye yol açarak su ve elektrolit kaybına neden olur. Renal su kaybı, kandaki glukoz düzeyindeki artış sonucunda gelişen hiperozmolarite ile birleştiğinde, hücreler içindeki suyu azaltarak beyindeki osmoreseptörleri tetikler. Bu olaylar dizisi yoğun susamaya (polidipsi) yol açar. İnsülin yetmezliği, protein ve yağların katabolizmasına yol açar. Proteoliz ile açığa çıkan glukoneojenik aminoasitler karaciğer tarafından alınarak glukoz için yapı taşları olarak kullanılır. Proteinlerin ve yağların katabolizması negatif enerji dengesi oluşturma eğilimindedir, bu da iştah artışına (polifaji) yol açarak diyabetin klasik triadını tamamlar. İştah artışına karşı katabolik etki ağır basar ve kilo kaybı ve kas zayıflığı ile sonuçlanır. *Polifaji ve kilo kaybının birlikteliği bir paradokstur ve her zaman diyabet olasılığını işaret etmelidir.*

Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperozmolar Non-ketotik Koma

Tip 1 diyabeti olan kişilerde normal beslenmedeki ciddi değişimler, seyrek fiziksel aktivite, enfeksiyon veya herhangi türden bir stres, metabolik dengenin bozulmasına neden olup, *diyabetik ketoazidoza* yol açabilir. *Plazma glukoz düzeyi,* mutlak insülin yetmezliğinin ve karşıt düzenleyici hormonların (epinefrin, glukagon) dengelenemeyen etkilerinin sonucunda *genellikle 500 ile 700 mg/dL aralığındadır*. Şiddetli hiperglisemi, ketoasidoza özgü osmotik diüreze ve dehidrasyona neden olur. İkinci büyük etki, ketojenik mekanizmanın harekete geçmesidir. İnsülin yetmezliği, hormona duyarlı lipazın aktivasyonuna yol açarak yağ depolarında aşırı parçalanma ile ve keton üretmek üzere karaciğerde oksitlenen SYA'ların artışı ile sonuçlanır. Ketogenez açlık sırasında yaşamsal organların (örn. beyin) enerji kaynağı olarak tükettiği ketonların meydana getirildiği bir adaptif durumdur. Ketonların oluşum hızı periferik dokularda kullanım hızını aşarsa ketonemi ve ketonüriye yol açar. Ketonların idrar yolu ile atılımı dehidrasyona bağlı olarak azalırsa, biriken ketonların kan pH'sını düşürmesi metabolik ketoasidozla sonuçlanır.

Tip 2 diabetes mellitus, poliüri ve polidipsi ile ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda, açıklanamayan zayıflık veya kilo kaybı nedeniyle tıbbi yardım istenir. *Ancak tanı, en sık olarak asemptomatik kişilerin rutin kan ve idrar incelemeleri sırasında konulmaktadır.* Tip 2 diyabetli hastalarda, dekompansasyon aşamasında *hiperozmolar nonketotik koma* gelişebilir. Bu sendromu, devam eden ozmotik diürez ve kronik hiperglisemiye bağlı idrarla sıvı kaybı sonucu gelişen ileri derece dehidrasyon ortaya çıkarır. Tipik olarak, etkilenen birey, inme veya enfeksiyonla engelli olan ve yeterli su alımını sürdüremeyen daha yaşlı yetişkin bir diyabetiktir. Ketoasidozun ve semptomlarının (bulantı, kusma, solunum sıkıntısı) olmaması, ileri derecede dehidrasyon ve koma gelişene kadar durumun ciddiyetinin fark edilmesini geciktirir.

Diyabetin Kronik Komplikasyonları

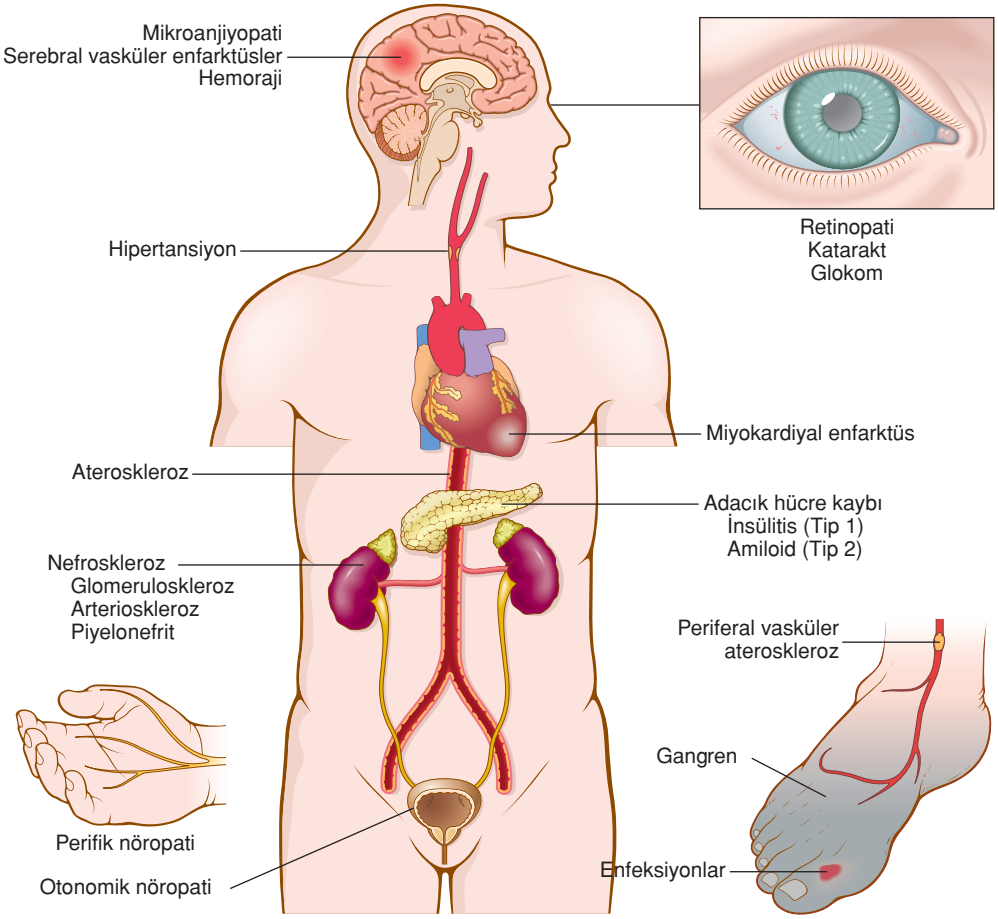
Uzun süredir devam eden, herhangi bir tipte diyabetle ilişkili morbidite, hipergliseminin kronik komplikasyonlarından kaynaklanır ve büyük ve orta boy musküler arterlerde (diyabetik makrovasküler hastalık) ve küçük damarlarda (diyabetik mikrovasküler hastalık) hasar ile sonuçlanır. Makrovasküler hastalık diyabetlilerde hızlanmış ateroskleroza neden olarak myokard infarktüsü, felç ve alt ekstremite iskemisine neden olur. Mikrovasküler hastalığın etkileri, retina, böbrekler ve periferik sinirlerde fazla olup, sırasıyla diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatiye neden olur (Resim 20.25). Bu dokulardaki patolojik bulgular ve klinik sonuçları daha sonra açıklanmaktadır. Bu komplikasyonların başlangıcı, şiddeti ve etkilediği organ ya da organlar açısından hastalar arasında fazlaca çeşitlilik mevcuttur. Diyabetleri sıkı kontrol altında olan bireylerde, başlangıç gecikebilir (bu nedenle hipergliseminin sıkı kontrolüne ihtiyaç vardır).

Diyabetin Kronik Komplikasyonlarının Patogenezi

Kalıcı hiperglisemi (glukotoksisite) anahtar role sahip gibi görünse de, diyabetin uzun süreli komplikasyonlarının patogenezi çok faktörlüdür. Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının patogenezinde etkili olan en az üç ayrı metabolik yolak olduğu düşünülmektedir; dokulara özgün olarak, hepsinin bir rol oynadığı düşünülmektedir.

1. *İleri glikasyon son ürünleri ("advanced glycation end products") (AGE) oluşumu.* AGE'ler intrasellüler glukoz kaynaklı prekürsörler (gliyoksal, metilgliyoksal ve 3-deoksiglukozan) ile proteinlerin amino grupları arasında nonenzimatik reaksiyonların bir sonucu olarak üretilir. AGE oluşum hızı, hipergliseminin varlığı ile büyük ivme kazanır. AGE'ler özel bir reseptöre (RAGE) bağlanırlar, bu reseptör inflamatuar hücrelerde (makrofaj ve T hücreleri), endotelde ve vasküler düz kasta eksprese edilir. Vasküler bölmelerdeki AGE-RAGE sinyalleşmesinin zararlı etkileri şunları içermektedir:
   - Diyabetik retinopatide rol oynayan, aşırı bazal membran materyali birikimine yol açan transforme edici (transforming) büyüme faktörü β (TGFβ) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) dahil olmak üzere sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınması (daha sonra anlatılacaktır)
   - Endotel hücrelerinde *reaktif oksijen türlerinin (ROT)* üretilmesi
   - Endotel hücrelerinde ve makrofajlarda *prokoagülan aktivitesinde* artış
   - *Ekstraselüler matriksin sentezinde* ve *vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunda artış*

   Reseptör aracılı etkilere ek olarak *AGE'ler hücre dışı matriks proteinleri ile doğrudan çapraz bağlar kurabilirler.* Çapraz bağlanan bu proteinler, diğer plazma veya interstisyal proteinleri yakalayabilir; örneğin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), AGE ile değişikliğe uğramış büyük damar duvarlarında yakalanarak ateroskeloz gelişimini hızlandırırken (Bölüm 10), albümin, kapiller damarlarda tutularak diyabetik mikroanjiyopati için karakteristik olan bazal membran kalınlaşmasının bir parçasını oluşturur (daha sonra anlatılacaktır).
2. *Protein Kinaz C'nin aktivasyonu.* Intrasellüler protein kinaz C'nin (PKC) kalsiyum iyonları ve sekonder iletici



Resim 20.25 Diyabetin uzun dönem komplikasyonları.

diasilgliserol (DAG) tarafından aktivasyonu, birçok hücresel sistemde önemli bir ileti taşıma yolağıdır. İntrasellüler hiperglisemi, glikolitik ara moleküllerden DAG'ın de novo sentezini uyarabilir ve böylece PKC aktivasyonuna neden olur. PKC aktivasyonu çok sayıda zincirleme etki yapar ve bunlar arasında diyabetik retinopatiye özgü neovaskülerizayona neden olan damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) gibi *pro-anjiogenik moleküllerin* üretilmesi, hücre dışı matriks ve bazal membran materyalinin birikimini artıran transforme edici ("transforming") büyüme faktörü β gibi profibrojenik moleküllerin üretilmesi yer alır.

3. *Poliol yolaklarında bozukluklar.* Glukoz taşınması için insüline gerek duymayan bazı dokulardaki (örn. sinirler, lens, böbrekler, kan damarları) hiperglisemi, intrasellüler glukoz artışına yol açar, bu glukoz daha sonra aldoz redüktaz enzimi tarafından, NADPH'ı (nikotinamid dinükleotid fosfatın indirgenmiş bir biçimi) kofaktör olarak kullanan bir reaksiyonla bir poliol olan sorbitole metabolize edilir. Indirgenmiş glutatyon (GSH) üretimine yol açan bir reaksiyonda glutatyon redüktaz enzimi de NADPH'ya gereksinim duyar. Bölüm 2'de tanımlandığı gibi GSH hücredeki önemli antioksidan mekanizmalardan biridir ve GSH'daki indirgenmeler, *oksidasif strese yatkınlığı arttırır.* Persistan hiperglisemi, nöronlardaki diyabetik nöropati gelişiminin altında yatan en büyük neden olarak görülmektedir *(glukoz nörotoksisitesi).*

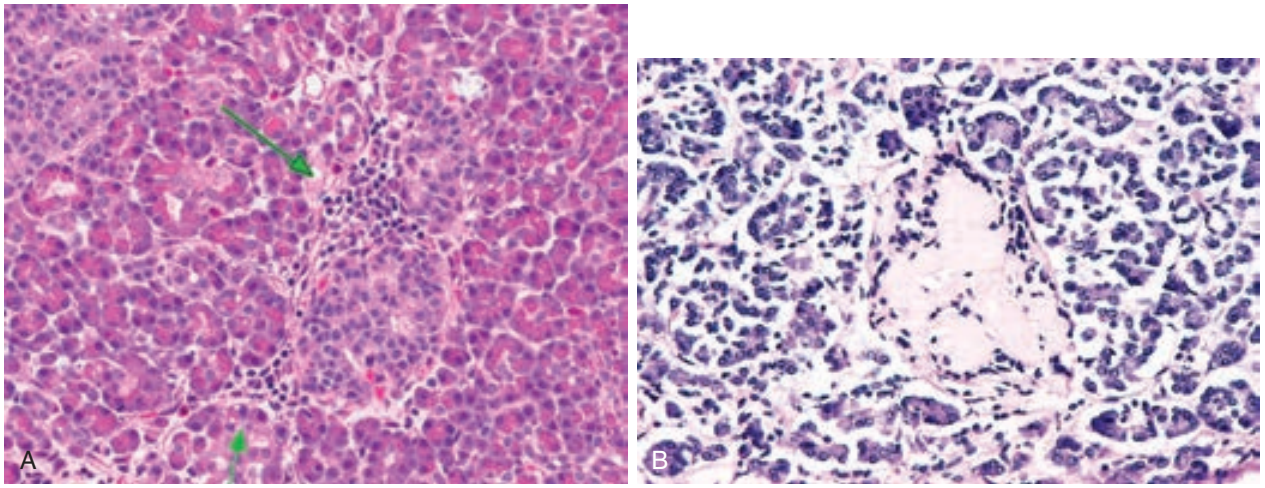
MORFOLOJİ

En önemli morfolojik değişiklikler, diyabetin geç dönem sistemik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu değişiklikler hem tip 1 hem de tip 2 diyabette görülür (Resim 20.25'e bakınız).

Pankreas. Pankreas lezyonları değişkenlik gösterir. Aşağıdaki değişikliklerin bir veya birden fazlası bulunabilir:

- **Adacıkların sayısında ve boyutlarında azalma.** Bu değişiklik en sık Tip 1 diyabette özellikle hastalığın hızlı ilerlediği durumlarda görülür. Adacıkların çoğu küçük ve belirsizdir, kolayca fark edilmez.
- **Adacıklarda lökosit infiltrasyonu (insülit),** esas olarak T lenfositlerden oluşur (Resim 20.26A) En sık tip 1 diyabette, klinik başvuru sırasında görülür.
- **Tip 2 diyabette adacıklarda amiloid birikimi,** kılcal damarlarda ve çevrelerinde ve hücreler arasında birikmeye başlar. İleri evrelerde adacıklar büyük ölçüde ortadan kalkar (bkz. Resim 20.26B); aynı zamanda fibrozis de görülebilir. Benzer lezyonlar, yaşlı non-diyabetiklerde, normal yaşlanmanın bir parçası olarak bulunabilir.
- **Özellikle diyabetli annelerin, diyabetik olmayan yeni doğan çocukları için karakteristik olan adacıkların sayısında ve boyutlarında artış.** Büyük olasılıkla fötal adacıklar, annedeki hiperglisemiye yanıt olarak hiperplaziye uğramaktadır.

Diyabetik makrovasküler hastalık. Diyabetik makrovasküler hastalığın belirtisi, aortayı, büyük ve orta çaplı arterleri



Resim 20.26 (A) Bir insan pankreatik eksplantında otoimmün insülit. Oklar, Langerhans adacıklarını çevreleyen iltihaplanmaya işaret ederken, çevresindeki asiner yapılar aslında normaldir. *(Fotoğraf: Martha Campbell-Thompson, JDRF Pankreas Organ Bağışçıları Ağı, Florida Üniversitesi, Gainesville, Florida tarafından sağlanmıştır.)* (B) Tip 2 diyabette pankreatik adacık amiloidozu. Amiloidoz, tipik olarak, önceki gözlemlerde adacık iltihabıyla birlikte olan bu diyabet formunun doğal gelişiminin geç döneminde görülür.

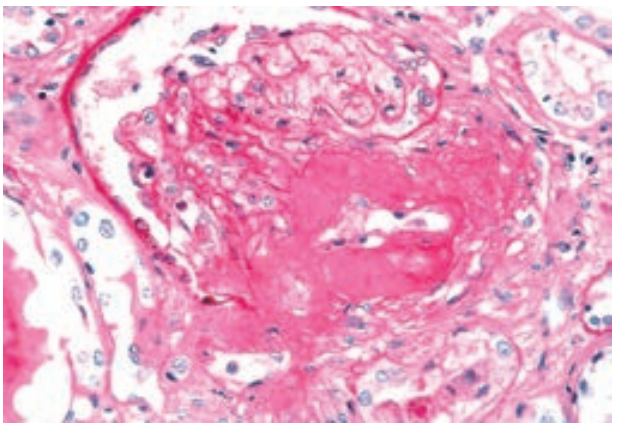
tutan, **hızlı gelişen ateroskleroz**dur. Daha şiddetli olması ve daha erken yaşta ortaya çıkması dışında, diyabetik olmayan kişilerde görülen aterosklerozdan ayırt edilemez (Bölüm 10). **Koroner arterlerdeki ateroskleroza bağlı myokard infarktüsü, diyabetlilerdeki en önemli ölüm nedenidir.** Anlamlı bir şekilde diyabetik kadınlarda, hemen hemen diyabetik erkeklerdeki kadar yaygındır. Ancak, üreme çağındaki diyabetik kadınlarda myokardiyal infarktüs nadir görülür. İlerlemiş vasküler hastalık sonucu gelişen, **alt ekstremitelerde gangren**, genel nüfusa göre diyabetli kişilerde 100 kat daha yaygındır. Büyük renal arterler de şiddetli aterosklerozun hedefindedir. Ancak diyabetin böbreklerdeki en çok zarar veren etkisi, ileride bahsedileceği gibi, glomerül düzeyinde ve mikrodolaşım üzerindedir.

Hipertansiyon ile birlikte görülen damar lezyonu olan **hyalen arteriolosklerozis** (10 ve 14. Bölüm), diyabetlilerde, diyabeti olmayanlara göre hem daha sık görülür hem de daha şiddetlidir. Fakat diyabete özgün değildir, diyabet veya hipertansiyon sorunu olmayan yaşlı kişilerde görülebilir. Arteriol duvarlarında amorf, hyalen bir kalınlaşma sonucu lümende daralma şeklindedir (Resim 20.27). Diyabetli kişilerde, hastalığın ağırlığının yalnız hastalığın süresi ile değil, hipertansiyonun var olup olmaması ile ilişkili olması şaşırtıcı değildir.

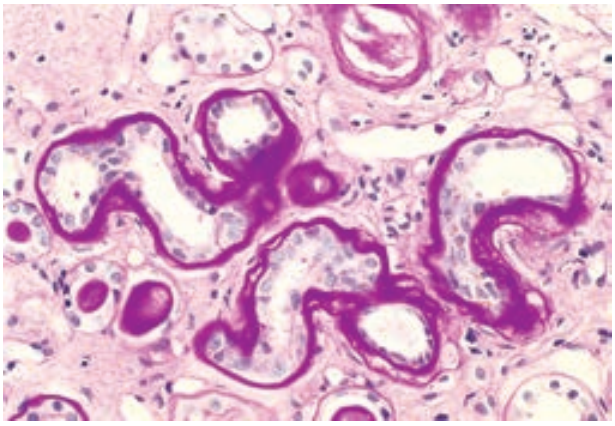
Diyabetik mikroanjiyopati. Diyabetin en değişmez morfolojik özelliklerinden biri **bazal membranların diffuz kalınlaşması**dır. Kalınlaşma en çok deri, iskelet kası, retina, böbrek glomerülü, böbrek medullasındaki kapillerlerde belirgindir. Bununla birlikte böbrek tubulusları, Bowman kapsülü, periferik sinirler ve plasenta gibi damarsız yapılarda da görülebilir. Hem ışık hem de elektron mikroskopisinde parankim veya endotel hücrelerini çevre dokulardan ayıran bazal lamina, esas olarak tip IV kollagenden oluşan konsantrik tabakalar halindeki hyalen materyalin varlığıyla belirgin şekilde kalınlaşmıştır (Resim 20.28). Bazal membranların kalınlığındaki artışa karşın, diyabetik kapillerlerin plazma proteinlerine karşı normalden daha geçirgen olduğu dikkate değerdir. **Diyabetik nefropati ve retinopati ile nöropatinin bazı türlerinin gelişiminin altında yatan temel neden mikroanjiopatidir.** Diyabeti olmayan yaşlılarda da aynı mikroanjiyopati görülebilir, ancak bunlar nadiren uzun süreli diyabetiklerdeki boyutlardadır.

Diyabetik nefropati. Böbrekler diyabetin ana hedef organlarıdır (Bölüm 14'e bakınız). Böbrek yetmezliği, bu hastalıktan ölüm nedenleri arasında myokard infarktüsünün hemen ardından gelir. Böbrekte 3 tür lezyona rastlanır: (1) **glomerül lezyonları**, (2) başta arterioloskleroz olmak üzere böbrek damar lezyonları, (3) nekrotizan papillit dahil olmak üzere pyelonefrit.

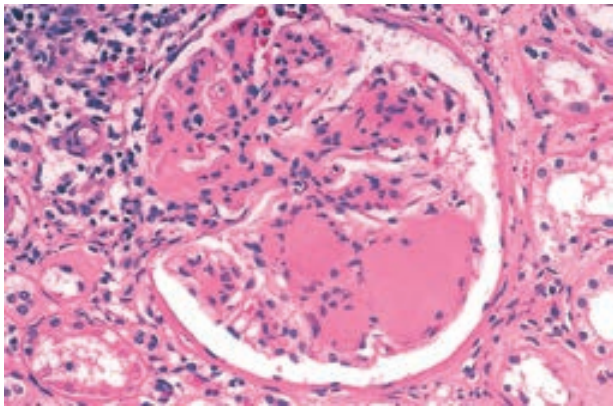
En önemli glomerül lezyonları kapiller bazal membran kalınlaşması, diffüz mezangial skleroz ve **nodüler glomerüloskleroz**dur. Glomerül kapiller bazal membranları, tüm uzunlukları boyunca kalınlaşmıştır. Bu değişiklik diyabetin



Resim 20.27 Periyodik asit-Schiff ile boyanlı örnekte şiddetli renal hiyalin arterioloskleroz. Belirgin bir şekilde kalınlaşmış, kıvrımlı afferent arteriole dikkat ediniz. Kalınlaşmış damar duvarının amorf niteliği belirgindir. *(Dr. M.A. Venkatachalam'ın izniyle, Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, Patoloji Bölümü, San Antonio, Teksas.)*



Resim 20.28 Diyabetik bir hastadan alınan bir örnekte, tübüler bazal membranların kalınlaşmasını gösteren renal korteks. (Periyodik asit-Schiff boyası).



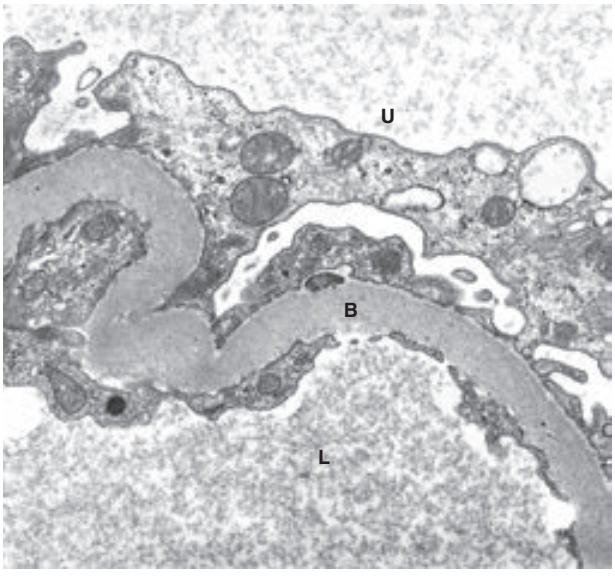
Resim 20.30 Uzun süredir diyabetli bir hastadan alınan bir böbrek örneğinde nodüler glomerülosklerozu. *(Dr. LisaYerian'ın izniyle, Chicago Üniversitesi, Patoloji Bölümü, Chicago, Illinois.)*

ortaya çıkışından itibaren birkaç yıl içinde, hatta bazen henüz böbrek işlevlerinde herhangi bir değişiklik olmadan elektron mikroskopi ile saptanabilir (Resim 20.29).

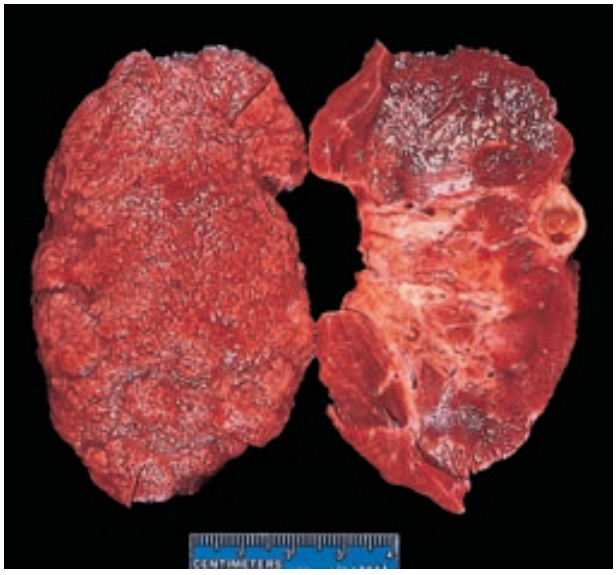
Yaygın mezangial skleroz, mezangial hücre çoğalması ve bazal membranda kalınlaşma ile birlikte gerçekleşen mezangial matriksteki artışı ifade eder. Hastalığı 10 yıldan daha uzun süredir bulunan kişilerin çoğunda bulunur. Glomerülosklerozu belirgin hale geldiğinde, hastada proteinüri, hipoalbüminemi ve ödem ile karakterize nefrotik sendrom ortaya çıkar (Bölüm 14).

Nodüler glomerülosklerozu (Kimmelstiel-Wilson lezyonu) glomerülün periferinde tabakalanmış matriks materyallerinden oluşan top şeklinde birikimlerle karakterize özel bir glomerül lezyonudur (Resim 20.30). Bu nodüller PAS pozitiftir ve genellikle içlerinde sıkışmış mezangial hücreler vardır. Nodüler glomerülosklerozu uzun süreli diyabeti olan kişilerin yaklaşık %15 ile 30'unda rastlanmakta olup, böbrek fonksiyon bozukluğunun ana faktörüdür. Diffüz mezengial skleroz yaşlılarda ve hipertansiyonu olanlarda da görülebilir. Bunun aksine, glomerülosklerozun nodüler şekli, hemen daima diyabet için patognomoniktir. Hem diffüz hem de nodüler glomerülosklerozu, korteks yüzeyinde ince granüler bir görünüm şeklinde nedbeleşmeye neden olacak derecede iskemi oluşturur (Resim 20.31).

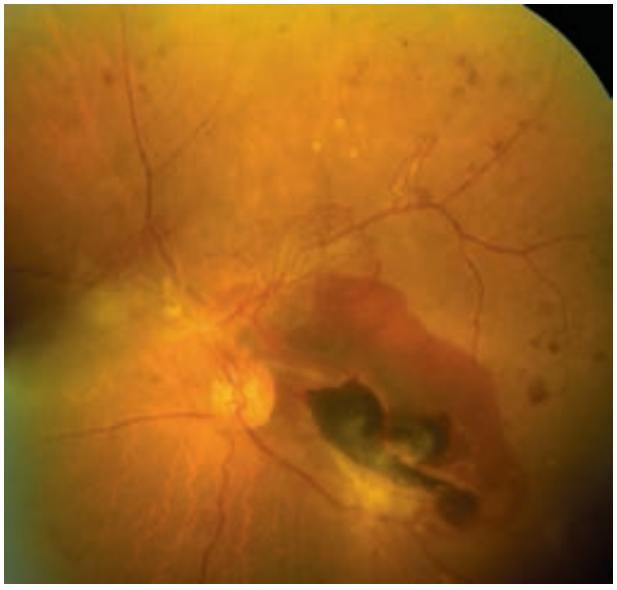
Renal ateroskleroz ve arterioloskleroz, diyabetiklerdeki makrovasküler hastalığın bir bölümünü oluşturur. Böbrek en sık ve şiddetli etkilenen organlardan biridir. Bununla birlikte arterler ve arteriollerdeki değişiklikler vücudun tümünde görülenlere benzer özelliktedir. Hyalen arterioloskleroz yalnızca afferent değil, efferent arteriolleri de etkiler. Diyabeti olmayan kişilerde efferent arterioloskleroza daha ender rastlanır.



Resim 20.29 Diyabetikte belirgin şekilde kalınlaşmış glomerüler bazal membranı (B) gösteren renal glomerulus. L, Glomerüler kılcal lümen; U, idrar boşluğu. *(Dr. Michael Kashgarian'ın izniyle, Yale ¬Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, New Haven, Connecticut.)*



Resim 20.31 Uzun süredir diyabetli bir hastada nefroskleroz. İkiye bölünmüş böbrek yüzeyi, diffüz granüler değişimi (*solda*) ve korteksin belirgin şekilde inceldiğini (*sağda*) göstermektedir. Bunlara ek, piyelonefritin sonucu olarak arasında bazı düzensiz çöküntüler ve rastlantısal bir kortikal kist de (*en sağda*) görülmektedir.



Resim 20.32 Diyabetik retinopatinin karakteristik morfolojik değişiklikleri. Bu özellikler retina kanamaları, eksüda, yeni damar oluşumu ve retinanın ayrışmasıyla ortaya çıkan ilerlemiş retina hasarını içermektedir (*sol alt köşe*) *(Dr. Rajendra Apte'nın izniyle, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, St. Louis, Missouri.)*

Pyelonefrit genellikle interstisyel dokularda başlayan, daha sonra tubulusları da tutacak şekilde yayılan, böbreğin akut veya kronik inflamasyonudur. Bu hastalığın hem akut hem de kronik biçimi diyabetikler gibi non-diyabetiklerde de ortaya çıkar. Ancak diyabetli kişilerde daha yaygındır. Akut pyelonefritin özel bir biçimi olan **nekrotizan papillit** (veya papiller nekroz) diyabetlilerde, diyabeti olmayanlara göre çok daha sık görülür.

Diyabetin göz komplikasyonları. Görme bozukluğu ve hatta bazen tam körlük gelişmesi, uzun süreli diyabetin en korkulan komplikasyonlarında biridir. **Göz tutulumu retinopati, katarakt oluşumu veya glokom biçiminde olabilir.** Retinopati, en sık görülen tutulum biçimidir ve birçok göz hastalıkları uzmanının hastalığı akla getirmesine yol açan ve bu hastalık için tanısal nitelikte birtakım değişikliklerden oluşur. Retina lezyonları iki şekilde ortaya çıkar: non-proliferatif retinopati ve proliferatif retinopati.

Non-proliferatif retinopatide retina içinde (intraretinal) ve retina önünde (preretinal) kanamalar, retinal eksuda, mikroanevrizmalar, venöz dilatasyonlar, ödem ve en önemlisi retinadaki kapiller damarlarda kalınlaşma (mikroanjiopati) görülür. Retinadaki eksuda "yumuşak" (mikroinfarktlar) veya "sert" (plazma proteinleri ve yağ birikimi) olabilir (Resim 20.32) Mikroanevrizmalar retinadaki koroid kapillerlerinin kese biçiminde genişlemesidir, göz dibi incelemesinde kırmızı benekler şeklinde görülür Damarlardaki genişlemeler perisitlerin kaybına bağlı olarak zayıflayan odaklarda oluşur. Retina ödemi muhtemelen kapiller geçirgenliğinin aşırı artmasının sonucudur. Bütün bunların altında yatan neden mikroanjiopatidir. Mikroanjiyopatinin kapiller damarlardaki perisitlerin kaybına ve kapiller damar yapısının odaksal zayıflamasına yol açtığı düşünülmektedir.

Proliferatif retinopati denilen proçes, yeni damar oluşumu ve fibrozistir. Bu lezyon, özellikle de makulayı tuttuğunda körlüğü de kapsayan bir dizi ciddi soruna yol açar. Vitreus kanamaları, yeni oluşan kapiller damarların yırtılmasının sonucudur. Ardından gelişen kanamanın organizasyonu sırasında retinada çekintilere neden olabilir (retinal ayrılma).

Diyabetik nöropati. Santral ve periferik sinir sistemi diyabetten etkilenmekten kurtulamaz. En sık görülen tutulum paterni alt ekstremitelerde hem motor hem de duyu (özellikle de duyu) fonksiyonlarını bozan simetrik periferik nöropatidir. Hem motor hem de duysal işlevler, ama daha çok ikincisi etkilenir. Diğer tutulum paternleri arasında barsak ve mesane işlevlerinde bozukluğa, bazen de cinsel isteksizliğe neden olan otonom nöropati ile ani ayak düşmesi, el bileği düşmesi veya izole kafa çifti felciyle belirti veren diyabetik mononöropatidir. Nörolojik değişiklikler direkt akson hasarı kadar, mikroanjiyopati ve sinirleri besleyen kapiller damarlarda geçirgenliğin artmasının sonucu olabilir.

Kronik Diyabetin Klinik Özellikleri

Daha önceki bölümlerde anlatıldığı gibi tip 1 ve tip 2 diyabet, hipergliseminin ortak belirtilerini içeren, farklı patofizyolojik antitelerdir. Tablo 20.6 tip 1 ve tip 2 diyabeti birbirinden ayırt eden klinik, genetik ve histopatolojik özelliklerin bazılarını özetlemektedir. Bununla birlikte, daha önce belirtildiği gibi, kontrolsüz veya kötü kontrol edilen hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkan tip 1 ve 2 diyabetlerin uzun süreli sekelleri benzerdir ve diyabetiklerde morbidite ve mortali-

Tablo 20.6 Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitusun Karşılaştırılması

Tip 1 Diabetes Mellitus	Tip 2 Diabetes Mellitus
Klinik	
Genellikle çocukluk ve ergenlikte başlangıç	Genellikle yetişkinlikte başlangıç; çocukluk ve ergenlikte insidans artışı
Normal kilo veya tanı öncesinde kilo kaybı	Hastaların büyük çoğunluğu obez (%80)
İnsülin seviyelerinde progresif azalma	Kan insülin artışı (erken); insülinde normal veya orta derecede azalma (geç)
Dolaşımdaki adacık otoantikorları	Adacık otoantikorları yokluğu
İnsülin tedavisi yokluğunda diyabetik ketoasidoz	Non-ketotik hiperosmolar koma
Genetik	
MHC sınıf I ve II genleriyle önemli ölçüde bağlantılı; CTLA4 ve PTPN22'deki polimorfizmlerle de bağlantılı	HLA genleriyle bağlantının yokluğu; diyabetojenik ve obeziteyle ilişkili gen adaylarıyla bağlantılı
Patogenez	
Adacık otoantijenlerine karşı self-toleransta bozulma	Periferik dokularda insülin direnci, beta hücrelerinin kompansasyon başarısızlığı Obezite ile ilişkili birçok faktör (dolaşan esterlenmemiş yağ asitleri, inflamatuar aracılar, adipositokinler) insülin direncinin patogeneziyle bağlantılı
Patoloji	
Otoimmun "insulit"	Adacıklarda amiloid birikimi (geç)
Beta hücrelerinde azalma, adacık atrofisi	Beta hücrelerinde hafif azalma

HLA, İnsan lökosit antijeni; *MHC,* majör histokompatibilite kompleksi.

tenin çoğundan sorumludur. Çoğu kez bu komplikasyonlar hipergliseminin ortaya çıkışından yaklaşık 15 ile 20 yıl sonra ortaya çıkar. Bundan sonra hastalığın ana kronik komplikasyonları açıklanmaktadır.

- *Uzun süredir devam eden diyabette, myokardial infarktüs, böbrek vasküler yetmezliği ve serebrovasküler olaylar gibi makrovasküler komplikasyonlar, en sık ölüm nedenleridir*. Diyabet hastalarının, diyabetik olmayanlara göre, koroner arter hastalığı insidansı, iki ile dört kat daha fazladır ve kardiovasküler komplikasyonlardan dört kat daha fazla ölüm riski vardır. Diyabete, sıklıkla, olumsuz kardiovasküler olayların gelişimini tetikleyen, hipertansiyon ve dislipidemi dahil olmak üzere, altta yatan durumlar eşlik eder (metabolik sendrom hakkında daha önceki bölüme bakınız). Kalp ve damar hastalıklarının karakteristik özelliği, büyük ve orta çaplı arterlerde hızlı gelişen aterosklerozdur (örn. makrovasküler hastalık). İnsülin direncinin oluşumunda obezitenin öneminden daha önce bahsedilmişti, fakat o da ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk etkenidir.
- *Diyabetik nefropati Birleşik Devletler'de son dönem böbrek hastalığının başta gelen nedenidir.* Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi, idrarda az miktarda albümin (günde 30 mg'dan fazla ancak 300 miligramdan mg'dan az) varlığıdır. Özel önlemler alınmazsa, Tip 1 diyabetlilerin yaklaşık %80'inde ve Tip 2 diyabetlilerin de yaklaşık %20 ile 40'ında, sonraki 10 ile 15 yıl içinde makroalbüminüri (idrarla günde 30 mg'dan fazla atılması) ile birlikte aşikar nefropati gelişir. Genellikle buna hipertansiyon da eşlik eder. Aşikar nefropatiden son dönem böbrek hastalığına progresyon, hastalar arasında değişkenlik gösterir ve progresyonun en önemli kanıtı glomerül filtrasyon hızının giderek azalmasıdır. Tanı konulduktan sonraki 20 yıl içinde aşikar nefropatisi olan Tip 1 diyabetlilerin %75'inden fazlasında ve tip 2 diyabet %20'sinde diyaliz ve böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığı gelişir.
- *Görme bozukluğu hatta bazen de tam körlük, uzun süreli diyabetin en çok korkulan sonuçlarından biridir*. Diyabet, Birleşik Devletler'de edinsel körlük nedenleri arasında 4. sırada gelmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ı ile %80'inde ilk tanı konulduktan yaklaşık 15 ile 20 yıl sonra bir tür diyabetik retinopati gelişir. Retinopatinin temel lezyonu -neovaskülarizasyon- retinada, VEGF'nin hipoksiye bağlı aşırı ekspresyonuna dayandırılabilir. Bu durum için mevcut tedavi, anti-anjiyogenik ajanların intravitreöz enjeksiyonunu içerir. Retinopatiye ek olarak, diyabetli hastalarda glokom ve katarakt gelişimine eğilim artmıştır. Bu hastalıkların her ikisinin de diyabetlilerde görme bozukluğu gelişiminde etkisi vardır.
- *Diyabetik nöropati*, merkezi sinir sistemi, periferik duysal ve motor sinirler ile otonom sinir sisteminde çeşitli klinik sendromlara yol açabilir. En sık sinir tutulumu paterni, alt ekstremitelerde hem duysal hem de motor işlevleri, özellikle de duysal işlevleri etkileyen, distal simetrik polinöropatidir (Bölüm 22). Zamanla üst ekstremitelerde de tutulur. Böylece "eldiven ve çorap" biçiminde polinöropati gelişmiş olur. Diğer tutulum şekilleri barsak ve mesane işlevlerinde sorun yaratan, bazen de impotansa yol açan otonom nöropati ve ani ayak düşmesi, bilek düşüklüğü şeklinde belirti veren diyabetik mononöropati ve izole kranial sinir felçleridir.
- Diyabetik hastalar, *cildin enfeksiyonlarına karşı artan duyarlılıktan, tüberkülozdan, pnömoniden ve piyelonefrit*ten muzdariptir. Bu enfeksiyonlar diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık %5'inin nedenidir. Diyabetik nöropatisi olan bir kişide ayak baş parmağındaki sıradan bir infeksiyon, en sonunda ölüme yol açabilen uzun bir komplikasyon zincirinin (gangren, bakteriyemi, pnömoni) ilk belirtisi olabilir.

Çeşitli büyük ölçekli prospektif çalışmalar diyabetin uzun dönem komplikasyonları ile birlikte ortaya çıkan morbidite ve mortalitenin, sıkı glisemik kontrol ile azaltılabileceğini açıkça göstermektedir. Tip 1 diyabet hastaları için tedavinin temeli insülinin yerine konulması iken; Tip 2 diyabet için sıklıkla diyet kısıtlamaları ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlar (insülin duyarlılığını düzeltir) "ilk basamak koruyuculuk" sağlar. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu, zamanla hiperglisemiyi azaltmak için tedavi girişimlerine gereksinim duyacaktır. Glisemin kontrolü klinik olarak, kan hücrelerinde, enzim etkisi olmadan glukoz eklenmiş hemoglobin olan*HbA1C* olarak da bilinen, glikozillenmiş hemoglobin yüzdesi ölçülerek değerlendirilir. Kan glukoz düzeyinden farklı olarak, HbA1C daha uzun bir zaman dilimi (2-3 ay) içerisindeki glisemi kontrolünün bir ölçütüdür, günlük farklardan göreceli olarak etkilenmez. ADA, uzun süreli komplikasyon riskini azaltmak için HbA1C seviyelerinin %7'den daha düşük bir seviyede tutulmasını önerir. Ek olarak, diyabet hastalarının, makrovasküler komplikasyon risklerini azaltmak için LDL, HDL kolesterol ve trigliseridleri optimal seviyelerde tutmaları gerekir. Sağlıklı ve aktif bir yaşam tarzının benimsenmesi, günümüz modern hastalıklarına karşı en iyi savunmalardan biri olmaya devam etmektedir.

ÖZET

DİABETES MELLİTUS: PATOGENEZ VE UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

- Tip 1 diyabet, adacık beta hücrelerinin ilerleyici yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalık olup mutlak insülin yetmezliğine yol açar. Hastalığın gelişiminde otoreaktif T hücreleri ile antikorlar rol oynarlar.
- Tip 2 diyabet insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu nedeni ile gelişerek göreceli insülin yetmezliği ile sonuçlanır. Otoimmünite rol oynamaz.
- Obezitenin, aşırı serbest yağ asitleri, adipokinlerin anormal seviyeleri ve yağ dokusu içinde değişen bir inflamatuar ortam gibi çeşitli faktörlerin aracılık ettiği insülin direnci (dolayısıyla Tip 2 diyabet) gelişimi ile önemli bağlantısı vardır.
- Diyabetin monogenik biçimleri nadir görülür ve primer beta hücresi disfonksiyonuna veya insülin-insülin reseptörü uyarılarında anormalliğe yol açan tek gen kusurları nedeniyle gelişir.
- Diyabetin uzun dönem komplikasyonları her iki tip için benzerlik gösterir ve esas olarak kan damarlarını, böbrekleri, sinirleri ve gözleri etkiler. Bu komplikasyonların gelişimi altta yatan üç mekanizmaya bağlıdır: AGE oluşumu, PKC aktivasyonu, poliol yolaklarında bozukluğun yol açtığı oksidatif stres.

PANKREASIN NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİ

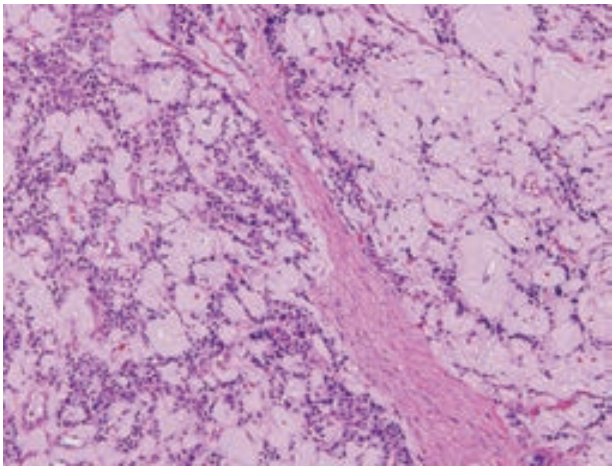
Adacık hücre tümörleri olarak da bilinen *pankreasın nöroendokrin tümörleri (PanNET'ler)*, ekzokrin pankreas tümörlerine kıyasla nadir görülür ve tüm pankreas neoplazilerinin yalnızca %2'sini oluştururlar. PanNET'ler en sık erişkinlerde görülür, tek veya multipl olabilir. Malign olduklarında, en çok metastaz yaptıkları organ karaciğerdir. Bu tümörler, pankreas hormonları salgılamaya yatkınlık gösterir ancak bazıları tümü ile işlevsiz olabilir. Nonfonksiyonel tümörler, sıklıkla fazla hormon üretimine bağlı semptomlarla ortaya çıkan fonksiyonel PanNET'lere göre klinik olarak daha geç fark edildikleri için tanı sırasında daha büyük lezyonlardır. İnsülinoma dışındaki bütün PanNET'ler, malign potansiyele sahip olarak kabul edilir. Aslında PanNET'lerin %60-90'ı yerel dokulara invazyon veya uzak metastaz gibi biyolojik agresifliğin açıkça malign özelliklerini sergilerler. Tümörler sıklıkla tümör baskılayıcı genler *MEN1* ve *PTEN*'de mutasyonlara veya ürünleri telomer uzunluğunu koruyan genlerde (örneğin *ATRX)* inaktive edici mutasyonlara sahiptir.

İnsülinomalar

Beta hücreli tümörler (insülinomalar) PanNET türlerinin en sık görülenidir ve kan şekeri seviyeleri 50 mg/dL'nin altına düştüğünde hipoglisemi ataklarına neden olacak düzeyde insülin üretiminden sorumludur. Bu ataklarda konfüzyon, bilinç bulanıklığı veya kaybı gibi belirtiler görülür. Atakları açlık veya egzersiz neden olur, beslenme veya damar yoluyla glukoz verildiğinde hemen kaybolur. İnsülinomaların çoğu cerrahi rezeksiyonla tedavi olur.

MORFOLOJİ

İnsülinomaların çoğunluğu, pankreas içinde sınırlı ve küçük boyutlarda (çapları 2 cm'den küçük) iken saptanırlar. Multifokal tümörlere veya pankreas dışında ektopik tümörlere de rastlanabilmesine rağmen, çoğu tek (soliter) lezyonlardır. İnsulinomalardaki malignite, olguların %10'undan azını oluşturur ve lokal invazyon veya metastaz temel alınarak tanı konulur. Histolojik incelemede bu benign tümörler belirgin şekilde dev adacıklara benzerler. Damarlara göre yönelimlerini koruyan tekdüze hücrelerin oluşturduğu düzenli kordonlar şeklindedir. Malign lezyonlar bile iyi diferansiye olma eğilimindedir ve yalancı bir kapsül ile çevrili olabilir. **Amiloid birikimi,** birçok insülinomada karakteristik bir özelliktir (Resim 20.33) Elektron mikroskobu altında neoplastik beta hücreleri, normal benzerleri gibi, belirgin yuvarlak granüller içerir.



Resim 20.33 Adacık hücresi tümörü olarak da adlandırılan pankreas nöroendokrin tümörü (PanNET). Neoplastik hücreler monoton görünümdedir ve minimal pleomorfizm veya mitotik aktivite gösterirler. Bir insülinomanın karakteristik özelliği olan bol miktarda amiloid birikimi vardır.

Gastrinomalar

Gastrinin belirgin düzeyde fazla salgılanması, genellikle gastrin üreten tümörlerden *(gastrinomalar)* kaynaklanır. Bu tümörler pankreasta görüldükleri gibi duodenumda ve pankreas çevresindeki yumuşak dokularda da ortaya çıkabilir (Bu alanlar "gastrinoma üçgeni" olarak adlandırılır). *Zollinger-Ellison sendromu, pankreatik adacık hücresi lezyonlarının gastrik asit hipersekresyonu ve gastrinomlu hastaların %90 ile %95'inde şiddetli peptik ülser* ile ilişkisini ifade eder. Bu durumda pankreatik veya doudenal bir tümörden gelişen hipergastrinemi aşırı mide asidi salgılanmasını uyararak *peptik ülsere neden olur.* Bu duodenum ve mide ülserleri sıklıkla çok sayıdadır. Toplumun genelinde bulunanlar ile aynı olmasına rağmen, alışılmış tedavilere sıklıkla yanıt vermez. Buna ek olarak, jejunum gibi alışılmamış yerleşim bölgelerinde de ülserler meydana gelebilir. İnatçı jejunal ülserler saptandığında Zollinger-Ellison sendromu akla gelmelidir. Etkilenen hastaların yarısından fazlasında ishal vardır ve ishal bunların %30'unda prezantasyon şeklidir.

MORFOLOJİ

Gastrinomalar, pankreasta, pankreas çevresinde ve duodenum duvarında ortaya çıkabilir. **Gastrin üreten tümörlerin yarısından fazlası lokal invazivdir veya tanı konulduğu sırada zaten metastaz yapmıştır.** Hastaların yaklaşık %25'inde gastrinomalar diğer endokrin tümörler ile birlikte görülür. Bu durum MEN-1 sendromunu oluşturur (ilerideki sayfalara bakınız). Sporadik gastrinomalar genellikle tek iken, MEN-1 ile birlikte görülen gastrinomalar sıklıkla multifokaldir. Pankreasın insülin salgılayan tümörleri gibi gastrin üreten tümörler de histolojik olarak sakin görünümdedir ve nadiren belirgin anaplazi gösterirler.

Adrenal Korteks

Adrenal bezler, gelişim, yapı ve işlev bakımından farklılık gösteren korteks ve medulla olmak üzere iki bölgeden oluşan bir çift endokrin organdır. *Korteks* farklı hücrelerden meydana gelen üç tabakadan oluşur. Adrenal bezin kapsülünün altında ince bir zona glomerulosa tabakası vardır. Aynı şekilde ince bir zona retikülaris medullayı çevreler. Arada kalan, geniş zona fasikülata toplam korteksin %75 kadarını oluşturur.

Adrenal korteks üç değişik türde steroid üretir:

- *Glukokortikoidler* (esas olarak kortizol), primer olarak zona fasikülatada, çok az bir kısmı zona retikülarisde üretilir.
- *Mineralokortikoidler,* zona glomerulozada üretilirler, en önemlisi aldosterondur.
- *Seks steroidleri* (östrojen ve androjenler), büyük kısmı zona retikülariste üretilir.

Adrenal medulla, esas olarak epinefrin olmak üzere *katekolaminleri* üreten ve salgılayan kromafin hücrelerden oluşur. Bu bölümde önce adrenal korteks, ardından da medulla hastalıkları ele alınacaktır. Adrenal korteks hastalıkları korteksin hiperfonksiyonu ile ilişkili olanlar ve korteksin hipofonksiyonu ile ilişkili olanlar olarak ikiye ayrılabilir.

ADRENOKORTİKAL HİPERFONKSİYON: HİPERADRENALİZM

Korteksin üç ayrı tabakasından üretilen hormonlardan biri veya birden çoğunun anormal üretiminden kaynaklanan 3 belirgin hiperadrenal klinik sendrom vardır:

- *Cushing sendromu,* aşırı kortizol varlığı ile karakterize
- *Hiperaldosteronizm,* aşırı mineralokortikoidden kaynaklanan
- *Adrenogential* veya *virilizan sendromlar,* aşırı androjenden kaynaklanan

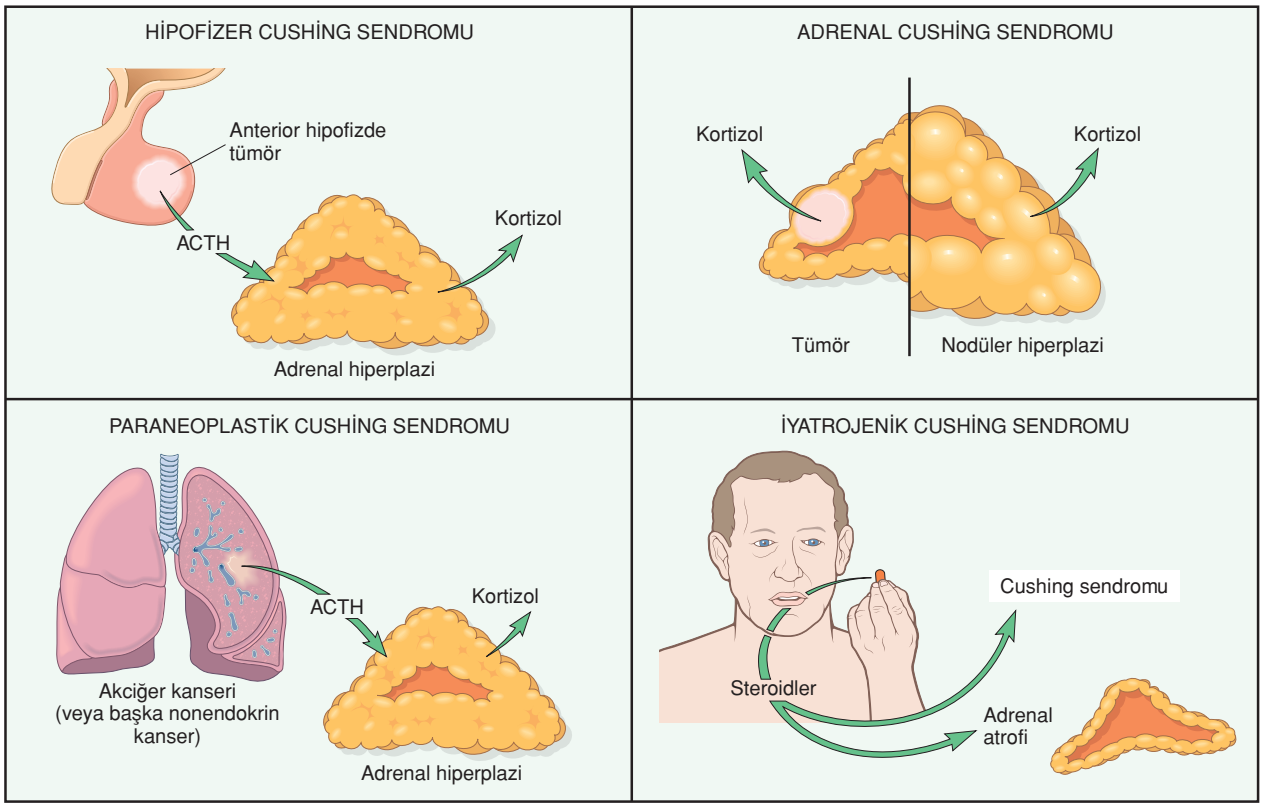
Adrenal steroidlerin ortak işlevleri nedeniyle bu sendromların bazılarının klinik özellikleri bazı benzerlikler gösterir.

Hiperkortizolizm: Cushing sendromu

Hiperkortizolizm (Cushing sendromu) artan glukokortikoid düzeylerinden kaynaklanır. Klinik uygulamada Cushing sendromu olgularının büyük kısmı dışarıdan glukokortikoid verilmesi sonucu gelişir (iyatrojenik). Geri kalan olgular endojen kaynaklıdır ve en yaygın üç bozukluk şunlardır (Resim 20.34):

- ACTH'nın fazla salgılanmasıyla birlikte görülen primer hipotalamus-hipofiz hastalıkları
- Hipofiz dışındaki neoplaziler tarafından ektopik ACTH salgılanması
- Primer adrenokortikal neoplaziler (adenom veya karsinom) ve nadiren primer kortikal hiperplazi

Cushing hastalığı olarak da bilinen, *ACTH'nın aşırı salgılanması ile birlikte görülen primer hipotalamus-hipofiz*



Resim 20.34 Cushing sendromunun farklı türlerinin şematik gösterimi: Üç endojen türden en sık görüleni ekzojen (iyatrojenik) türdür. *ACTH,* Adrenokortikotropik hormon.

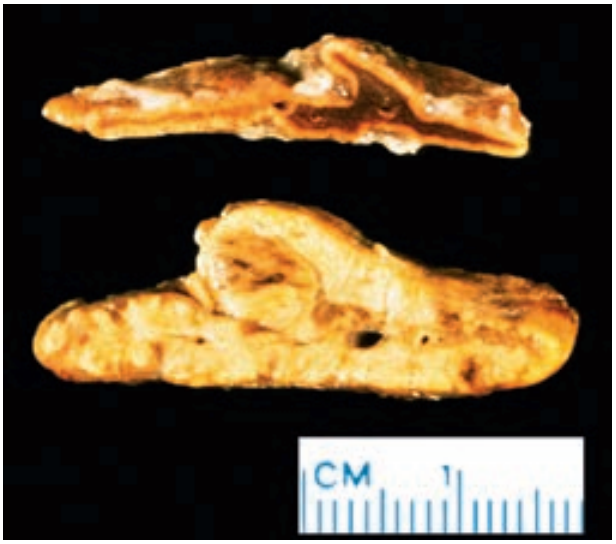
hastalığı kendiliğinden ve endojen etkenlerle ortaya çıkan Cushing sendromu olgularının yaklaşık %70'ini oluşturur. Bu hastalık kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla görülür ve en sık genç erişkin çağda (yirmili ve otuzlu yaşlarda) ortaya çıkar. Olguların büyük çoğunluğunda *hipofizde,* beyne kitle etkisi yapmayan, *ACTH üreten bir mikroadenom* bulunur. Bazı vakalarda mikroadenom vardır ve nadiren anterior hipofiz, ayrı bir adenom olmaksızın *kortikotrop hücre hiperplazisi* alanları içerir. Kortikotrop hücre hiperplazisi, hipotalamik bir kortikotropin salgılatan hormon (CRH) üreten tümör tarafından aşırı ACTH salımına primer veya daha seyrek olarak sekonder olabilir. Cushing hastalığı olan hastaların adrenal bezleri, artan ACTH düzeylerine sekonder olarak ortaya çıkan ("ACTH bağımlı" Cushing sendromu) değişik derecelerde nodüler korteks hiperplazisi (daha sonra tartışılacaktır) gösterir. Sonuç olarak, korteks hiperplazi hiperkortizolizmden sorumludur.

Hipofiz dışındaki tümörler tarafından *ektopik ACTH salgılanması*, Cushing sendromu olgularının yaklaşık %10'undan sorumludur. Her ne kadar karsinoidler, tiroidin medüller karsinomları ve PanNET gibi diğer neoplaziler de bu sendromla ilişkilendirilse de çoğunlukla sorumlu olan tümör, akciğerin *küçük hücreli karsinomudur*. Ektopik ACTH üreten tümörlere ek olarak, nadir nöroendokrin neoplaziler de ektopik CRH üreterek ACTH salgılanmasına ve hiperkortizolizme neden olur. Hipofiz kökenli türünde olduğu gibi adrenal bezler, artmış ACTH düzeyine sekonder olarak iki taraflı kortikal hiperplaziye uğrar, ancak bu kanserlere sahip hastalarda adrenal bezlerde büyümenin ardından hızlı bir çöküş dönemi gelir.

Primer adrenal neoplaziler, adrenal adenom ve karsinom gibi ve nadir olarak *primer kortikal hiperplazi,* endojen Cushing sendromu olgularının %15'i ile %20'sinden sorumludur; adrenal bezler otonom işlem gördükleri için, Cushing sendromunun bu türü *ACTH'dan bağımsız Cushing sendromu* olarak da adlandırılmaktadır. Adrenal Cushing sendromunun biyokimyasal bulgusu, serum kortizol düzeylerinin yüksek, ACTH düzeylerinin düşük olmasıdır. Olguların çoğunda adrenal Cushing sendromu, benign (adenom) veya malign (karsinom) olabilen tek taraflı bir adrenokortikal neoplaziden kaynaklanır. Adrenal kortekslerin primer kortikal hiperplazisi, Cushing sendromunun nadir bir sebebidir. Bu durumun iki türü vardır; ilki değişik boyutlarda makromodüller biçiminde ortaya çıkar (3 mm'den daha büyük çapta), diğerinde mikronodüller (1-3 mm arasında) bulunur.

MORFOLOJİ

Cushing sendromunun temel lezyonları hipofizde ve adrenal bezlerdedir. Cushing sendromunda hipofiz farklı nedenlere bağlı değişiklikler gösterir. En sık görülen değişiklik, endojen veya eksojen olarak alınan yüksek düzeyde glukokortikoidler nedeniyle meydana gelen Crooke'un hyalen değişikliğidir. Bu durumda, ön hipofizdeki granüler, bazofilik sitoplazmalı ACTH üreten hücrelerin yerini homojen, hafif bazofilik bir materyal almıştır. Bu değişiklik sitoplazmada intermediyer keratin iplikçiklerinin birikiminin sonucudur. Hipofizer Cushing sendromunda, bir adenom vardır (hipofiz hastalıkları bölümünde anlatılmıştır).



Resim 20.35 Adrenal bezin (*altta*) diffüz hiperplazisi, normal bir adrenal bezle (*üstte*) kontrast oluşturmuşmaktadır. Kesit yapıldığında adrenal korteks sarı renkli ve kalınlaşmıştır. Hafif bir nodülarite vardır. Anormal gland, her iki adrenal bezinde yaygın hiperplazi olan ACTH'ya bağlı Cushing sendromlu bir hastadan alınmıştır. *ACTH*, Adrenokortikotropik hormon.

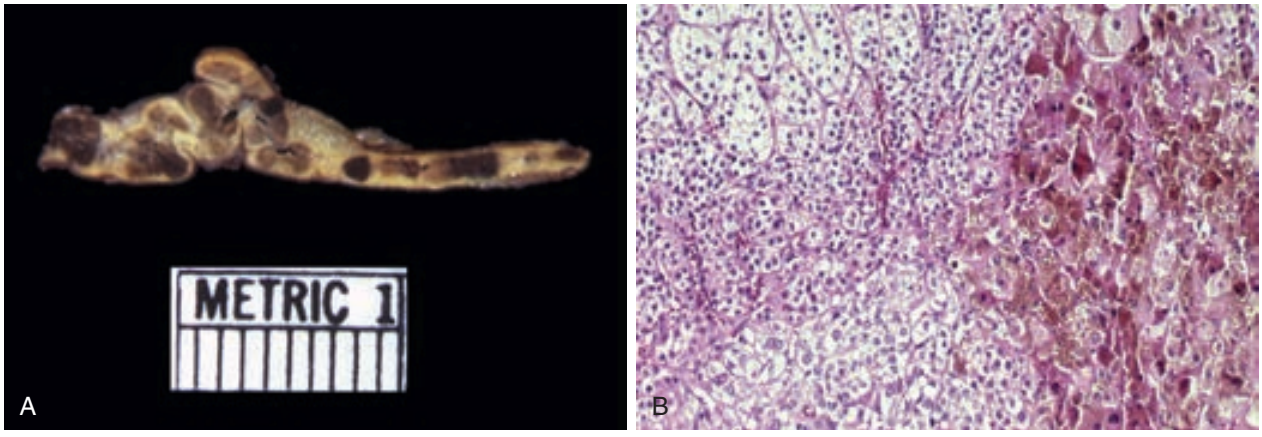
Adrenal bezlerdeki morfolojik değişiklikler aynı zamanda hiperkortizolizmin de nedenine bağlıdır ve şunları kapsamaktadır: (1) kortikal atrofi, (2) diffüz hiperplazi, (3) makro ya da mikronodüler hiperplazi, (4) bir adenom veya karsinom.

Dışarıdan verilen glukokortikoidlerin sonucunda sendrom gelişen hastalarda, endojen ACTH'ın baskılanması, zona fasikülata ve zona retükilarisin ACTH tarafından uyarılmamasına bağlı olarak iki taraflı **korteks atrofisi** ile sonuçlanır. Zona glomeruloza ACTH'dan bağımsız olarak işlev yaptığından, bu olgularda normal kalınlıktadır. Bunun tersine, endojen hiperkortizolizm olgularında adrenaller ya hiperplastiktir ya da bir kortikal neoplazi içerirler.

ACTH'ya bağımlı Cushing sendromu hastalarında **diffüz hiperplazi** bulunur (Resim 19.36). Her iki adrenal bez hafifçe veya belirgin şekilde büyümüştür. Her birinin ağırlığı 30 gr.'a varabilir. Adrenal kortekste yaygın kalınlaşma ve değişken nodülarite görülür. Ancak nodüler görünüm ACTH'dan bağımsız vakalardaki kadar belirgin değildir. Yaygın hiperplazi gelişen bezlerin sarı rengi, **yağdan zengin** hücrelerin varlığından kaynaklanır, mikroskopta vakuoller biçiminde görülür.

Primer kortikal hiperplazide korteksin yerini tümüyle **makronodüller** veya 1-3 mm çaplarında koyu pigmentli **mikronodüller** almıştır (Resim 20.36). Bu pigmentin bir "yıpranma ve aşınma" pigmenti olan lipofuksin olduğuna inanılmaktadır (2. Bölüm).

Adrenal korteksin **fonksiyonel adenomları veya karsinomları,** nonfonksiyonel adrenal neoplazilerden morfolojik olarak kesin bir ayrım göstermezler (daha sonra anlatılacaktır). Bu benign ve malign lezyonlarının her ikisi de 30'lu 50'li yaşlardaki kadınlarda daha yaygındır. Adrenokortikal **adenomlar** ince veya iyi gelişmiş bir kapsülle çevrili, sarı renkli ve çoğunlukla 30 gr.'dan daha düşük ağırlıklı tümörlerdir (Resim 20.37A). Mikroskopik incelemede normal zona fasikülata hücrelerine benzer hücrelerden oluşur (Resim 20.37B'ye bakınız). Cushing sendromu ile birlikte görülen **karsinomlar**, adenom-

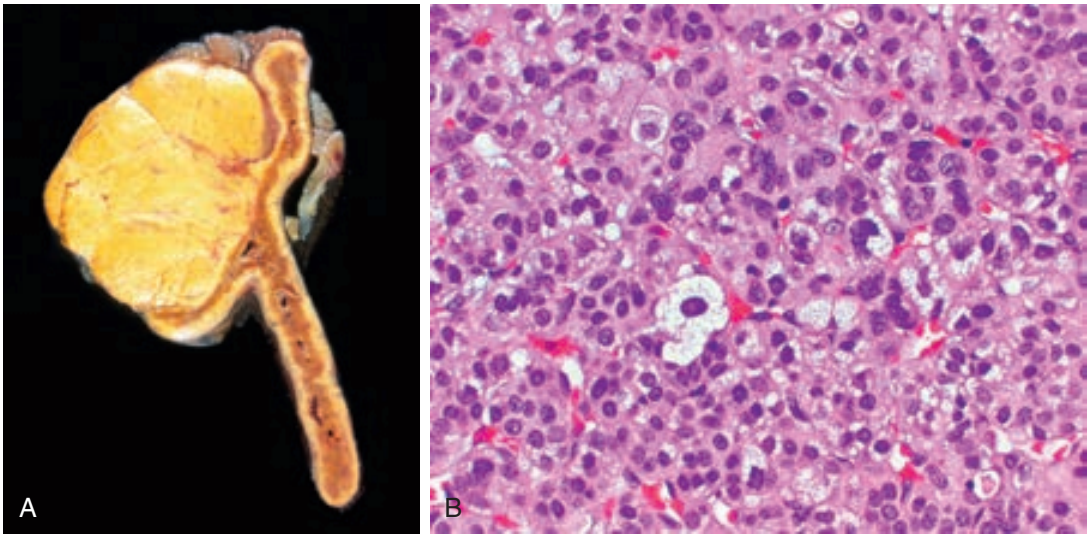


Resim 20.36 (A) Adrenal bezde belirgin pigmentli nodüller gösteren primer pigmentli nodüler adrenokortikal hiperplazi. (B) Histolojik incelemede, nodüller, alanın sağ tarafında görülen lipofuksin pigmenti içeren hücrelerden oluşur. *(Fotoğraflar, Dr. Aidan Carney'in izniyle, Mayo Kliniği Tıp Fakültesi, Rochester, Minnesota.)*

lardan farklı olarak daha büyük olma eğilimindedirler. Bu tümörler genellikle 200-300 gr'dan ağır, kapsülsüz kitlelerdir. Kanserlerin ileride ayrıntıları belirtilen anaplazi özelliklerinin tümüne sahiptirler. Fonksiyonel benign ve malign tümörlerde, hem komşu hem de karşı taraftaki adrenal korteks, endojen ACTH'nın, yüksek kortizol düzeyleri nedeniyle baskılanmasının bir sonucu olarak atrofiktir.

Klinik Özellikler

Cushing sendromunun bulgu ve belirtileri glukokortikoidlerin bilinen etkilerinin abartılı durumlarını temsil eder. Cushing sendromu yavaş ilerler ve diğer birçok endokrin bozukluk gibi erken evrede belirtileri hafif olabilir. Akciğerin küçük hücreli karsinomu ile birlikte ortaya çıkan Cushing sendromu, bu bakımdan bir istisna oluşturur ve altta yatan hastalık hızlı geliştiğinden birçok karakteristik belirtinin ortaya çıkmasını engeller. Hastalığın erken belirtileri arasında *hipertansiyon* ve *kilo artışı vardır.* Zamanla yağ dokusunun üç bölgede toplanması belirgin hale gelerek trunkal obezite, "ay yüzü", ensede ve sırtta yağ birikimi ("bizon hörgücü") ile sonuçlanır. Hiperkortizolizm nedeniyle hızlı kasılan (tip II) kas liflerinde oluşan seçici atrofi, kas kitlesinde azalma ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında güçsüzlükle sonuçlanır. Glukokortikoidler glikoneogenezi uyarıp, glikozun hücre içine alınmasını baskılayarak eşlik eden *hiperglisemi*, *glikozüri* ve *polidipsi* ile sekonder diyabete yol açar. İnsülin direncinin proteinler üzerindeki katabolik etkileri, kollajen kaybına neden olur. Sonuç olarak, deri ince ve frajildir, kolayca berelenir; *deri striaları* özellikle karın duvarında yaygındır (Resim 20.38). Kortizol ayrıca kemik erimesine yol açan kalsiyum metabolizması üzerinde çeşitli etkilere sahiptir ve bu da *osteoporoz* gelişmesine neden olur, sonuçta kırıklara karşı duyarlılık artar. Glukokortikoidler immün yanıtı baskıladığından, Cushing sendromu hastalarının bir-



Resim 20.37 Adrenokortikal adenom. (A) Adenom, nodüler hiperplaziden iyi sınırlı tek bir kitle oluşturmasıyla ayrılmaktadır. Makroskopik ve mikroskopik görünüme bakarak adrenokortikal adenomun kliniği öngörülemez. (B) Adrenal kortikal adenomun histolojik özellikleri. Neoplastik hücreler sitoplazmalarındaki lipid varlığı nedeniyle boş görünmektedir. Nukleuslarda hafif pleomorfizm vardır. Mitoz ve nekroz görülmemektedir.



Resim 20.38 Cushing sendromlu bir hasta. Karakteristik özellikler santral obezite, "ay yüz" ve karındaki strialardır. *(Lloyd RV ve ark'nın izniyle kullanılmıştır,* Atlas of nontumor pathology: endocrine diseases. *Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)*

çok enfeksiyonlara yakalanma riski artmıştır. Diğer belirtiler arasında, ruh hali değişimleri, depresyon ve açık psikoz gibi bir dizi *psikiyatrik belirti*nin yanı sıra *aşırı kıllanma* ve *menstrüasyon bozuklukları* yer alır. Hipofizer ya da ektopik ACTH sekresyonunun neden olduğu adrenal dışı Cushing sendromu, genellikle ACTH öncül molekülündeki melanosit uyarıcı aktiviteye sekonder olarak artan cilt pigmentasyonu ile ilişkilidir.

Hipofizer ve ektopik Cushing sendromunda, ACTH seviyeleri yükselir ve idrarda, yüksek miktarda kortikosteroid bulunur. Aksine, adrenal tümörlere sekonder Cushing sendromunda, ACTH seviyeleri düşüktür.

ÖZET

HİPERKORTİZOLİZM (CUSHİNG SENDROMU)

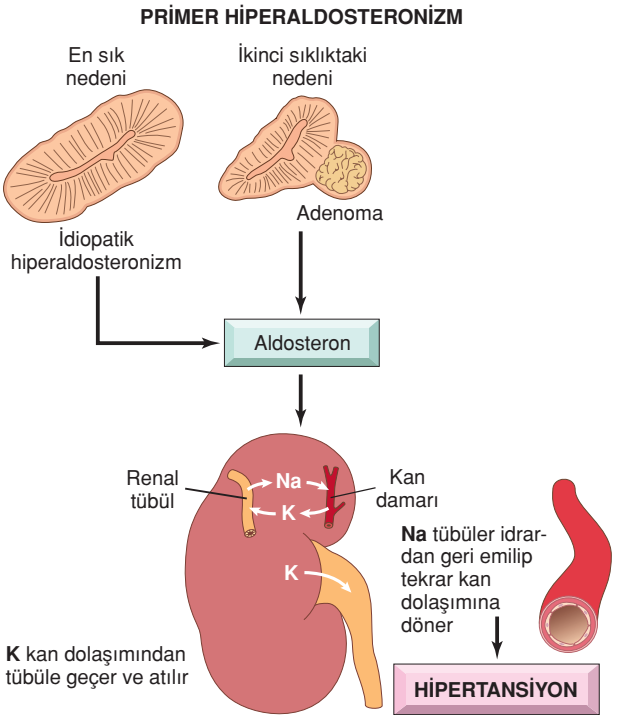
- Hiperkortizolizmin en sık nedeni, eksojen steroid verilmesidir.
- Endojen hiperkortizolizm, en sık ACTH üreten hipofiz mikroadenomuna sekonder olarak gelişir (*Cushing hastalığı*). Bunu, primer böbrek üstü bezi neoplazileri (*ACTH'dan bağımsız* hiperkortizolizm) ve akciğerin küçük hücreli karsinomu gibi tümörlerden paraneoplastik ACTH üretimi izler.
- Adrenallerdeki morfolojik değişiklikler; iki taraflı korteks atrofisi (eksojen steroid ile oluşan hastalıkta), bilateral diffüz ve nodüler hiperplazi (endojen Cushing sendromunun en sık bulgusu) veya adrenokortikal bir tümördür.

Hiperaldosteronizm

Hiperaldosteronizm, kronik aşırı aldosteron salgılanması ile karakterize bir grup benzer duruma verilen genel isimdir. Hiperaldosteronizm primer olabilir ya da adrenal dışı bir nedene bağlı sekonder gelişebilir.

Primer hiperaldosteronizm, renin-anjiyotensin sisteminin baskılanması ve plazma renin aktivitesinin azalması sonucunda, aldosteronun otonom aşırı üretimi anlamına gelir. Primer hiperaldosteronizmin nedenleri şunlardır (Resim 20.39):

- *Bilateral idiyopatik hiperaldosteronizm*, adrenal bezlerde iki taraflı nodüler hiperplazi ile karakterizedir. Primer hiperaldosteronizmin altında yatan en yaygın neden olup olguların %60'ını oluşturur. Bir alt grupta/Bir grup olguda, adrenal bezde eksprese edilen bir potasyum kanalı proteinini kodlayan *KCNJ5* geninde germline mutasyonlar bulunsa da idiyopatik hiperaldosteronizm patogenezi belirsizdir.
- *Adrenokortikal neoplazi,* aldosteron üreten bir adenom (en sık nedeni) olabilir veya nadir olarak adrenokortikal karsinom olabilir. Olguların yaklaşık %35'inde, primer hiperaldosteronizm, *Conn sendromu* olarak adlandırılan bir durum olan, aldosteron üreten tek bir adenom nedeni ile gelişir. *KCNJ5'in* somatik mutasyonları (daha öncesine bakınız) aldosteron salgılayan adenomların bir altgrubunda da bulunur.
- Nadiren *aldosteron sentaz geni olan CYP11B2*'nin aşırı etkinliğine yol açan bir genetik kusur sonucu, ailesel hiperaldosteronizm gelişebilir.



Resim 20.39 Primer hiperaldosteronizmin ana nedenleri ve böbrek üzerindeki temel etkileri.

*Sekonder hiperaldosteronizm*de, aldosteron salınımı renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonuna yanıt olarak meydana gelir. Bu durum, *plazma renin düzeyinde artış* ile karakterizedir ve şu gibi durumlarda rastlanır:

- Böbrek perfüzyonunda azalma (arterioler nefroskleroz, renal arter stenozu)
- Arteriel hipovolemi ve ödem (konjestif kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom)
- Gebelik (plazma renin substrat düzeyinde, östrojen kaynaklı artışların neden olduğu)

MORFOLOJİ

Aldosteron üreten adenomlar, hemen her zaman, soliter (tek), küçük (çapları 2 cm.'den küçük), iyi sınırlı lezyonlardır. Kesit yüzeyleri parlak, sarı renklidir ve şaşırtıcı olarak, aldosteronun normaldeki kaynağı olan glomeruloza hücrelerinden çok, fasikülata hücrelerine benzeyen, lipid yüklü korteks hücrelerinden oluşurlar. Genel olarak hücreler, boyut ve şekil olarak üniformdur; nadiren bir miktar nükleer ve hücresel pleomorfizm görülebilir. Aldosteron üreten adenomlara özgü bir özellik, ***spironolakton cisimleri*** olarak bilinen, eozinofilik, tabakalı, sitoplazmik inklüzyonların bulunmasıdır. Bu cisimler primer hiperaldosteronizm tedavisinde kullanılan antihipertansif bir ajan olan spironolakton tedavisinden sonra görülür. Cushing sendromu ile birlikte görülen kortikal adenomların aksine, hiperaldosteronizmle birlikte görülenler, genellikle ACTH salgılanmasını baskılamaz. Bu nedenle, komşu adrenal korteks ve karşı taraf adrenal bez atrofik değildir. ***Bilateral idiyopatik hiperplazi,*** normal zona glomerulozada bulunanlara benzer hücrelerin, fokal veya yaygın hiperplazisiyle belirgin duruma gelir.

Klinik Özellikler

Hiperaldosteronizmin en önemli klinik belirtisi hipertansiyondur. Rastgele seçilmiş hipertansiyon hastaları arasında %5 ile 10 olarak tahmin edilen görülme sıklığı ile primer hiperaldosteronizm, sekonder hipertansiyonun (belirlenebilen bir nedene sekonder gelişen hipertansiyon) en yaygın nedeni olabilir. Hiperaldosteronizme bağlı hipertansiyon, uzun dönemde kalp-damar hastalıklarına (örn. sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik hacim azalması gibi), inme ve myokard infarktüsü gibi yan etkilerin sıklığında artışa neden olur. *Hipokalemi*, renal potasyum kaybının bir sonucudur ve geliştiğinde güçsüzlük, parestezi, görme kusurları ve seyrek olarak da açık tetani gibi nöromusküler belirtiler verebilir. Hipokalemi, primer hiperaldosteronizmin zorunlu bir özelliği olarak kabul edilmişti, ancak şimdi, normokalemik hastaların yaklaşık %50'sine, büyük ölçüde erken teşhis nedeniyle, tanı konulmaktadır.

Primer hiperaldosteronizmde tedavi nedene göre değişiklik gösterir. Adenomlar cerrahi eksizyon ile tedavi edilebilir. Bunun tersine, sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinde daha sık görülen, iki taraflı hiperplaziye bağlı primer hiperaldosteronizmde cerrahi girişim yararlı değildir. Bu hastalarda en iyi yaklaşım, spironolakton gibi *aldosteron antagonistleri*yle gerçekleştirilen tıbbi tedavidir. Sekonder hiperaldosteronizm tedavisi, renin-anjiotensin sisteminin aşırı uyarılmasının altında yatan nedenin düzeltilmesini temel alır.

Adrenogenital Sendromlar

Adrenogenital sendromlar, androjen fazlalığının neden olduğu, primer gonadal bozukluklar ve birkaç primer adrenal bozukluk dahil olmak üzere birçok etiyolojiden kaynaklanabilecek bir grup bozukluğu ifade eder. Adrenal korteks iki bileşik salgılar: -dehidroepiandrosteron ve androstenedion-. Bunların androjenik etki gösterebilmeleri için periferik dokularda testosterona dönüştürülmeleri gerekir. Gonadlardan salgılanan androjenlerden farklı olarak adrenal bezde androjen oluşumunu, ACTH düzenler; bu nedenle, aşırı sekresyon, izole bir sendrom olarak veya Cushing hastalığının özellikleri ile kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Androjen fazlalığının adrenale ait nedenleri arasında *adrenokortikal neoplaziler* ile topluca *konjenital adrenal hiperplazi (KAH)* olarak isimlendirilen, nadir görülen bir grup hastalık yer alır. Androjen fazlalığı bulguları *(virilizasyon)* ile birlikte görülen adrenokortikal tümörlerin, adenomlardan çok karsinom olmaları muhtemeldir. Bu tümörlerin morfolojisi, fonksiyonel olan veya olmayan diğer korteks tümörleriyle aynıdır.

KAH otozomal resesif geçiş gösteren bir grup kalıtsal metabolik hastalığı temsil eder. Bunların her biri, özellikle kortizol olmak üzere, adrenal steroidlerin biyosentezinden sorumlu bir enzimin herediter kusuruyla karakterizedir. Bu hastalarda, kortizol üretiminde azalma, "feedback" inhibisyonunun olmaması nedeniyle ACTH sekresyonunda kompansatuar bir artışla sonuçlanır. Gelişen adrenal hiperplazisi, kortizol öncüsü steroidlerin üretiminde artışa yol açar, bunlar da virilizan etkileri olan androjen sentezine yönlenir. Belirli enzim kusurları virilizasyon sendromu ve tuz kaybıyla birlikte aldosteron salgılanmasını da azaltabilir. *En yaygın görülen enzim kusuru olan 21-hidroksilaz eksikliği* olguların %90'dan fazlasını oluşturur. 21 hidroksilaz eksikliği, altta yatan mutasyonun doğasına bağlı olarak enzimin tümüyle olmamasından hafif bir kaybına kadar değişik derecelerde olabilir. Adrenallerde kortizol, aldosteron ve seks steroidleri, çeşitli ara ürünler yoluyla kolesterolden sentezlenir. Kortizol ve aldosteron sentezi için 21-hidroksilaz gereklidir, ancak seks steroidleri için gerekli değildir. Bu nedenle, bu enzimin eksikliği, kortizol ve aldosteron sentezini azaltır ve ortak öncüleri, seks steroid yolağına çevirir.

MORFOLOJİ

Tüm KAH olgularında adrenal bezler **bilateral olarak hiperplaziktir,** bazen normal ağırlıklarının 10 ile 15 katına ulaşırlar. Adrenal korteks kalınlaşmıştır ve nodüler görünümdedir. Kesit yüzeyinde genişlemiş korteks, lipid kaybına bağlı olarak kahverengi görünümdedir. Çoğalan hücreler çoğunlukla lipid yüklü berrak hücrelerle karışmış kompakt, eozinofilik hücrelerdir. Çoğu hastada, ön hipofizde kortikotrop (ACTH üreten) hücrelerin hiperplazisi bulunur.

Klinik Özellikler

KAH'nin klinik belirtileri, spesifik enzim eksikliğine ve androjen fazlalığına bağlı anormallikleri içerir. Buna aldosteron

ve glukokortikoid eksikliği eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Enzim kusurunun özelliğine ve şiddetine göre klinik semptomlar perinatal dönemde, çocukluğun geç döneminde veya erişkin çağda (daha nadir) ortaya çıkabilir.

21-hidroksilaz eksikliğinde artmış androjenik aktivite kadınlarda, maskülinizasyon belirtilerine neden olur. Bu belirtiler bebeklerde klitoral hipertrofi ve psödohermafroditizmden, ergenlik sonrası kızlarda oligomenore, aşırı kıllanma ve akneye kadar değişkenlik gösterir. Erkeklerde androjen fazlalığı ile ilişkili olarak dış genital organların büyümesi ve genç hastalarda diğer puberte prekoks belirtileri görülür. KAH'lı erkeklerin çoğu fertildir, ancak bazılarında Leydig hücre gelişim kusuru ve oligospermi vardır. 21-hidroksilaz eksikliği olgularının yaklaşık üçte birinde, enzim kusuru, aldosteron yetmezliği oluşturmaya yetecek kadar şiddetlidir ve tuz (sodyum) kaybına yol açar. Eşzamanlı kortizol eksikliği, KAH'lı hastaları akut adrenal yetmezlik riskine sokar (ileride bahsedilecektir).

Dış genital organları belirsiz olan herhangi bir yenidoğanda KAH'den kuşkulanılmalıdır. Bebeklikte şiddetli enzim eksikliği, kusma, dehidrasyon ve tuz kaybı ile yaşamı tehdit eden bir durum oluşturabilir. Daha hafif seyreden türlerde, kadınlarda, menarşta gecikme, oligomenore veya aşırı kıllanma bulunabilir. Bu tür olguların hepsinde, androjen üreten bir over tümörü olasılığı mutlaka dışlanmalıdır. KAH tedavisi, dışarıdan glukokortikoid verilmesidir. Bu yolla yeterli glukokortikoid düzeyi sağlanmasına ek olarak ACTH seviyelerini de baskılayarak klinik anormalliklerin çoğundan sorumlu steroid hormonlarının aşırı üretimini azaltır. KAH'nin tuz tüketimine neden olan varyantlarında mineralokortikoid takviyesi gereklidir.

ÖZET

ADRENOGENİTAL SENDROMLAR)

- Androjen korteks iki durumda aşırı androjen salgılayabilir: adrenokortikal neoplaziler (genellikle *virilizan* karsinomlar) veya konjenital adrenal hiperplazi (KAH).
- KAH, steroid biyosentezindeki, genellikle kortizol biyosentezindeki defektlerle karakterize bir grup otozomal resesif bozukluktan oluşur. En sık görülen alt tipi 21-hidroksilaz enzimi eksikliğinden kaynaklanır.
- Kortizol üretimindeki azalma, telafi amacıyla ACTH salgılanmasında artışa neden olur, bu da androjen üretimini tetikler. Androjenler, kadınlarda maskulinizasyon (belirsiz genital bölge, oligomenore, hirsutizm), erkeklerde erken puberte gibi virilizan etkilere sahiptir. Bazı durumlarda ise tuz (sodyum) kaybı ve hipotansiyon görülür
- Adrenal korteksin bilateral hiperplazisi karakteristiktir.

ADRENAL YETMEZLİK

Adrenokortikal yetmezlik veya hipofonksiyonu, primer adrenal hastalığına (primer hipoadrenalizm) bağlı olarak veya ACTH eksikliğine bağlı olarak adrenal bezlerin uyarılmasının azalmasıyla (sekonder hipoadrenalizm) nedeniyle gelişebilir. Primer adrenokortikal yetmezlik *akut* (*adrenal kriz* olarak da adlandırılır) veya *kronik (Addison hastalığı)* olabilir.

Tablo 20.7 Adrenal Yetmezliğin Nedenleri

Akut
• Waterhouse-Friderichsen sendromu
• Uzun dönem kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi
• Altta yatan ronik adrenal yetmezliği olan hastalarda stres
Kronik
Otoimmün adrenalitis (gelişmiş ülkelerde olguların %60-%70'i)—APSI (*AIRE* mutasyonları) ve APS2 (poligenik) dahildir
Enfeksiyonlar Tüberküloz Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu Fungal enfeksiyonlar
Hemokromatozis
Sarkoidoz
Sistemik amiloidoz
Metastatik hastalık

APSI, APS2, Otoimmün poliendokrin sendrom tip I ve 2; *AIRE*, otoimmün düzenleyici gen.

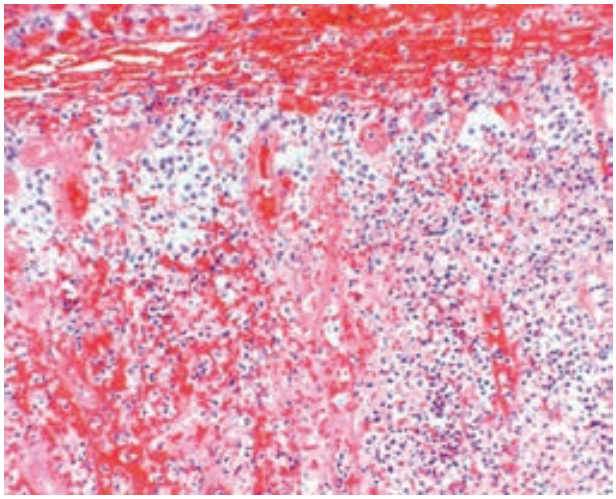
Akut Adrenokortikal Yetmezlik

Akut adrenokortikal yetmezlik sıklıkla, Tablo 20.7'de listelenen klinik tablolar şeklinde meydana gelir. Sınırlı fizyolojik rezervleri nedeniyle herhangi bir stres sonrasında kronik adrenokortikal yetmezliği olan kişilerde akut kriz gelişebilir. Dışarıdan kortikosteroid verilerek dengesi sağlanan hastalarda, steroidlerin ani kesilmesi veya akut strese yanıt verecek şekilde steroid dozlarının artırılmaması, atrofik adrenallerin glukokortikoid hormon üretebilme yeteneği olmadığı için benzer bir adrenal krize yol açar. *Şiddetli adrenal hemoraji*, akut adrenokortikal yetmezliğe neden olacak miktarda adrenal korteksi tahrip edebilir. Bu durum, antikoagülan tedavi altındaki hastalarda, cerrahi sonrası yaygın intravasküler koagülasyon gelişenlerde, gebelikte ve ağır sepsise yakalanmış hastalarda meydana gelir. Bunlardan sonuncusu *Waterhouse-Friderichsen* sendromu olarak bilinir (Resim 20.40). Bu yıkıcı sendrom klasik olarak *Neisseria meningitidis* septisemisiyle ilişkilendirilir fakat diğer mikroorganizmalardan da kaynaklanabilir. Waterhouse-Friderichsen sendromu herhangi bir yaşta, görülebilir, ancak çocuklarda daha sıktır. Adrenal kanamanın nedeni belirsizdir, ancak adrenaldeki küçük damarlara doğrudan bakteri ekilmesine, yaygın damar içi koagülasyon gelişmesine (Bölüm 4), endotoksin kaynaklı vaskülit veya bir tür hipersensistivite vaskülitine atfedilebilir.

Kronik Adrenokortikal Yetmezlik: Addison Hastalığı

Addison hastalığı veya kronik adrenokortikal yetmezlik, adrenal korteksin progresif yıkımı sonucunda meydana gelen nadir bir hastalıktır. Olguların %90'ından fazlası şu dört hastalıktan birine bağlıdır: *Otoimmün adrenalit, tüberküloz, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS)* veya *metastatik kanser* (bkz. Tablo 20.7).

- *Otoimmün adrenalitis* olguların %60 ile %70'inden sorumludur ve enfeksiyöz nedenlerin nadir olduğu ülkelerde primer adrenal yetmezliğin en yaygın nedenidir. Adından da anlaşıldığı gibi steroid üreten hücrelerin



Resim 20.40 Waterhouse-Friderichsen sendromu. Ağır sepsisi olan bir bebekte bilateral adrenal hemoraji sonucu gelişen akut adrenal yetmezlik. Otopside adrenal bezler ağır derecede hemorajikti ve küçülmüştü; bu fotomikrografta, az miktarda kortikal yapı seçilebilmektedir.

otoimmün yıkımı söz konusudur ve bu hastalarda bazı anahtar steroidojenik enzimlere karşı antikorlar saptanmıştır. Otoimmün adrenalit, çeşitli otoimmün poliendokrin sendromlara (*a*utoimmune *p*olyendocrine *s*yndromes) (APS) bağlı olarak meydana gelebilir. Bunlardan en iyi karakterize edileni APS1, 21. kromozom üzerindeki *otoimmün düzenleyici (AIRE)* gende oluşan mutasyonlar nedeniyle gelişir. Hedef organın yıkımıyla sonuçlanan, organa özgü otoimmün hastalıklarla birlikte görülen kronik mukokutanöz kandidiazis ve deri, diş minesi ve tırnaklarda gelişim bozuklukları (ektodermal distrofi) ile karakterizedir. AIRE proteini timusta doku antijenlerinin eksprese edilmesinde ve bu antijenlere özgü T hücrelerinin ortadan kaldırılmasında rol oynar (Bölüm 5). APS1'li bireyler, TH17 T hücreleri tarafından salgılanan ana efektör sitokinler olan IL-17 ve IL-22'ye karşı otoantikorlar geliştirir (Bölüm 5). Bu iki TH17 türevi sitokinler mantar enfeksiyonlarına karşı savunma için çok önemli olduğundan, etkilenen hastalarda kronik mukokutanöz kandidiazis gelişir.

- Özellikle tüberküloz ve mantarların yol açtığı *enfeksiyonlar* da primer adrenokortikal yetmezliğe neden olabilir. Önceden Addison hastalığı olgularının %90 kadarının nedeni olan tüberküloz adrenalit, antitüberküloz tedavinin gelişmesiyle çok daha az rastlanır hale gelmiştir. Tüberkülozun özellikle HIV enfeksiyonu ve immün yetmezlik nedeniyle yeniden ortaya çıkmasıyla, adrenal eksikliğin bu nedeni akılda tutulmalıdır. Tüberküloz adrenalit görüldüğünde, genellikle vücuttaki diğer bölgelerde, özellikle akciğerler ve genitoüriner sistemde aktif enfeksiyonla ilişkilidir. Mantarlar arasında *Histoplazma kapsülatum* ve *Koksidioides immitisin* yol açtığı dissemine enfeksiyonlar da kronik adrenokortikal yetmezlikle sonuçlanabilir. AIDS hastalarında, çeşitli enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, *Mikobakteriyum avium intrasellülare)* ve enfeksiyöz olmayan (Kaposi sarkomu) komplikasyonlar nedeniyle adrenal yetmezlik gelişme riski vardır.
- *Metastatik neoplaziler* adrenalleri de tutar ve adrenal yetmezliğin diğer potansiyel nedenidir. Adrenaller yaygın karsinomu olan hastalarda oldukça sık görülen metastaz yeridir ve böyle durumlarda bazen bir miktar adrenal yetmezliğe yol açacak düzeyde adrenal korteks yıkımına neden olur. Adrenallerdeki metastazların büyük bölümü akciğer ve meme karsinomu kökenlidir.

Sekonder Adrenokortikal Yetmezlik

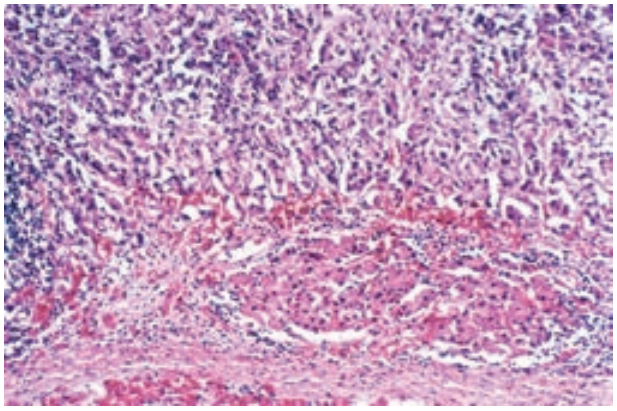
Hipotalamus ve hipofizde metastatik kanser, enfeksiyon, infarktüs veya radyasyona maruz kalma gibi ACTH üretimini azaltan herhangi bir hastalık, Addison hastalığı ile birçok benzerliği olan bir hipoadrenalizm sendromuna yol açar. ACTH yetmezliği yalnız başına görülebilir, ancak bazı durumlarda yalnızca multipl hipofiz hormon yetmezliği ile birlikte görülen panhipopituitarizmin bir parçasıdır. Primer yetmezliği olan hastalarda adrenal korteksin yıkıma uğramış olması, dışarıdan ACTH verildiğinde plazma kortizol düzeylerinde artış şeklindeki yanıtı engeller. Oysa sekonder adrenokortikal yetmezlik düşük serum ACTH düzeyi ile ve ACTH verildiğinde plazma kortizol düzeylerinde hızlı bir yükselme ile karakterizedir.

MORFOLOJİ

Adrenal bezlerin görünümü adrenokortikal yetmezlik nedenine göre değişir. **Sekonder hipoadrenalizm** olgularında adrenal bezlerin boyutu küçülerek genellikle geride kalan az miktarda lipide bağlı olarak sarı renklerini koruyan küçük, yassı yapılara dönüşür. Homojen ince bir şerit şeklini alan atrofik sarı korteks, merkezi sağlam bir medullayı çevreler. Histolojik incelemede, özellikle zona fasikülata ve zona retikülaristeki korteks hücrelerinde sitoplazmik lipid kaybına bağlı olarak atrofi görülür. **Primer otoimmün adrenalit,** suprarenal adipöz doku içinde belirlenmesi güç olabilen, büzüşmüş düzensiz bezler ile karakterizedir. Histolojik incelemede korteks, çökmüş bir bağ dokusu ağı içinde dağınık, kalıntı halindeki korteks hücrelerinden oluşur. Kortekste değişen miktarda lenfoid infiltrasyon vardır ve komşu medullaya yayılabilir (Resim 20.41). Bunun dışında medulla korunmuştur. **Tüberküloz ve mantar hastalıklarında** adrenal bez yapısı, bu enfeksiyonların diğer bölgelerinde oluşturduklarına benzer özellikte granülomatöz inflamatuar reaksiyon ile silinmiş görünümdedir. Hipoadrenalizmin nedeni, **metastatik karsinom** ise adrenaller büyümüş, infiltre eden tümör normal bez yapısının yerini almıştır.

Klinik Özellikler

Adrenokortikal yetmezlik klinik belirtileri, genelde adrenal korteksin en az %90'ı harap olana kadar dikkat çekmez. İlk belirtiler, sıklıkla ilerleyici güçsüzlük ve kolay yorgunluktur; bunlar spesifik olmayan şikayetler olduklarından gözden kaçabilir. *Gastrointestinal bozukluklar* sıktır. Bunlar arasında anoreksi, bulantı, kusma, kilo kaybı ve ishal yer alır. Primer



Resim 20.41 Otoimmün adrenalit. Kortikal hücrelerin, subkapsüler kenar hariç, tümüyle kaybına ek olarak, yaygın bir mononükleer hücre infiltrasyonu vardır.

adrenal hastalığı olan kişilerde, kandaki ACTH prekürsör hormon düzeyindeki artış, melanositleri uyararak sonuçta deri ve mukozal yüzeylerde *hiperpigmentasyon*a neden olur. Hiperpigmentasyon en sık özellikle yüz, aksillalar, meme başları ve perinede görülür. Bunun tersine, sekonder adrenokortikal yetmezliği olan hastalarda hiperpigmentasyon görülmez çünkü melanotropik hormon seviyeleri artmaz. Primer adrenal yetmezliği olan hastalarda, mineralokortikoid (aldosteron) etkinliğinin azalması, potasyum tutulumu ve sodyum kaybına yol açarak *hiperkalemi, hiponatremi, hacim azalması* ve *hipotansiyon* gelişimi ile sonuçlanır. Sekonder hipoadrenalizm de ise aldosteron sentezi normal veya normale yakın iken kortizol ve androjen salınımı yetersizdir. Glukokortikoid yetmezliği ve glukoneogenezin bozulması sonucunda nadiren hipoglisemi meydana gelebilir. Bebeklerde ve çocuklarda yetişkinlerden daha sıktır. Enfeksiyonlar, travma veya cerrahi girişimler gibi stresler, hastalarda, inatçı kusmalar, karın ağrısı, hipotansiyon, koma ve vasküler kollaps şeklinde kendini gösteren akut adrenal krizine neden olabilir. Kortikosteroidler hemen yerine konulmazsa hızla ölüm meydana gelir.

ÖZET

ADRENOKORTİKAL YETMEZLİK (HİPOADRENALİZM)

- Primer adrenokortikal yetmezlik, akut (Waterhouse-Friderichsen sendromu) veya kronik (Addison hastalığı) olabilir.
- Batı dünyasında, kronik adrenal yetmezlik, en sık, otoimmün poliendokrin sendromlar bağlamında gelişen otoimmün adrenalite sekonder olarak ortaya çıkar.
- Tüberküloz ve insan immün yetmezlik virüsü ile ilişkili fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyonlar ve adrenallere metastatik tümörler, kronik hipoadrenalizmin diğer önemli nedenleridir.
- Hastalar tipik olarak yorgunluk, bitkinlik ve mide barsak sistemi rahatsızlıklarıyla başvurur. Primer adrenokortikal yetmezlik, aynı zamanda yüksek ACTH düzeylerine eşlik eden derideki renk değişikliği ile karakterizedir.

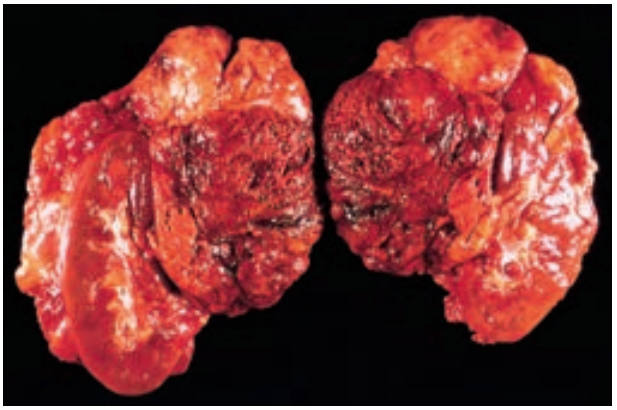
ADRENOKORTİKAL NEOPLAZİLER

Adrenokortikal hiperfonksiyon konusundaki anlatımlardan fonksiyone adrenokortikal tümörlerin değişik türlerde hiperadrenalizmden sorumlu olabildikleri anlaşılmış olmalıdır. **Fonksiyonel adenomlar, sıklıkla hiperaldosteronizm ve Cushing sendromu ile birlikte görülürken, virilizasyona yol açan bir tümör, daha çok karsinom olma eğilimindedir.** Bununla birlikte, adrenokortikal tümörlerin hepsi steroid hormon üretmez. Bir korteks tümörünün fonksiyonel olup olmadığı, klinik değerlendirme ile birlikte hormonun veya metabolitlerinin laboratuvarda ölçülmesi ile belirlenir.

MORFOLOJİ

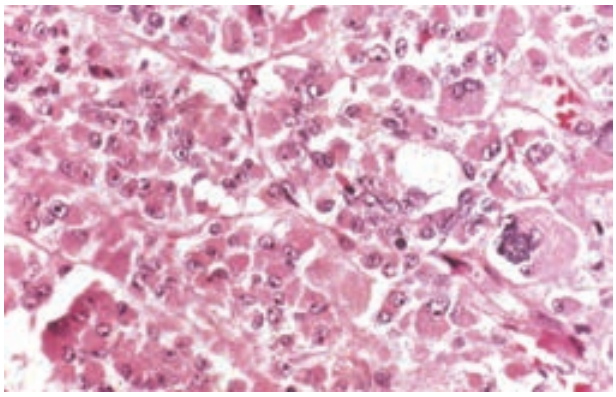
Adrenokortikal adenomlar, Cushing sendromu ve hiperaldosteronizm konusundaki tartışma sırasında daha önce tanımlanmıştı. Kortikal adenomları çoğu işlevsizdir. Genellikle otopside veya başka bir nedenle yapılan batın görüntülemesi sırasında rastlantısal olarak karşılaşılır. Aslında bu tür rastlantısal olarak saptanan tümörleri isimlendirmede kullanılan "**adrenal insidentaloma**" tıp sözlüğüne sessizce giren bir yarı-şaka bir takma isimdir. Adenomların kesit yüzeyi, genellikle tümör hücrelerindeki yağ varlığı nedeniyle sarı veya sarı-kahverengi görünümdedir (bkz. Resim 20.37). Genel kural olarak, ortalama 1-2 cm çapında küçük tümörlerdir. Mikroskopik incelemede, adenomlar, normal adrenal kortekste bulunanlara benzer hücrelerden oluşur. Diğer endokrin tümörlerde olduğu gibi benign tümörlerde pleomorfizme rastlanabilir ve bu, malignitenin güvenilir bir belirteci değildir.

Adrenokortikal karsinomlar, çocukluk çağı dahil her yaşta görülebilen nadir tümörlerdir. Adrenokortikal karsinomun nadir görülen iki kalıtsal nedeni, Li-Fraumeni sendromu (Bölüm 6) ve Beckwith-Wiedemann sendromudur (Bölüm 7). Olguların çoğunda, adrenokortikal karsinomlar, normal adrenal bezi tümüyle ortadan kaldıran, invaziv büyük tümörlerdir. Adrenokortikal karsinomlar, kesit yüzeyleri tipik olarak, alacalı görünümde, nekroz, kanama ve kistik değişiklikler içeren, sınırları belirsiz lezyonlardır (Resim 20.42). Mikroskopik incelemede, bu tümörlerin kortikal adenomlardakilere benzer iyi diferansiye hücrelerden veya adrenale metastaz yapmış indiferansiye bir tümörden ayırt edilmesi zor olan bizar şekilli, ple-



Resim 20.42 Adrenal karsinom. Tümör böbreği sarmış, üst kutbu basıya uğratmıştır. Yaygın kanama ve nekroz görülmektedir.

omorfik hücrelerden oluştuğu görülür (Resim 20.43). Adrenal kanserler adrenal veni, vena cava ve lenfatikleri invaze etme yönünde kuvvetli bir eğilime sahiptir. Akciğerlere ve diğer iç organlara uzak hematojen yayılımı olduğu gibi, bölgesel ve periaortik lenf nodlarına metastazlar sıktır. Kemik metastazları nadirdir. Ortalama sağkalım yaklaşık 2 yıldır. **Adrenal kortekste metastaz yapan karsinomların, primer adrenokortikal karsinomdan daha sık görüldüğü dikkate değerdir.**



Resim 20.43 Belirgin anaplazili adrenal karsinom.

Adrenal Medulla

Adrenal medulla, embriyolojik, işlevsel ve yapısal özellikleri ile adrenal korteksten farklıdır. Nöral krestten gelişen hücreler (kromaffin hücreler) ve bunları destekleyici (sustentaküler) hücrelerden oluşur. *Kromaffin hücreler*, potasyum dikromatla işlem gördüklerinde kahverengi-siyah renk aldıkları için bu şekilde isimlendirilirler. Sempatik sinir sistemindeki preganglionik sinir liflerinden gelen iletilere yanıt olarak katekolaminleri üretir ve salgılarlar. Kromaffin hücrelere benzer hücre kümeleri, adrenal dışı paraganglion sisteminde, tüm vücutta geniş bir alanda yaygın olarak dağılmıştır. Adrenal medullanın en önemli hastalıkları tümörlerdir. Bunlar arasında nöronal tümörler (nöroblastom ve daha olgun tipte ganglion hücre tümörleri) ve kromaffin hücrelerden oluşan tümörler (feokromositomalar) yer almaktadır.

ADRENAL MEDULLA TÜMÖRLERİ

Feokromositoma

Feokromositomalar, kromaffin hücrelerden oluşan tümörlerdir. Non-neoplastik benzerleri gibi genellikle katekolamin, bazı durumlarda ise peptid hormonları sentezler ve salgılarlar. Bu tümörler, nadiren de olsa aldosteron salgılayan adenomlar gibi cerrahi olarak düzeltilebilen bir hipertansiyon biçimine yol açtıkları için özel öneme sahiptirler.

Feokromositomalar genellikle "10lar kuralı"na uyarlar:

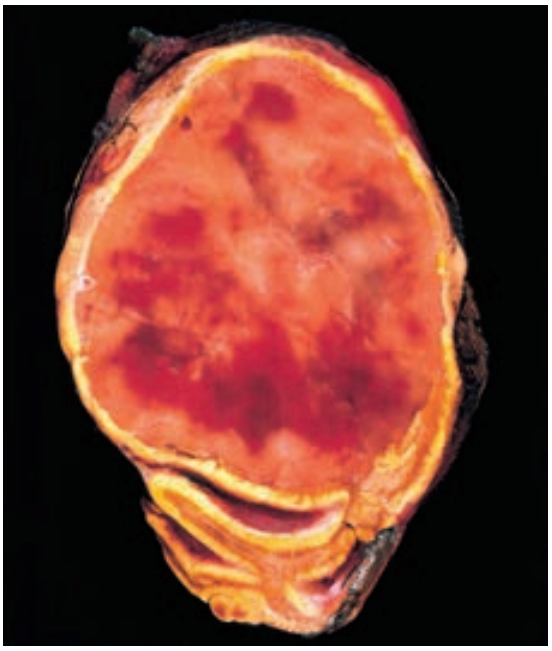
- *Feokromositomaların %10'u Zuckerkandl organı veya karotid cismi gibi ekstraadrenal bölgelerde* meydana gelirler. Bu tümörler, feokromositomadan çok *paraganglioma* olarak adlandırılırlar.
- *Adrenal feokromositomaların %10'u bilateral*dir. Ailesel sendromlarla birlikte olan olgularda bu oran %50 ye yükselir.
- *Adrenal feokromositomaların %10'u malign*dir. Bununla birlikte beraberinde görülen hipertansiyon, benign tümörlerde bile ciddi ve ölümcül komplikasyon potansiyeli oluşturur.
- Aşikar malignite, ekstraadrenal bölgelerde ortaya çıkan tümörlerde biraz daha yaygındır.
- *Adrenal feokromositomaların %10'u hipertansiyon ile ilişkili değildir.* Hipertansiyon ile ortaya çıkan %90'ından yaklaşık üçte ikisinde, zaman zaman ölümcül olabilen kan basıncında ve çarpıntıda ani artış ile ilişkili "paroksismal" ataklar vardır.

Bir "geleneksel" %10 kuralı ailesel olgulara uygulanabilir. Şimdi *feokromositoma ve paraganglioma gelişen kişilerin %25 kadarının bilinen en az altı genden birinde germline mutasyon taşıdığı* fark edilmiştir. Bunlar arasında MEN tip 2 sendromuna neden olan *RET* (ileride anlatılacaktır); tip 1 nörofibromatozise neden olan NF1 (Bölüm 22); von Hippel-Lindau hastalığına neden olan VHL (Bölüm 14 ve 23); ve mitokondriyal elektron taşınması ve oksijen algılamada görevli süksinil dehidrogenaz kompleksi *(SDHB, SDHC* ve *SDHD)* içinde alt birimleri kodlayan üç gen yer almaktadır. Bu alt birimlerden bir veya daha fazlasındaki fonksiyon kaybının, tümör oluşumunu arttıran, transkripsiyon faktörü hipoksi-bağımlı faktör lα'nın (HIF-lα) stabilizasyonuna yol açtığı varsayılmaktadır.

MORFOLOJİ

Feokromositomalar, boyut bakımından adrenal bez içinde yerleşmiş, iyi sınırlı küçük lezyonlardan kilogramlarla ölçülen büyük kanamalı kitlelere kadar değişiklik gösterir. Daha küçük boyutlu feokromositomalar, kesitlerinde, iyi sınırlı, komşu adrenal glandı sıkıştıran, sarı-pembe renkli lezyonlardır (Resim 20.44). Daha büyük lezyonlar kanamalı, nekrotik ve kistik olma eğiliminde olup tipik olarak normal adrenal bezi ortadan kaldırırlar. Daha önce belirtildiği gibi, taze tümör dokusu potasyum dikromat eriyiğinde bekletilirse, depolanmış katekolaminlerin oksidasyonuna bağlı olarak koyu kahverengi bir renk alır.

Mikroskopik incelemede, feokromositomalar, zengin damar ağıyla çevrili, özel destek hücrelerinin sardığı yuvalar şeklinde bölmelenmiş, ve poligonal veya iğsi şekilli kromaffin



Resim 20.44 Feokromositoma. Tümör ince bir korteks tarafından çevrelenmektedir ve kanama bölgelerini vardır. Geride kalan adrenal gland, altta virgül şeklinde görülmektedir.

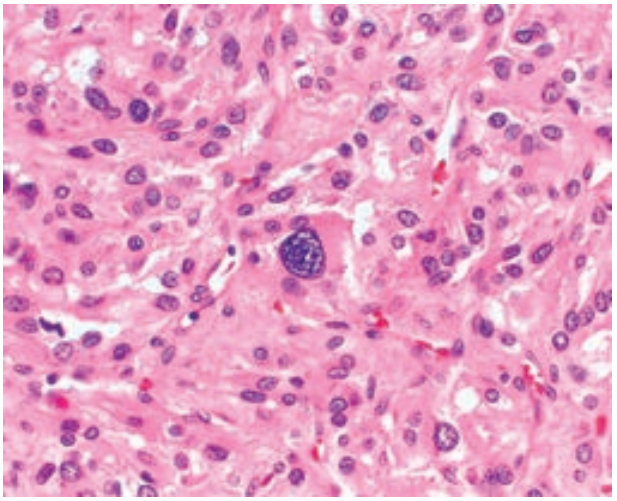
hücrelerinden oluşmaktadır (Resim 20.45). Tümör hücrelerinin sitoplazması ince granüler görünümdedir. Katekolamin içeren granüller çeşitli gümüş boyalarıyla görülebilir duruma getirilir. Elektron mikroskopi, katekolaminleri ve bazen de diğer peptidleri temsil eden, hücre zarına bağlı, değişik sayılarda elektron yoğun granülleri ortaya çıkarır. Tümör hücrelerinin nukleusları, sıklıkla şekil ve boyut bakımından oldukça farklılık gösterir. Bazı iyi huylu lezyonlarda, hem kapsüler hem de vasküler invazyonun yanı sıra hücresel pleomorfizm ile karşılaşılabilir. **Bu nedenle feokromositomalarda malignitenin kesin tanısı, sadece metastazların varlığına dayanır.** Bu metastazlar, bölgesel lenf düğümlerinde olabileceği gibi, karaciğer, akciğer ve kemik gibi daha uzak organları da tutabilir.

Klinik Özellikler

Feokromositomalarda *önde gelen klinik özellik hipertansiyondur, %90 hastada görülür.* Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde, taşikardi, çarpıntı, baş ağrısı, terleme, titreme ve endişe duygusu ile birlikte kan basıncında ani ve hızlı bir yükselme olarak tanımlanan paroksismal ataklar görülür. Böylesi ataklara aynı zamanda karın veya göğüs ağrısı, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Hastaların yarısından azında izole paroksismal hipertansiyon atakları vardır; daha yaygın olarak, hastalar, yukarıda belirtilen paroksismal ataklar tarafından noktalanan kan basıncında kronik, sürekli bir yükselme gösterirler. Kan basıncının yükselmesi, konjestif kalp yetmezliğini, pulmoner ödem, myokardial infarktüs, ventriküler fibrilasyon ve serebrovasküler olayları akut olarak tetikleyebilen, katekolaminlerin ani salınmasıyla indüklenir. Kardiak komplikasyonlar *katekolamin kardiyomiyopatisi* veya *katekolamin kaynaklı myokardial instabilite ve ventriküler aritmiler olarak* adlandırılan durumlardır. Bazı olgularda feokromositoma, ACTH ve somatostatin gibi başka hormonlar da salgılar. Bu yüzden bunların veya diğer peptid hormonların etkilerine bağlı klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Feokromositomaların laboratuvar tanısı, serbest katekolaminlerin, vanil mandelik asit ve metanefrinler gibi yıkım ürünlerinin idrardan atılımındaki yükselmenin gösterilmesini dayanır. İzole benign feokromositomalar, cerrahi olarak çıkarılarak tedavi edilir. Multifokal lezyonlarda hipertansiyon için uzun süreli tıbbi tedavi gerekebilir.

Nöroblastom ve Diğer Nöronal Neoplaziler

Nöroblastom, çocukluk çağının en sık görülen ekstrakranial solid tümörüdür. Bu tümörler, en sık yaşamın ilk 5 yılında meydana gelir ve bebeklikte de ortaya çıkabilir. Nöroblastomlar, sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinde veya nadiren beyinde meydana gelebilir. Ancak en yaygın olarak batında görülür. Bu tümörlerin çoğu adrenal medullada ya da retroperitoneal sempatik ganglionlarda ortaya çıkar. Ailesel olgular da tanımlanmış olmakla birlikte çoğu nöroblastom, sporadiktir. Bu tümörler, 7. bölümde diğer çocukluk çağı tümörleri arasında anlatılmıştır.



Resim 20.45 Feokromositomanın fotomikrografı, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşan karakteristik yuvalanmalarını göstermektedir. Bu örnekte katekolamin içeren granüller görülmüyor. İyi huylu olan feokromositomalarda bile tuhaf şekilli hücrelerin (bu görüntünün merkezindeki gibi) görülmesi nadir değildir.

Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları

MEN sendromları, multipl endokrin organlarda proliferatif lezyonlara (hiperplazi, adenom, karsinom) yol açan, genetik geçişli bir grup hastalıktır. Diğer kalıtsal kanserler gibi (Bölüm 6), MEN sendromları kapsamında ortaya çıkan tümörler, sporadik olarak görülen benzerleriyle paylaşmadıkları belli farklılıklar gösterir:

- Bu tümörler, sporadik kanserlere göre daha genç yaşta meydana gelir.
- Multiple endokrin organda, eş zamanlı (senkron) veya farklı zamanlarda (metakron) ortaya çıkarlar.
- Aynı organda olsa bile sıklıkla çok odaklıdırlar (multifokal).
- Tümör gelişiminin öncesinde tümörün köken aldığı hücreyi kapsayan asemptomatik endokrin hiperplazi evresi vardır (örn. MEN 2 sendromundaki hastaların neredeyse tümünde, medüller tiroid karsinomuna komşu tiroid parankiminde C hücre hiperplazisi vardır).
- Bu tümörler sporadik olarak gelişen benzer endokrin tümör olgularına göre daha agresiftir ve daha büyük oranda nüks ederler.

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 1

MEN-1 sendromuna, Menin adı verilen bir proteini kodlayan *MEN1* tümör baskılayıcı genindeki germline mutasyonlar neden olur. Menin, birkaç farklı transkripsiyon faktörü kompleksinin bir bileşenidir ve Menin fonksiyonunun kaybı, karşılık gelen bağlanma yerlerinin serbestleşmesine yol açarak endokrin neoplaziye neden olur. En sık tutulan organlar paratiroid, pankreas ve hipofizdir (pitüiter) ("3P").

- *Paratiroid. Primer hiperparatiroidi*, MEN-1 sendromunun en sık görülen belirtisidir (hastaların %80-95'i) ve hastaların çoğunda ilk ortaya çıkan belirtidir. 40-50 yaşındaki hastaların hemen hepsinde görülür. Paratiroid anormallikleri hem hiperplazi hem de adenomları içermektedir.
- *Pankreas.* Pankreasın endokrin tümörleri, MEN-1 hastalarının başta gelen ölüm nedenidir. Bu tümörler genellikle agresiftir ve sıklıkla metastazla belirti verirler. Pankreasın endokrin tümörleri sıklıkla fonksiyoneldir (örn. hormon salgılarlar). Gastrinoma ile birlikte görülen Zollinger-Ellison sendromu ve insülinomaya bağlı hipoglisemi, en sık görülen endokrin belirtilerdir.
- *Hipofiz.* MEN-1 sendromu olan hastalarda en sık karşılaşılan hipofiz tümörü, prolaktin salgılayan makroadenomdur. Bazı olgularda, somatotropin salgılayan tümörlere eşlik eden akromegali gelişir.

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ TİP 2

MEN tip 2, aslında, 10q11.2.A kromozom bölgesinde *RET* protoonkogenindeki etkinleştirici (örn. fonksiyon kazanımı) mutasyonların varlığına göre iki ayrı grup hastalıktır. MEN-2 sendromunda kuvvetli bir genotip-fenotip ilişkisi vardır. Mutasyon biçimlerindeki farkların, iki alt tip arasındaki özellik farklılığına yol açtığı tahmin edilmektedir. MEN-2, otozomal dominant kalıtsal geçiş gösterir.

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2A

MEN tip 2A'da en sık tutulan organlar arasında şunlar vardır:

- *Tiroid:* Tedavi edilmemiş hastaların hemen hepsinde, genellikle yaşamın ilk on yılında tiroid medüller karsinomu gelişir. Bunlar, genellikle çok odaklıdır ve her zaman komşu tiroid dokusunda C hücre hiperplazisi odaklarıyla birliktedir. *Ailesel medüller tiroid kanseri*, MEN-2A'nın, burada sayılan diğer karakteristik belirtileri taşımayan bir varyantıdır. Ailesel medüller karsinom, MEN-2'ye kıyasla, daha ileri yaşta görülür ve daha yavaş seyirlidir.
- *Adrenal medulla:*Adrenal feokromositomalar, hastalarının %50'sinde gelişir. Neyse ki, malign olanları %10'u geçmez.
- *Paratiroid:* Hastaların yaklaşık %10 ile 20'sinde primer hipertiroidi ile birlikte paratiroid hiperplazisi belirtileri gelişir.

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2B

MEN-2A'da görülen mutasyonlardan farklı olarak, RET'te, tek bir amino asit değişikliğinin, hemen hemen tüm MEN-2B vakalarından sorumlu olduğu görülmektedir. Hastalarda, MEN-2A göre genellikle multifokal ve daha agresif olan medüller tiroid karsinomları ve feokromositomlar gelişir. MEN-2B aşağıdaki ayırt edici özelliklere sahiptir:

- MEN-2B hastalarında *primer hiperparatiroidi gelişmez*.
- MEN-2B hastalarında *endokrin dışı belirtiler* karakteristiktir. Bunlar mukozal bölgelerde (gastrointestinal kanal, dudaklar, dil) ganglionöromlar ve aksiyel iskeletteki uzun kemiklerde Marfan sendromuna benzer bir görünüm veren *marfanoid bir yapı*dır (Bölüm 7).

Genetik testlerin bulunmasından önce, MEN-2 sendromu olan hastaların akrabalarında, sıklıkla spesifik olmayan yıllık biyokimyasal tarama testleri yapılırdı. Şimdi günlük uygulamaya giren genetik testler, MEN-2 sendromu olanların akrabalarında *RET* mutasyonu taşıyıcılarını erkenden belirlemekte ve daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Germ-ine RET mutasyonları taşıyan herkese, kaçınılmaz olarak gelişecek medüller karsinomu önlemek amacıyla profilaktik tiroidektomi önerilmektedir.

ÖNERİLEN KAYNAKLAR

Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ, et al: Pancreatitis- diabetes-pancreatic cancer: summary of a NCI-NIDDK workshop, *Pancreas* 42:1227-1237, 2013. *[Bu derleme özeti, diyabet ve pankreas kanseri arasındaki karmaşık ilişkiyi ve ayrıca yakın zamanda ortaya çıkan tip 3c veya pankreatojenik diyabet olarak bilinen antitenin tartışmaktadır. Tip 3c diyabetin nedenlerinden biri pankreas kanseridir.]*

Asa SL, Ezzat S: Genomic approaches to problems in pituitary neoplasia, Endocr Pathol 25:209-213, 2014. *[Bu tümörlerde en iyi tanınan iki otoriteden hipofiz neoplazisinin genomikleri üzerine bir inceleme.]*

Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al: Diagnosis and management of adrenal insufficiency, Lancet Diabetes Endocrinol *3*:216-226, 2015. *[Akut ve kronik adrenal yetmezlik etiyolojisi üzerine klinik yönlü bir derleme.]*

Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al: Primary hyperparathyroidism, Nat Rev Dis Primers 2:16033, 2016. *[Bu derleme, bu dergide, ağırlıklı olarak geniş bir kitle için yazılmış özet rakamlar ve genel bakışlar açısından diğer derlemelerin biçimini izlemektedir. Okuyucu, diğer ilgili hastalıkların tartışılması için dergiye periyodik olarak göz atmaya teşvik edilmektedir.]*

Burman KD, Wartofsky L: Clinical practice. Thyroid nodules, N Engl J Med 373:2347-2356, 2015. *[Tiroid nodüllerinin etiyolojisi ve tedavisi hakkında güvenilir bir derleme. Bölüm tartışmasına faydalı bir yazıdır.]*

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al: Type 2 diabetes mellitus, Nat Rev Dis Primers 1:15019, 2015. *[Tip 2 diyabet için mükemmel bir genel bakış, yine patofizyoloji ve komplikasyonlar hakkında genel bilgiler. Tartışma düzeyi bölümün kapsamı dışındadır, bu nedenle okuyucular bu derlemeyi bilgilerini desteklemek için kullanabilirler.]*

De Leo S, Lee SY, Braverman LE: Hyperthyroidism, Lancet 388:906918, 2016. *[Yaygın ve nadir görülen nedenler de dahil olmak üzere, hipertiroidi etiyolojisi üzerine mükemmel ve klinik yönlü güncel bir derleme.]*

Dralle H, Machens A, Basa J, et al: Follicular cell-derived thyroid cancer, Nat Rev Dis Primers 1:15077, 2015. *[Foliküler ve papiller neoplaziler dahil olmak üzere tiroid kanserlerinin zamana uygun biçimde gözden geçirilmesi. Bu dergideki derlemelerde olduğu gibi, metin, genetik, semptomlar, tanı ve yönetime yayılmıştır ve meraklı okuyucu için metne çok faydalı bir tamamlayıcı olabilir.]*

Faillot S, Assie G: Endocrine tumors: the genomics of adrenocortical tumors, Eur J Endocrinol 174:R249-R265, 2016. *[Adrenokortikal kanserlere odaklanan, aşağıdaki TCGA yazısının aksine, bu derleme adenomlar ve primer hiperplazi dahil olmak üzere diğer adrenal patolojilerin genetiğini de kapsamaktadır.]*

Higham CE, Johannsson G, Shalet SM: Hypopituitarism, Lancet 388:2403-2415, 2016. *[Etiyoloji ve yönetimi içeren hipopitüitarizm üzerine güncel bir derleme.]*

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al: Cushing's syndrome, Lancet 386:913-927, 2015. *[Genetik, patofizyoloji, laboratuvar tanısı, semptomlar ve yönetim dahil olmak üzere Cushing sendromu hakkında tam ve kesin bir derleme. Metin kapsamlıdır ve konuyla ilgilenenler için tamamlayıcı bilgiler içermektedir.]*

Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al: Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors, JAMA Oncol *2:1023-1029, 2016. [Papiller tiroid karsinomunun enkapsüle foliküler varyantı olarak bilinen eski antite için isimlendirmesinin değiştirilmesine yol açan tanımlayıcı makale. Bu makale, '' aşırı tanı '' kavramını anlamak için de önemlidir. Bu da görüntüleme yöntemlerinin hastalarda artan kullanımı nedeniyle giderek daha fazla bir faktör haline gelmektedir.]*

Pociot F, Lernmark A: Genetic risk factors for type 1 diabetes, Lancet 387:2331-2339, 2016. *[Tip 1 diyabetin karmaşık genetiği, özellikle HLA alelleri ve bunların çevre ile nasıl etkileşime girebileceği üzerine güncel bir derleme.]*

Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al: The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity, Lancet 383:1084-1094, 2014. *["Diyabet" olarak bildiğimiz antitenin, etiyolojik heterojenliğini ve çok çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin hiperglisemi fenotipine nasıl katkıda bulunduğuna dair mükemmel bir derleme.]*

Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al: Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma, *Cancer Cell* 29:723736, 2016. *[Kanser Genom Atlası'ndan (TCGA] adrenokortikal kanserlerin genomikleri üzerine yapılan açıklayıcı çalışma.]*