

Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Yaklaşım

Editörler: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tatlı
Dr. Öğr. Üyesi Saim Türkoğlu

Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Yaklaşım

Editörler:

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tatlı

Dr. Öğr. Üyesi Saim Türkoğlu



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Yaklaşım

Editörler: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tatlı • Dr. Öğr. Üyesi Saim Türkoğlu

Language: Turkish

Publication Date: 2026

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-8998-12-2

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1266>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Tatlı, M., Türkoğlu, S. (ed) (2026). *Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Yaklaşım*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1266>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Yaklaşım başlıklı bu eser, endokrin sistem hastalıklarının tanı, tedavi ve izlem süreçlerinde farklı tıp disiplinlerinin bütüncül katkısını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Günümüzde endokrin hastalıklar yalnızca belirli bir uzmanlık alanının sınırları içinde değerlendirilemeyecek kadar geniş, çok boyutlu ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle hasta yönetiminde endokrinoloji, radyoloji, beyin cerrahisi, aile hekimliği, acil tıp ve diğer ilgili branşlar arasında etkili bir iş birliği büyük önem taşımaktadır.

Bu kitapta; tiroid nodüllerinde minimal invaziv ablasyon tedavilerinden erkek hipogonadizmine, santral puberte prekoks olgularından endokrin hastalıklara beyin cerrahisi yaklaşımına, birinci basamak sağlık hizmetlerinin rolünden primer hiperparatiroidinin sistemik etkilerine kadar güncel ve klinik pratiğe doğrudan katkı sunan konular ele alınmıştır. Her bölüm, kendi alanında yetkin yazarlar tarafından kaleme alınmış olup güncel literatür eşliğinde multidisipliner bakış açısıyla hazırlanmıştır.

Eserin temel amacı, endokrin hastalıkların yönetiminde branşlar arası etkileşimi güçlendirmek, klinisyenlere güncel bilgi sunmak ve hasta bakım kalitesine katkıda bulunmaktır. Bu yönüyle kitap; uzmanlık öğrencileri, pratisyen hekimler, uzman hekimler ve multidisipliner hasta yönetimine ilgi duyan tüm sağlık profesyonelleri için yararlı bir başvuru kaynağı niteliği taşımaktadır.

İçindekiler

Ön Söz iii

Bölüm 1

Tiroid Nodüllerinde Minimal İnvaziv Ablasyon Tedavileri: Radyofrekans Ablasyon Odaklı Güncel Yaklaşım 1
Mahir Coşkun

Bölüm 2

Erkek Hipogonadizmi: Tanı, Tedavi ve Multidisipliner Yönetim 15
Muhammed Tosun

Bölüm 3

Santral Puberte Prekoks: Güncel Tanı, Tedavi ve Multidisipliner Yönetim 29
Zeynep Uzan Tatlı

Bölüm 4

Endokrin Hastalıklara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı (Nöroşirürjikal Yaklaşım) 41
Veli Çıtışlı

Bölüm 5

Endokrin Hastalıklarda Birinci Basamağın Rolü: Aile Hekimliği Perspektifinden Multidisipliner Yönetim 73
Julide Merve Ekici Duman

Bölüm 6

Primer Hiperparatiroidinin Sistemik Boyutu ve Multidisipliner Yönetimi 83
Azad Duman

Tiroid Nodüllerinde Minimal İnvaziv Ablasyon Tedavileri: Radyofrekans Ablasyon Odaklı Güncel Yaklaşım

Mahir Coşkun¹

Özet

Tiroid nodülleri toplumda sık görülür ve çoğu benign karakterdedir. Tedavi kararı; nodülün ultrasonografik özellikleri, fonksiyonel durumu, sitolojik değerlendirmesi ve hastanın semptom/kozmetik yakınmaları temelinde bireyselleştirilir. Son yıllarda, minimal invaziv bir yaklaşım sunan ultrason eşliğinde ablasyon tedavileri; kısa iyileşme süresi, ayaktan uygulanabilmesi ve çoğu olguda sağlam tiroid parankimini koruması nedeniyle cerrahiye alternatif veya tamamlayıcı seçenek olarak öne çıkmıştır. Bu bölümde tiroid nodüllerinde ablasyon öncesi değerlendirme basamakları (risk sınıflaması, biyopsi endikasyonları, ses değerlendirmesi ve antikoagülan yönetimi), termal ablasyonun biyofizik prensipleri ve klinikte kullanılan yöntemler (radyofrekans ablasyon, lazer ablasyon, mikrodalga ablasyon, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason) sistematik biçimde ele alınmaktadır. Ayrıca kistik ağırlıklı nodüllerde kimyasal bir yöntem olan alkol ablasyonunun yeri vurgulanmaktadır. Özellikle radyofrekans ablasyon; lokal anestezi altında transistmik yaklaşım ve hareketli atış tekniği gibi standartlaştırılmış uygulama prensipleriyle ayrıntılı olarak açıklanmakta; uygun hasta seçimi, hidrodiseksiyonla komşu kritik yapıların korunması ve işlem sırasında komplikasyonların erken tanınması üzerinde durulmaktadır. Son olarak, ablasyon sonrası ultrasonografik değerlendirme, kısa ve uzun dönem takip planı, etkinlik ölçütleri (hacim küçülme oranı, semptom/kozmetik skorlar) ve olası komplikasyonlar güncel kanıtlar ışığında özetlenmektedir.

1 Department of Endocrinology, Van Yuzuncu Yil University, Van, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9827-8152

1. Giriş

Tiroid nodülleri tiroidin sık karşılaşılan lezyonlarındanır. Otopsi serilerinde yetişkin insanların %50'sinde tiroid nodülleri saptanmıştır. Bu nodüller benign, malign, fonksiyonel ve non fonksiyonel özellikte olabilirler. Tiroid nodüllerinin tedavisi ve takibine nodülün özelliklerine göre karar verilir. Nodüllerin tedavisinden önceki en önemli basamak ultrasondur. Nodülün boyutu, kanlanma özellikleri, sınır düzeni, komşu dokularla olan ilişkisi gibi özellikler mutlaka ultrasonla değerlendirilmelidir. Ultrason değerlendirilmesinin yanında nodülün fonksiyonelliğini tespit etmek için laboratuvar testleri istenmelidir. Ultrason ve laboratuvar değerlendirmelerinden sonra uygun olan nodüllere tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılır. Bu değerlendirmelerden sonra nodülün tedavisiyle ilgili karar verilir. Tedavi yöntemi olarak cerrahi, radyoaktif iyot veya özellikle son yıllarda önemi ve kullanımı gittikçe artan termal ablasyon yöntemleri seçilebilir. Bazı nodüllerse yalnızca takip edilerek izlenir. Kitabımızda tiroid nodüllerinde kullanılan ablasyon teknikleri anlatılacaktır. (1-3)

2. ABLASYON ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

2.1. Nodül Özelliklerine Göre Ablasyona Uygunluğunun Belirlenmesi

Benign ve Malign Tiroid Nodül Ayrımının Yapılması: Ultrason ve laboratuvar testleri yapıldıktan sonra nodüllerin benign ve malign ayrımının yapılabilmesi için TİİAB yapılmalıdır. Her tiroid nodülüne biyopsi yapılmaz. Biyopsi kararı verilirken çeşitli tiroid dernekleri tarafından oluşturulmuş tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemleri (TIRADS) kullanılabilir. Bu sistem genelde 1-5 arası puanlanır. Ve her bir puana göre nodülün biyopsiye ihtiyacı olup olmadığı belirlenir. TIRADS 1-2 puan alan nodüller benign karakterdeyken TIRADS 4-5 nodüller ise malignite açısından yüksek şüphelidir. (Tablo 1) Termal ablasyon öncesi nodüllere biyopsi yapıp benign malign ayrımı yapılmalıdır. (1, 2)

Tablo 1: TIRADS Sınıflaması (ACR önerileri)

SINIFLAMA	Malignite Riski	Biyopsi Endikasyonları
TIRADS-1	Benign	Yok
TIRADS-2	Şüpheli Değil	Yok
TIRADS-3	Hafif Şüpheli	≥2.5 cm ise biyopsi ≥1.5 cm ise takip
TIRADS-4	Orta Şüpheli	≥1.5 cm ise biyopsi ≥1 cm ise takip
TIRADS-5	Yüksek Şüpheli	≥1 cm ise biyopsi ≥0.5 cm ise takip

Malign Tiroid Nodülleri: Tiroid kanserlerinde ilk tercih edilen tedavi cerrahidir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinden papiller tiroid kanserinde (PTK) seçilmiş bazı hastalarda termal ablasyon tercih edilebilir. Bu konuda özellikle RFA yöntemiyle umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Giderek artan sayıda veri RFA'nın etkinliğini gösterse de bu konuyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Önerilere baktığımızda sitolojiyle doğrulanmış agresif olmayan bir PTK alt tip; mikrokarsinom boyutunda, metastatik lenfadenopatisi yoksa, cerrahi için yüksek risk mevcutsa ya da ameliyat hasta tarafından kabul edilmiyorsa tedavi yöntemi olarak RFA önerilebilir.

Benign Non Fonksiyone Tiroid Nodülleri: Bu nodüllerin hangilerine termal ablasyon yapılması gerektiği seçilirken en önemli parametre nodülün semptomatik olmasıdır. Asemptomatik nodüllerde ablasyon önerilmeyebilir. Nodül boyutu açısından bakıldığında ≥ 30 mm ise termal ablasyon önerilebilir. Ancak semptomatik daha küçük nodüllerde de işlem yapılabilir. Semptom durumu her hasta özelinde farklı olacağı için ablasyon için net bir boyut kriteri belirlemek zordur. Tamamen kistik nodüller %100'e yakın benignidir. Kistik içeriği baskın nodüllerde en uygun ablasyon yöntemi alkol ablasyondur. Alkol ablasyonu termal değil kimyasal bir ablasyon yöntemidir.

Benign Fonksiyonel Tiroid Nodülleri: Nodüllerde otonom tiroid salgılanması olabilir. Fonksiyonel olan bu tip nodülleri belirlemek için öncelikle laboratuvar testleri değerlendirilir. Serbest tiroid hormonları artan hastalarda hormon salınımının nodülden olup olmadığını anlamak için tiroid sintigrafisi çekilmesi gerekir. Sintigrafi sonucu otonom fonksiyone bir nodül saptanırsa bu nodüller de RFA ile tedavi edilebilir. Ancak bu tip nodüllerde ilk tercih tedavi yöntemleri cerrahi veya RAI'dir. RFA özellikle küçük nodülleri olan (≤ 3 cm) RAI veya cerrahiye kontrendikasyonları olan ya da bu yöntemleri istemeyen hastalar için tercih edilebilir. Ancak RFA'yla ilgili veriler arttıkça tedavideki yeri değişebilir.

Ses Değerlendirilmesi: Her ablasyon işlemi öncesi mutlaka hastanın sesi değerlendirilmelidir. Tiroid ablasyonu sırasında oluşabilecek komplikasyonlardan biri sesle ilgili bozukluklar olduğundan işlem öncesi ses değerlendirilmesi sonrasında oluşan komplikasyonun işlem kaynaklı olup olmadığını anlaşılması açısından önemlidir. Sesle ilgili sorunu olan hastalarda larinks muayenesi gerekebilir.

Antikoagülan Kullanımının Değerlendirilmesi: Hasta aspirin veya klopidogrel kullanıyorsa işlemden 7-10 gün önce, direkt etkili oral antikoagülanlar 24-36 saat önce, warfarin 5 gün önce, heparin 4-6 saat önce kesilmelidir. İşlemden sonra heparin 2-3 saat sonra diğer ilaçlara 24 saat sonra başlanabilir.

Bilgilendirilmiş Onam Alınması: Çeşitli kılavuzların ortak önerilerine bakıldığında bilgilendirilmiş onamda mutlaka bulunması gereken bilgilendirmeler şu şekilde sıralanabilir:

1. İşlemden hangi tip anestezi kullanılacak: Genel, lokal...
2. İşlemin tekniğinin anlatılması
3. İşlem sonrası nodül küçülmesinin ne kadar süreye yayılacağı: haftalar, aylar, yıllar...
4. Tedavi başarısızlığı ve komplikasyonlar:
 - a. İşlemlerle ilgili ağrı
 - b. Geçici veya kalıcı ses kısıklığı, göz kapağı düşüklüğü, istemsiz kas hareketleri ile sonuçlanabilecek sinir hasarı
 - c. Nodülün yırtılması
 - d. Çevre doku hasarı
 - e. Cilt yanığı
 - f. Trakea ve yemek borusu yaralanması
 - g. Tiroid hormon düzeyinde değişiklikler
 - h. Tedavinin başarısız olup işe yaramaması
5. Tedaviye alternatif tedavilerle ilgili bilgilendirme ve olası risk ve faydalar
6. Hastanın anlatılanları anladığı ve kabul ettiğiyle ilgili onamının alınması (1-6)

3. TERMAL ABLASYON PRENSİBİ VE TERMAL ABLASYONDA KULLANILAN YÖNTEMLER

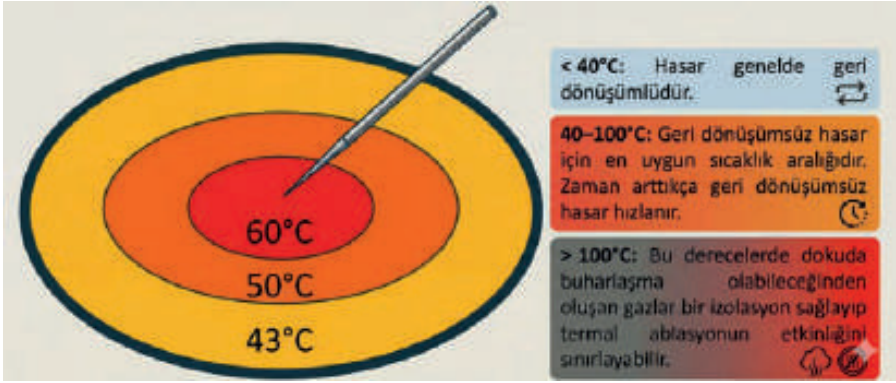
Termal ablasyon yöntemlerinin minimal invaziv yaklaşım sunması, ayaktan uygulanması ve çok kısa takip süreleri gerektirmesi ve çoğu olguda nodül dışı tiroid dokusunun korunması nedeniyle avantajları vardır. Termal ablasyon için çeşitli ablasyon yöntemleri kullanılabilir. Bunlar: Radyofrekans ablasyon (RFA), lazer ablasyon (LA), mikrodalga ablasyon (MDA) ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (YYOU)dur.

Termal ablasyon dokularda termal olarak geri dönüşümsüz hasar oluşturulması prensibine dayanır. Ancak burada zaman faktörü çok önemlidir. Düşük sıcaklıklarda uzun süre ile yüksek sıcaklıklarda kısa süre maruziyetle benzer etkiler oluşturulabilir. Sıcaklık derecelerine göre hasar pratik olarak şu şekilde özetlenebilir:

<40°C: Hasar genelde geri dönüşümlüdür.

40–100°C: Geri dönüşümsüz hasar için en uygun sıcaklık aralığıdır. Zaman arttıkça geri dönüşümsüz hasar hızlanır.

> 100°C: Bu derecelerde dokuda buharlaşma olabileceğinden oluşan gazlar bir izolasyon sağlayıp termal ablasyonun etkinliğini sınırlandırabilir.



Şekil 1: Termal Ablasyon Sıcaklıklarının Şematik Gösterimi

3.1. Radyofrekans Ablasyon

Bu teknikte 200 – 1200 kHz arasında değişen alternatif elektrik akımı kullanılır. Akım uygulandığında dokudaki iyonlar alternatif akımdaki yön değişikliklerini takip etmeye çalışır. Bu hareket elektrot çevresinde sürtünme ısısına neden olur. Elektroda yakın olan bölgede hemen hasar oluşurken uzak olan bölgeler ısı iletimi yoluyla yavaşça ısınır. Bu yüzden termal hasar

oluşabilmesi için hem yeterli sıcaklık hem de yeterli zaman gereklidir. RF ablasyon yapılırken 5-30 dk arasında ilgili bölgeye 50-100°C sıcaklık uygulanır.

RFA yapılırken ortak olarak kılavuzlarca önerilen 3 temel teknik vardır. Bunlar: lokal anestezi, transistmik yaklaşım ve hareketli atım tekniğidir.

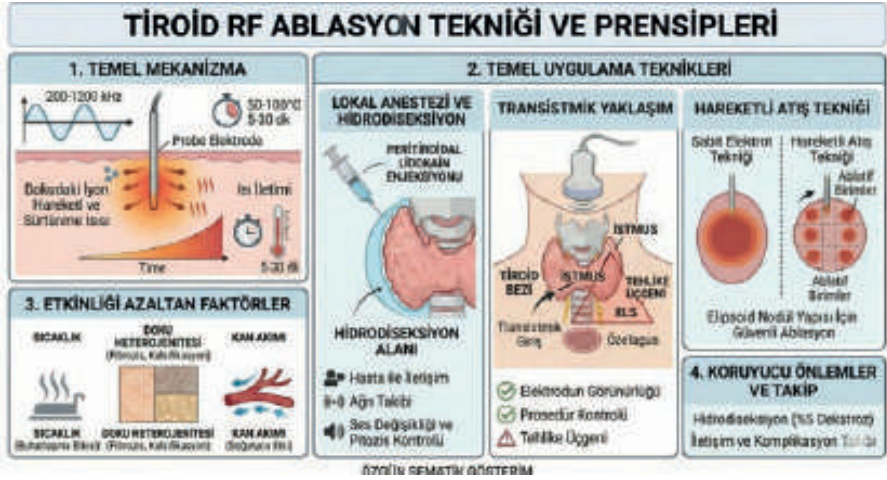
Genel anestezi yerine lokal anestezi tercih edilir. Tiroid bezinde duyu siniri olmamasından dolayı ağrı hissedilmez. Cilt, cilt altı doku ve tiroid kapsülündeyse duyu sinirleri vardır. Bu yüzden peritiroidal lidokain enjeksiyonu lokal anestezi olarak kullanılabilir. Lokal anestezi hidrodiseksiyon sağlayarak tiroidin diğer dokulardan ayrılmasını da sağlar. Böylece çevre dokular için koruyucu bir etki oluşturur. Lokal anestezi verilmesinin bir avantajı da işlem sırasında hastayla iletişimin korunmasıdır. İşlem sırasında meydana gelen ses değişiklikleri, ağrı düzeyi, pitozis gibi komplikasyonların anında değerlendirilmesi operatörü tiroid dışı dokunun ablasyonu ile ilgili erkenden uyarır.

Transistmik yaklaşımda nodüle giriş istmustan yapılır. Bu yaklaşımda elektrot ultrasonda tam olarak görünür. Böylece işlem kontrolü daha fazla olur. Medialden laterale doğru girildiği için tehlikeli üçgen içinde yer alan rekürren laringeal sinir (RLN) ve özefagus gibi önemli yapılar korunur. Ayrıca istmustan girilirken elektrot yeterli miktarda tiroid parankiminden geçer. Tiroid parankimi elektroda bir destek sağlar. Bu destek sayesinde yutkunma ve konuşma sırasında elektrodun hareket etme ihtimali azalır. Ek olarak ablasyon sırasında tiroid dışına kaçak oluşma riski de azaltılır.

Diğer organlarda kullanılan sabit elektrot tekniğinin aksine tiroid nodüllerinde hareketli atış tekniği kullanılır. Sabit atış tekniğinde yuvarlak bir ablasyon bölgesi oluşur. Tiroid nodülleri ise genelde elipsoid bir yapıya sahip olduğundan yuvarlak bir bölge oluşması etraftaki dokular açısından tehlikeli olabilir. Baek ve ark. Tiroid nodülünü çoklu bölgelere ayırarak küçük ablatif birimler oluşturulup hareketli atış tekniğinin kullanılmasını önermişlerdir. Ablatif birimler nodülün merkezinde büyük tutulurken nodülün periferine yaklaştıkça küçülür. Elektrot hareket ettirilerek her bir ablatif birim kendi içinde ablate edilir.

RF ablasyon etkinliğini azaltan bazı faktörler vardır. Bunların ilki sıcaklıktır. Buharlaştırma etkisi oluşursa açığa çıkan gaz izolator etkisi göstererek sıcaklığın yayılmasını önler. İkinci faktör fibrozis ve kalsifikasyon gibi doku heterojenitesine neden olan durumlardır. Bu heterojenite elektrik akımının ve sıcaklığın yayılma özelliklerini değiştirebilir. Üçüncü faktör kan akımıdır. Kan akımı yüksek dokularda bu akım doku soğutucu özellik göstererek ablasyonun etkisini azaltabilir. Hedef doku dışındaki dokuları ablasyonun

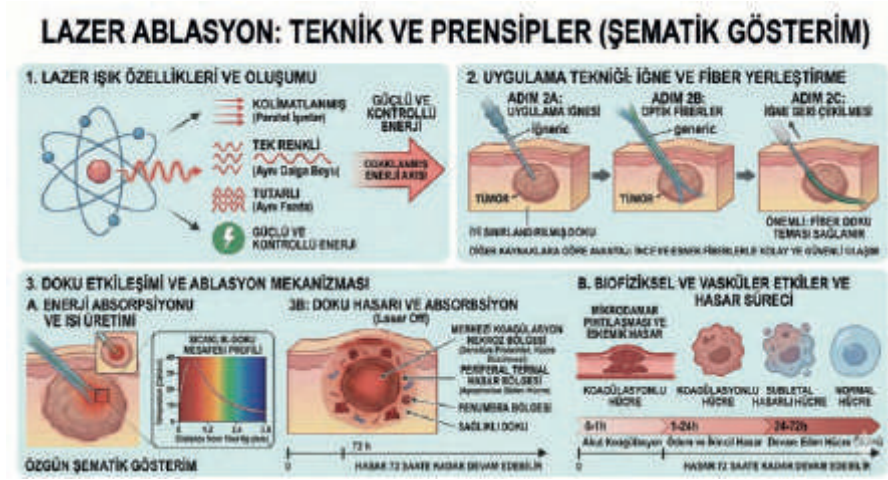
termal etkilerinden korumak için lidokain dışında %5 dekstrozu sıvı ile de hidrodiseksiyon yapılabilir. (6-11)



Şekil 2: Tiroid RF ablasyon tekniği ve prensipleri (şematik gösterim).

3.2. Lazer Ablasyon:

Lazer, Işık Amplifikasyonlu Uyarılı Radyasyon Emisyonu (Light Amplified Stimulated Emission of Radiation) kelimelerinin kısaltmasıdır. Lazer teknolojisi, kolimatlanmış, tek renkli, tutarlı ve güçlü ışık enerjisini öngörülebilir, hassas ve kontrollü bir şekilde dokunun iyi sınırlanmış bir bölgesine yönlendirir. Yöntem uygulanırken hedef dokuya uygulama iğnesi yerleştirilir ve optik fiberler iğneden geçirilir. Sonra iğne geri çekilerek optik fiberlerin dokuya teması sağlanır. Fiber doku teması gerçekleştiğinden sonra 1200 – 1800 J enerji oluşturacak şekilde güç uygulanır. Lazer uygulanan doku enerji absorpsiyonu yoluyla hasar görür. Lazer uygulanan doku işlem sırasında hiperekoik bir görünüm alır. Mikrodamar pıhtılaşması ve iskemik hasar nedeniyle işlemden sonra 72 saate kadar doku hasarı devam edebilir. Diğer termal kaynaklara kıyasla önemli bir pratik avantajı, LA'nın ince ve esnek lazer fiberlerinin tümörlere hem kolay hem de güvenli bir şekilde ulaşmasını sağlamasıdır.(1, 6)



Şekil 3: Lazer ablasyon tekniği ve prensipleri (şematik gösterim).

3.3. Mikrodalga Ablasyon:

Bu yöntemde mikrodalga sistemi kullanılır. Sistem bir anten ve bir jeneratörden oluşur. Ablasyon için kullanılan iğne diğer yöntemlerdeki iğnelere göre daha kalın olduğu için giriş sırasında ciltte küçük bir kesi yapmak gerekebilir. İğne nodüle girdikten sonra hareketli atış yöntemi kullanılarak ablasyon tamamlanır. (1)

3.4. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason:

Bu yöntem de son yıllarda termal ablasyonda kullanılmaktadır. YYOU cihazında monitör, soğutma cihazı, prob ve enerji jeneratörü bulunur. Dokuya iğne girişi olmadan ablate edebilmesinden dolayı kanama, enfeksiyon ve skar gibi giriş etkisine bağlı komplikasyonlar oldukça azdır. YYOU atış yapılırken 3 MHz frekansında 125-160 W'a kadar güç oluşturulabilir. Bu güç dokuyu 60-90°C sıcaklıklara kadar ulaştırarak geri dönüşümsüz doku hasarı oluşturur. Her atış 4-8 s boyunca gönderilir ardından 15-50 saniye soğuma için beklenir. Avantajlı özelliklerine rağmen büyük nodülleri küçültmedeki etkinliği diğer yöntemlere göre oldukça azdır. (1, 12)

3.5. Alkol Ablasyonu:

Kistik içeriği baskın nodüllerde en iyi ablasyon yöntemi alkol ablasyondur. Bu yöntem kimyasal bir ablasyon işlemidir. İşlem yapılırken kistik içerik iğne yardımıyla boşaltılır ve yerine alkol verilir. Bazı uygulamalarda alkol içeride bırakılırken bazılarında alkol içeriği tekrardan çekilir. Alkol içeriğinin etki

etmesi için birkaç dakika bekletilmesi gerekir. İşlem sırasında tiroid içinde duysal sinirler olmadığı için ağrı beklenmez. Ancak ağrı oluyorsa peritiroidal bir kaçak olup olmadığı yönünden değerlendirilmelidir. Eskiden solid nodüller ve diferansiye tiroid kanserlerinde de denenmiştir ancak günümüzde kistik nodüllerde kullanılmaktadır. (1, 4)

4. ABLASYON SONRASI DEĞERLENDİRME

Ablasyon Bölgesinin Değerlendirilmesi: İşlem sonrasında ablate edilen bölge hipoeoik ve heterojen olarak görülür. Hiperekoik noktalanmalar saptanabilir. Başarılı bir ablasyon işlemi yapılmışsa bölgede vasküler sinyaller saptanmaz.

4.1. Hastanın Erken Takibi ve Olası Komplikasyonların Saptanması:

Hastanın yutma, konuşma nefes alma ve vital bulguları değerlendirilmelidir. İşlem bitince de hastanın sesi kontrol edilip işlem öncesiyle olan farklılıklar açısından karşılaştırılmalıdır. Eğer seste öncesinden farklı bir değişiklik varsa vokal kord hareketleri laringoskopi ile incelenmelidir. Ses değişiklikleri çoğunlukla geçicidir ancak kalıcı da olabilir. Ses değişikliğinden sonra en sık görülen komplikasyon nodül rüptürüdür. Gerekli görülen hastalarda spinal aksesuar sinir, brakial pleksus ve sempatik zincir yaralanmalarını saptamak için nörolojik değerlendirme yapılabilir. Şu semptomlar uyarı işareti olarak kabul edilmelidir: Ciddi ya da kötüleşen ağrı, ses değişikliği, yeni ya da kötüleşen disfaji, servikal ödem ya da eritem, nefes darlığı, ateş

4.2. Hastanın Uzun Dönem Takibi ve Termal Ablasyon Yöntemlerinin Etkinlikleri

Benign Non-Fonksiyone Nodüller: Takiplerde laboratuvar testleri ve US yapılmalıdır. Maksimum nodül küçülmesi 12. ayda sağlanır. Ancak tedavi edilen nodüllerin %5-24'ü 5 yıla kadar tekrar büyüyebileceğinden tüm vakalar uzun süreli takip edilmelidir. Benign nodüllerin birçoğuna kozmetik kaygılarla işlem yapıldığı için işlem öncesi ve sonrası kozmetik durum karşılaştırılmalıdır.

Kistik nodüllerde en etkili yöntem alkol ablasyonudur. Uygun hasta seçimiyle %100'lere varan hacim azalması ve beş yıllık takiplerde kalıcılık sağlanmıştır. Solid, süngerimsi ve karışık benign nodüllerde en etkili ablasyon yöntemi RFA'dır. Bir metaanalizde 36. Ayda %92,2'lik hacim azalması bildirilmiştir. Bu hacim azaltma başarısı oldukça yüksektir. Cerrahiye göre daha az komplikasyon yapması ve tiroid fonksiyonlarını koruyucu etkileri de önemli avantajlarıdır. Lazer ablasyon RFA'dan sonra en etkili ablasyon yöntemidir. Çalışmalar incelendiğinde %85'lere varan hacim azaltmaları yapabildiği saptanmıştır.

MDA'nın etkileriyle ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Ancak kısıtlı hasta sayısı ile yapılan çalışmalarda %80'lere varan hacim azalmaları rapor edilmiştir. Aynı şekilde YYOU ile yapılmış iyi kalitede prospektif çalışma verisi yoktur. Rapor edilen çalışmalarda %70'lerde hacim azalmaları rapor edilmiştir.

Benign Fonksiyone Nodüller: Bu nodüllerde tedavi sonrası hormon düzeyleri hızlıca etkileneceği için ilk aşamada daha yakın takip edilmelidir. Her takipte mutlaka US yapılmalıdır. Hormon değerleri düzelmeyen hastalarda ablasyon tekrarı veya alternatif tedaviler gerekebilir.

Fonksiyone nodüllerde RFA umut verici olsa da tedavi etkinliğini değerlendiren veriler sınırlıdır. Henüz bu hastalarda uzun vadeli takipler yoktur. Bir metaanalizde ilk yıl sonunda %70 civarı TSH normalleşmesi bildirilmiştir. Daha az komplikasyon olmasıyla birlikte tedavi sonrası tam iyileşen hasta sayısı cerrahiye göre daha azdır. Lazer ablasyon da fonksiyone nodüllerin tedavisinde kullanılmış ancak diğer yöntemlere göre başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Hem RFA hem de LA küçük fonksiyone nodüllerde daha başarılıdır. MDA ve YYOU etkinliği açısından otonom fonksiyone nodüllerde yeterince çalışılmamıştır.

Tiroid Kanseri: Tümördeki vaskülaritenin kaybı ve tümör hacminin azalması tedavi başarısıyla ilişkilendirilir. Laboratuvarında hormonlara ek olarak tiroglobulin ve anti-tiroglobulin de istenmelidir. İlk yıldan sonraki takip ilgili tümörde uygulanan takip kılavuzlarına göre yapılmalıdır. İşlem öncesi benign olan bir nodül işlem sonrası malign transformasyon göstermez.

RFA primer tiroid kanserlerinde kullanılmaya başlanan bir uygulamadır ancak henüz veriler sınırlıdır. Tek merkezli düşük riskli diferansiye tiroid kanserlerinde yapılan bir kohort çalışmasında %88 oranında sonografik olarak tümörün kaybolması ve 42 aylık takipte %98,8 hacim kaybolması saptanmıştır. Bu sonuçlar RFA için umut vericidir. LA ile yapılan çalışmalarda genelde retrospektiftir. Bu çalışmalarda da lezyonların yok olması %94 kadar yüksek çıkmışsa da prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. RFA, LA ve MDA düşük riskli diferansiye tiroid kanserlerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması için 1284 hastayı içeren bir metaanalizde karşılaştırılmış tedavi etkinlikleri açısından benzer bulunmuştur. Daha önce de bahsettiğimiz gibi mikrokarsinom boyutunda, metastatik lenfadenopatisi yoksa, cerrahi için yüksek risk mevcutsa ya da ameliyat hasta tarafından kabul edilmiyorsa tedavi yöntemi olarak RFA önerilebilir. Bu konuyla ilgili daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Zaman içerisinde veriler arttıkça termal ablatif yöntemlerin tiroid maligniteleriyle ilgili kullanım öncelikleri değişebilir. (7, 9-11, 13-26)

5. Referanslar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid ve Paratiroid Lezyonlarında Girişimsel İşlemler ve Ablasyon Tedavileri Kılavuzu: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2023.
2. Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules. *European thyroid journal*. 2020;9(4):172–85.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.
4. Hahn SY, Shin JH, Na DG, Ha EJ, Ahn HS, Lim HK, et al. Ethanol ablation of the thyroid nodules: 2018 consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean journal of radiology*. 2019;20(4):609–20.
5. Kim J-h, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, Choi YJ, et al. 2017 thyroid radiofrequency ablation guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean journal of radiology*. 2018;19(4):632–55.
6. Baek JH, Lee JH, Valcavi R, Pacella CM, Rhim H, Na DG. Thermal Ablation for Benign Thyroid Nodules: Radiofrequency and Laser. *kjr*. 2011;12(5):525–40.
7. Baek JH, Moon W-J, Kim YS, Lee JH, Lee D. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *World journal of surgery*. 2009;33(9):1971–7.
8. Baek JH, Jeong HJ, Kim YS, Kwak MS, Lee D. Radiofrequency ablation for an autonomously functioning thyroid nodule. *Thyroid*. 2008;18(6):675–6.
9. Lee JH, Kim YS, Lee D, Choi H, Yoo H, Baek JH. Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA). *World journal of surgery*. 2010;34(7):1488–93.
10. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. *European radiology*. 2008;18(6):1244–50.
11. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *American journal of roentgenology*. 2000;174(2):323–31.
12. Fan K-Y, Loh E-W, Tam K-W. Efficacy of HIFU for the treatment of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2024;34(4):2310–22.

13. Tong M, Li S, Li Y, Li Y, Feng Y, Che Y. Efficacy and safety of radiofrequency, microwave and laser ablation for treating papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International journal of hyperthermia*. 2019;36(1):1277–85.
14. Yan L, Lan Y, Xiao J, Lin L, Jiang B, Luo Y. Long-term outcomes of radiofrequency ablation for unifocal low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a large cohort study of 414 patients. *European Radiology*. 2021;31(2):685–94.
15. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected “recurrent” neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery*. 2013;154(6):1448–55.
16. Bernardi S, Dobrinja C, Carere A, Giudici F, Calabrò V, Zanconati F, et al. Patient satisfaction after thyroid RFA versus surgery for benign thyroid nodules: a telephone survey. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;35(1):150–8.
17. Kim HJ, Cho SJ, Baek JH, Suh CH. Efficacy and safety of thermal ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2021;31(2):605–15.
18. Pacella C, Mauri G, Achille G, Barbaro D, Bizzarri G, De Feo P, et al. Outcomes and risk factors for complications of laser ablation for thyroid nodules: a multicenter study on 1531 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(10):3903–10.
19. Cho SJ, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Long-term results of thermal ablation of benign thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinology and Metabolism*. 2020;35(2):339–50.
20. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, Valcavi R, Bizzarri G, Vitti P, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3653–9.
21. Ritz JP, Lehmann KS, Zurbuchen U, Knappe V, Schumann T, Buhr HJ, et al. Ex vivo and in vivo evaluation of laser-induced thermotherapy for nodular thyroid disease. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2009;41(7):479–86.
22. Dachman A, McGehee J, Beam T, Burris J, Powell D. US-guided percutaneous laser ablation of liver tissue in a chronic pig model. *Radiology*. 1990;176(1):129–33.

23. Haemmerich D, Laeseke P. Thermal tumour ablation: devices, clinical applications and future directions. *International journal of hyperthermia*. 2005;21(8):755–60.
24. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *European Journal of Ultrasound*. 2001;13(2):129–47.
25. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 2001;21(suppl_1):S17–S35.
26. Larson TR, Bostwick DG, Corica A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996;47(4):463–9.

Erkek Hipogonadizmi: Tanı, Tedavi ve Multidisipliner Yönetim

Muhammed Tosun¹

Özet

Erkek hipogonadizmi, testosteron eksikliği ve buna eşlik eden semptom ve bulgularla karakterize önemli bir klinik sendromdur. Prevalansı yaşla birlikte artmakta olup, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditelerle yakından ilişkilidir. Bu durum, cinsel fonksiyon bozuklukları, kas kütlelerinde azalma, kemik yoğunluğunda düşüş, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve genel yaşam kalitesinde azalma gibi çok sayıda sistemi etkileyen sonuçlara yol açabilir. Ürolojik pratikte sıkça karşılaşılan bu sendromun yönetimi, sadece testosteron seviyelerinin düzeltilmesini değil, aynı zamanda altta yatan nedenlerin araştırılmasını, hasta beklentilerinin yönetilmesini ve potansiyel risklerin dikkatle değerlendirilmesini gerektirir. Tanı süreci, spesifik semptomların varlığında, sabah saatlerinde ve en az iki ayrı ölçümde total testosteron seviyesinin düşük olduğunun doğrulanmasına dayanır. Tedavide temel yaklaşım testosteron replasman tedavisi (TRT) olmakla birlikte, tedavi kararı hastanın yaşına, komorbiditelerine, fertilitite beklentisine ve potansiyel kontrendikasyonlara göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle fertilitite planlayan erkeklerde veya prostat ve meme kanseri gibi durumlarda TRT'nin riskleri ve alternatif tedavi seçenekleri dikkatle ele alınmalıdır. Erkek hipogonadizminin etkin yönetimi, ürologların merkezde yer aldığı, endokrinoloji, kardiyoloji, androloji ve birinci basamak hekimlerinin dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu bölüm, erkek hipogonadizmine ürolojik perspektiften güncel tanı, tedavi ve yönetim stratejilerini uluslararası kılavuzlar ışığında özetlemektedir.

1 Op. Dr., Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Van, Türkiye.
ORCID: 0009-0004-6318-6719

1. Giriş

Erkek hipogonadizmi, testislerin yeterli düzeyde testosteron üretememesi ve/veya sperm yapımının bozulması ile karakterize, semptom ve bulgularla kendini gösteren bir klinik sendromdur [1]. Bu durum, sadece cinsel sağlık ve üreme fonksiyonlarını değil, aynı zamanda kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, bilişsel fonksiyonlar ve genel yaşam kalitesini de derinden etkileyen sistemik bir problemdir [2]. Üroloji pratiğinde, erektil disfonksiyon, libido kaybı, infertilite gibi şikayetlerle başvuran hastalarda sıkça karşılaşılan bir tanıdır ve ürologlar bu hastaların tanı, tedavi ve takibinde merkezi bir rol oynamaktadır.

1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzuna göre erkek hipogonadizmi, semptom ve bulguların varlığı ile birlikte biyokimyasal olarak testosteron eksikliğinin kanıtlandığı bir klinik sendrom olarak tanımlanır [3]. Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ise tanıyı, düşük total testosteron seviyeleri ile birlikte semptom ve/veya bulguların varlığına dayandırır [4].

Geç başlangıçlı hipogonadizmin (LOH) prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. 40-79 yaş arası erkeklerde semptomatik hipogonadizm insidansı %2,1 ile %5,7 arasında değişmektedir [5,6]. Yaşlanma süreci testosteron seviyelerinde fizyolojik bir düşüşe neden olsa da, hipogonadizmin asıl nedenleri arasında obezite, tip 2 diyabet (T2DM), metabolik sendrom (MetS) ve diğer kronik hastalıklar önemli bir yer tutar [3]. Klinefelter sendromu ise 1/500-1000 canlı erkek doğumunda bir görülme sıklığı ile primer hipogonadizmin en yaygın genetik nedenidir [7].

1.2. Ürolojik Perspektif ve Önemi

Ürologlar, erkek cinsel sağlığı ve infertilitesi ile doğrudan ilgilendikleri için hipogonadizm tanısını koymada ve yönetmede kilit bir konumdadır. Hastalar sıklıkla libido kaybı, erektil disfonksiyon, boşalma sorunları veya çocuk sahibi olamama gibi ürolojik şikayetlerle başvururlar. Bu semptomlar, altta yatan bir testosteron eksikliğinin ilk belirtileri olabilir. Bu nedenle, bu semptomlarla başvuran her hastanın hipogonadizm açısından değerlendirilmesi kritik önem taşır.

Ürolojik yaklaşım, sadece hormon replasmanını değil, aynı zamanda testosteron tedavisinin prostat sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin (prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi) yönetilmesini, fertilitate beklentisi olan hastalarda sperm üretimini koruyacak tedavi stratejilerinin belirlenmesini ve testiküler patolojilerin (tümör, atrofi) dışlanması da içerir. Bu bütüncül

yaklaşım, hastanın hem endokrin hem de ürolojik sağlığını güvence altına almayı hedefler.

2. Sınıflandırma

Erkek hipogonadizmi, etiyojisine göre primer ve sekonder hipogonadizm olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, tedavi stratejisinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar; çünkü sekonder hipogonadizmde hem fertilitate hem de testosteron normalizasyonu uygun tedavi ile sağlanabilirken, primer hipogonadizmde yalnızca testosteron tedavisi düşünülebilir [3,4].

2.1. Primer Hipogonadizm (Hipergonadotropik Hipogonadizm)

Primer hipogonadizm, testis düzeyindeki bir patolojiye bağlı olarak testosteron üretiminin yetersiz kalması durumudur. Testislerdeki hasar nedeniyle negatif geri bildirim mekanizması bozulur ve hipofizden salgılanan LH ve FSH seviyeleri kompensatuvar olarak yükselir. Bu nedenle “hipergonadotropik hipogonadizm” olarak da adlandırılır [1,3].

Tablo 1. Primer Hipogonadizm Nedenleri

Konjenital Nedenler	Edinsel Nedenler
Klinefelter sendromu (47,XXY)	Kemoterapi (alkilleyici ajanlar)
İnmemiş testis (bilateral kriptorşidizm)	Testiküler radyasyon
Testosteron biyosentez defektleri	Bilateral orşiektomi veya travma
Gonadal disjenezi	Orşit (kabakulak orşiti dahil)
Miyotonik distrofi	Otoimmün testiküler yetmezlik
Noonan sendromu	Testiküler torsiyon
Bilateral konjenital anorşi	Çevresel toksinler, alkol/siroz

2.2. Sekonder Hipogonadizm (Hipogonadotropik Hipogonadizm)

Sekonder hipogonadizm, hipotalamus veya hipofiz düzeyindeki bir bozukluk nedeniyle gonadotropin (LH, FSH) salgılanmasının yetersiz kalması sonucu testislerin yeterince uyarılamaması durumudur. Bu durumda testosteron düşük iken LH ve FSH seviyeleri de düşük veya uygunsuz şekilde normal bulunur [1,3].

Tablo 2. Sekonder Hipogonadizm Nedenleri

Konjenital Nedenler	Edinsel Nedenler
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH)	Hipofiz adenomları (prolaktinoma dahil)
Kallmann sendromu (anosmi ile birlikte IHH)	Hiperprolaktinemi
Kombine hipofizer hormon eksikliği	İlaçlar (opioidler, glukokortikoidler, anabolik steroidler)
Prader-Willi sendromu	Obezite ve metabolik sendrom
Hemokromatoz	Kronik sistemik hastalıklar
	Kafa travması, hipofiz cerrahisi/radyoterapisi
	Şiddetli stres, aşırı egzersiz, anoreksi

2.3. Fonksiyonel Hipogonadizm ve Geç Başlangıçlı Hipogonadizm

Fonksiyonel hipogonadizm, hipotalamo-pituiter-gonadal (HPG) ekseninde yapısal veya organik bir bozukluk olmaksızın, komorbiditeler (obezite, T2DM, MetS) veya yaşlanma sürecine bağlı olarak gelişen testosteron eksikliğini tanımlar. Bu durumda öncelikli tedavi yaklaşımı, altta yatan komorbiditelerin düzeltilmesidir (kilo verme, diyabet kontrolü, ilaç değişikliği gibi). Geç başlangıçlı hipogonadizm (LOH) ise erişkin dönemde ortaya çıkan, organik veya fonksiyonel kaynaklı olabilen ve yaşla birlikte prevalansı artan daha geniş bir klinik tablodur. LOH tanısı için hem spesifik semptomların hem de biyokimyasal testosteron eksikliğunun birlikte bulunması zorunludur [3,8].

3. Tanı

Erkek hipogonadizmi tanısı, klinik semptom ve bulguların varlığı ile birlikte laboratuvar testleriyle biyokimyasal olarak testosteron eksikliğunun doğrulanmasına dayanır. Tek başına düşük testosteron seviyesi veya tek başına semptomların varlığı tanı için yeterli değildir [3,4].

3.1. Klinik Değerlendirme

Klinik değerlendirme, hastanın detaylı anamnezinin alınması ve fizik muayenesinin yapılmasını içerir. Semptomlar, testosteron eksikliğunun derecesine, süresine ve hastanın yaşına göre değişiklik gösterebilir.

3.1.1. Semptom ve Bulgular

Testosteron eksikliğine işaret eden semptomlar spesifik ve non-spesifik olarak ikiye ayrılabilir. Ürolojik pratikte en sık karşılaşılan ve hipogonadizm için en spesifik kabul edilen semptomlar cinsel fonksiyonlarla ilgilidir [8].

Tablo 3. Erkek Hipogonadizmde Semptom ve Bulgular

Spesifik Semptomlar	Non-spesifik Semptomlar
Libido kaybı (cinsel istekte azalma)	Enerji azlığı, yorgunluk, halsizlik
Spontan ereksiyonlarda azalma (sabah ereksiyonları)	Kas kütlesi ve gücünde azalma
Eretil disfonksiyon	Vücut yağ kütlesinde artış (visseral obezite)
Jinekomasti	Depresif duygudurum, iritabilite
Testis hacminde azalma	Konsantrasyon güçlüğü, hafıza zayıflığı
Vücut ve yüz kıllarında azalma	Uyku bozuklukları
Sıcak basmaları	Kemik mineral yoğunluğunda azalma
İnfertilite	Anemi

3.1.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede sekonder cinsel karakterler, vücut kompozisyonu ve genitoüriner sistem dikkatle değerlendirilmelidir. Genel görünümde vücut kıllanmasının durumu, kas kütlesi, yağ dağılımı ve jinekomasti varlığı incelenir. Genital muayenede testislerin varlığı, lokalizasyonu, kıvamı ve hacmi değerlendirilir. Orkidometre kullanılarak yapılan ölçümlerde testis hacminin 20 mL'nin altında olması küçük kabul edilir. Penis boyutu (mikropenis) ve olası anomaliler not edilir. Özellikle yaşlı hastalarda ve tedavi planlananlarda rektal tuşe ile prostatın boyutu, kıvamı ve nodül varlığı değerlendirilmelidir [1,4].

3.2. Biyokimyasal Değerlendirme

3.2.1. Testosteron Ölçümü

Testosteron seviyeleri sirkadiyen bir ritim gösterir ve en yüksek seviyeye sabah saatlerinde (07:00-11:00) ulaşır. Bu nedenle, kan örneği mutlaka sabah aç karnına alınmalıdır. Düşük bir sonuç saptandığında, tanı en az iki farklı günde yapılan ölçümle doğrulanmalıdır. Akut hastalıklar, stres veya aşırı egzersiz gibi durumlar testosteron seviyelerini geçici olarak düşürebilir [3,4].

Total testosteron (TT), ilk basamakta ölçülmesi gereken temel parametredir. AUA kılavuzu, total testosteron için 300 ng/dL (10,4 nmol/L) altındaki

seviyeyi makul bir eşik değer olarak kabul eder [4]. EAU kılavuzu ise 12,1 nmol/L (350 ng/dL) altındaki değerleri düşük olarak belirtir ve 8 nmol/L (230 ng/dL) seviyesini kesin testosteron eksikliği olarak tanımlar [3]. Endokrin Derneği kılavuzu ise 264 ng/dL (9,2 nmol/L) altını kesin eksiklik olarak kabul etmektedir [2].

Total testosteronun yaklaşık %60'ı seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) sıkıca, %38'i albümine gevşekçe bağlanır ve sadece %2'si serbest formdadır. SHBG seviyelerini etkileyen durumlarda (obezite, yaşlılık, diyabet, karaciğer hastalıkları, tiroid bozuklukları) total testosteron yanıltıcı olabilir. Bu durumlarda, serbest testosteron (FT) veya biyo-yararlanılabilir testosteron (BT) ölçümü veya Vermeulen formülü gibi hesaplama yöntemleri önerilir [9].

3.2.2. Ayırıcı Tanı İçin Ek Testler

Testosteron düşüklüğü saptandıktan sonra, hipogonadizmin primer mi yoksa sekonder mi olduğunu anlamak için ek testler yapılır. LH ve FSH ölçümü bu ayırıcı tanı için temel parametrelerdir. Primer hipogonadizmde LH ve FSH yüksek iken, sekonder hipogonadizmde düşük veya uygunsuz şekilde normal bulunur [1,3,4].

Tablo 4. Erkek Hipogonadizmde Tanısal Testler ve Endikasyonları

Test	Endikasyon	Klinik Önemi
Total Testosteron	Tüm şüpheli hastalarda	Temel tarama testi; sabah, aç karnına, 2 ayrı ölçüm
Serbest Testosteron / SHBG	SHBG değişikliği şüphesi (obezite, yaşlılık, KC hastalığı)	Total T sınırda ise tanıyı netleştirir
LH, FSH	Düşük T doğrulandığında	Primer vs. sekonder hipogonadizm ayrımı
Prolaktin	Sekonder hipogonadizm + düşük/normal LH	Prolaktinoma ve hipofizer patoloji taraması
Estradiol	Jinekomasti veya meme semptomları	TRT öncesi değerlendirme
PSA	TRT planlanıyorsa, >40 yaş	Prostat kanseri taraması
Hematokrit / Hemogram	TRT planlanıyorsa	Polisitemi riski değerlendirmesi
Karyotip	Primer hipogonadizm + küçük testis	Klinefelter sendromu tanısı
Hipofiz MRG	Ciddi sekonder hipogonadizm, hiperprolaktinemi	Hipofiz adenomu/kitle lezyonu taraması
DEXA	Kırık öyküsü veya osteoporoz şüphesi	Kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi

4. Tedavi ve Yönetim

Erkek hipogonadizmi tedavisinin temel amacı, semptomları iyileştirmek, testosteronun fizyolojik etkilerini yeniden sağlamak ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi kararı, hastanın semptomları, komorbiditeleri, yaşı, fertilitite beklentisi ve potansiyel riskler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir [2,3,4].

4.1. Tedavinin Amaçları ve Endikasyonları

Testosteron replasman tedavisi (TRT), kalıcı semptomları olan ve laboratuvar testleriyle doğrulanmış testosteron eksikliği bulunan erkekler için endikedir. Tedavinin birincil hedefleri; cinsel fonksiyonları (libido, erektil fonksiyon) iyileştirmek, kas kütlesi ve gücünü artırmak, vücut yağ oranını azaltmak, kemik mineral yoğunluğunu korumak veya artırmak ve enerji seviyesini, ruh halini ve bilişsel fonksiyonları iyileştirmektir. Tedaviye başlamadan önce, hastaya tedavinin potansiyel faydaları, riskleri ve yaşam boyu sürebileceği konusunda detaylı bilgi verilmelidir [2,3,4].

Fonksiyonel hipogonadizm durumunda, TRT'ye başlamadan önce altta yatan nedenlerin (obezite, metabolik sendrom, ilaç kullanımı) düzeltilmesi öncelikli yaklaşım olmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri (kilo verme, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme) ile testosteron seviyelerinde anlamlı iyileşme sağlanabilir [3].

4.2. Testosteron Replasman Tedavisinin Kontrendikasyonları

TRT'nin kesin ve göreceli kontrendikasyonları bulunmaktadır. Ürolojik değerlendirme bu noktada kritik öneme sahiptir. Metastatik prostat kanseri ve erkek meme kanseri kesin kontrendikasyonlardır. Aktif prostat kanseri (düşük riskli ve tedavi edilmiş hastalarda multidisipliner kararla düşünülebilir), palpabl prostat nodülü veya indürasyonu, PSA düzeyinin 4 ng/mL'nin üzerinde olması (veya yüksek riskli grupta 3 ng/mL üzeri), tedavi edilmemiş ciddi alt üriner sistem semptomları (IPSS >19), hematokrit düzeyinin %54'ün üzerinde olması, tedavi edilmemiş obstrüktif uyku apnesi ve tedavi edilmemiş ciddi konjestif kalp yetmezliği (NYHA Sınıf III-IV) göreceli kontrendikasyonlar arasında yer alır [2,3,4].

4.3. Testosteron Preparatları

Farklı farmakokinetik profillere, uygulama yollarına ve maliyetlere sahip çeşitli testosteron preparatları mevcuttur. Preparat seçimi, hasta tercihi, maliyet, uygulama kolaylığı ve hekimin klinik deneyimine göre bireyselleştirilmelidir [2,4].

Tablo 5. Testosteron Replasman Tedavisinde Kullanılan Preparatlar

Preparat	Uygulama Yolu	Sıklık	Avantajları	Dezavantajları
Testosteron Enantat / Sipionat	İntramüsküler	1-3 haftada bir	Düşük maliyet, etkili	Serum seviyelerinde dalgalanma, enjeksiyon ağrısı
Testosteron Undekanoat (IM)	İntramüsküler	10-14 haftada bir	Stabil seviyeler, uzun aralık	Büyük enjeksiyon hacmi, nadir pulmoner emboli riski
Testosteron Jel (%1-%1.62)	Transdermal	Günde bir	Stabil seviyeler, kolay uygulama	Cilt irritasyonu, transfer riski, maliyet
Testosteron Patch	Transdermal	Günde bir	Stabil seviyeler	Sık cilt reaksiyonları
Subkutan Pelet	Subkutan implant	3-6 ayda bir	Uzun etkili, stabil	Cerrahi gerektirir, enfeksiyon/ekstrüzyon riski
Oral Testosteron Undekanoat (Jatenzo®)	Oral	Günde 2 kez (yemekle)	Enjeksiyon gerektirmez, hepatotoksitesite riski çok düşük	GİS yan etkileri, gıda ile alınmalı, kan basıncında artış riski
Nazal Testosteron Jel	İntranazal	Günde 2-3 kez	Hızlı etki	Sık uygulama, nazal irritasyon

4.4. Fertilite Beklentisi Olan Hastaya Yaklaşım

Ekzojen testosteron tedavisi, hipotalamo-pituiter-gonadal (HPG) eksenini baskılayarak gonadotropin (LH, FSH) salınımını inhibe eder ve sonuç olarak spermatogenezini durdurur veya ciddi şekilde bozar. Bu nedenle, yakın zamanda veya gelecekte çocuk sahibi olmayı planlayan hipogonadal erkeklerde TRT kontrendikedir. Bu hasta grubunda ürolog ve/veya androloji uzmanının yönetimi esastır [2,4,10].

Alternatif tedavi stratejileri arasında selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) önemli bir yer tutar. Klomifen sitrat ve onun daha saf bir transizomeri olan enklomifen sitrat, hipotalamustaki östrojen negatif geri bildirimini bloke ederek GnRH salınımını artırır ve böylece hipofizden LH ve FSH salınımını uyararak hem endojen testosteron hem de sperm üretimini artırır. Özellikle fonksiyonel ve sekonder hipogonadizmde etkili seçeneklerdir. Güncel sistematik derlemeler ve meta-analizler, SERM tedavisinin plaseboya kıyasla total testosteron, LH ve FSH seviyelerini anlamlı şekilde iyileştirdiğini ve testosteron jelleri ile benzer etkinlik gösterdiğini doğrulamıştır [11,18,19].

Enklomifen, henüz FDA onayı almamış olmasına rağmen, sperm üretimini koruma potansiyeli nedeniyle popüler bir alternatif olarak kullanılmaktadır. İnsan koryonik gonadotropini (hCG) ise LH analogu olarak doğrudan testislerdeki Leydig hücrelerini uyarır ve intratestiküler testosteron üretimini artırır. Spermatogenezi sürdürmek için tek başına veya rekombinant FSH ile kombine olarak kullanılabilir [12]. Aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol) ise özellikle obeziteye bağlı artmış aromataz aktivitesi olan ve östradiol/testosteron oranı yüksek olan erkeklerde testosteronun östrojene dönüşümünü engelleyerek testosteron seviyelerini artırabilir [11].

TRT başlanması kaçınılmaz olan ve gelecekte fertilitte isteyen hastalarda, tedavi öncesinde sperm kriyoprezervasyonu (dondurularak saklanması) mutlaka önerilmelidir. Bu yaklaşım, hastanın üreme potansiyelini koruma altına alan önemli bir güvence mekanizmasıdır [4].

4.5. Testosteron Tedavisi ve Prostat Güvenliği

Testosteron tedavisinin prostat kanseri riskini artırdığına dair uzun süredir devam eden tarihsel endişeler, güncel kanıtlarla büyük ölçüde çürütülmüştür. TRAVERSE çalışması dahil olmak üzere geniş ölçekli çalışmalar, TRT'nin prostat kanseri insidansını veya aktif tedavi gerektiren prostat kanseri oranını artırmadığını göstermiştir [10,13]. EAU 2025 kılavuzu, tedavi öncesinde ve sırasında prostat kanseri tarama kılavuzlarına uygun olarak PSA ölçümü ve rektal tuşe ile prostat değerlendirmesi yapılmasını önermektedir [3]. Tedavi edilmiş, düşük riskli prostat kanseri olan hastalarda bile TRT'nin onkolojik nüks riskini artırmadığına dair artan kanıtlar mevcuttur. Güncel sistematik derlemeler ve meta-analizler, definitif tedavi sonrası TRT'nin biyokimyasal nüks veya kanser progresyonu ile ilişkili olmadığını göstermektedir [14,20,21]. Bu hastalarda multidisipliner bir ekip kararıyla TRT düşünülebilir.

4.6. Testosteron Tedavisi ve Kardiyovasküler Güvenlik

Testosteron tedavisinin kardiyovasküler güvenliği, yıllardır tartışılan önemli bir konudur. 2023 yılında yayımlanan TRAVERSE (Testosterone Replacement therapy for Assessment of long-term Vascular Events and efficacy ResponSE in hypogonadal men) çalışması, bu konuda en güçlü kanıtı sunmaktadır. Bu geniş ölçekli, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, 45-80 yaş arası hipogonadal ve kardiyovasküler riski olan veya mevcut kardiyovasküler hastalığı bulunan 5246 erkek değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları, testosteron tedavisinin plaseboya kıyasla majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riskini artırmadığını ortaya koymuştur [10]. Bu bulgular doğrultusunda, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Mart 2025'te tüm testosteron ürünlerinin etiketlerinden kardiyovasküler olay riskine ilişkin "kara kutu" uyarısını kaldırmıştır [15]. Bu,

TRT'nin kardiyovasküler güvenliği açısından önemli bir dönüm noktasıdır. Bununla birlikte, aynı güncellemede, özellikle enjektabl formülasyonlarla ilişkili olabilen kan basıncını artırma potansiyeli nedeniyle yeni bir uyarı eklenmiştir. Bu nedenle, özellikle hipertansiyonu olan veya kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda tedavi öncesi ve sırasında kan basıncı takibi önemini korumaktadır [10,15]. Ayrıca, 41 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan güncel bir meta-analiz de TRT'nin kardiyovasküler ve prostat kanseri açısından olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğunu doğrulamıştır [22].

5. Tedavinin İzlenmesi

TRT alan hastaların etkinliği ve güvenliği sağlamak için düzenli olarak izlenmesi zorunludur. İzlem, hem semptomların yanıtını değerlendirmeyi hem de potansiyel yan etkileri erken dönemde tespit etmeyi amaçlar [2,3,4].

Tablo 6. TRT Alan Hastalarda İzlem Protokolü

Parametre	Zamanlama	Hedef / Eylem
Semptom değerlendirmesi	3-6. ay, sonra yıllık	Semptomların iyileşip iyileşmediğinin sorgulanması
Serum testosteron	3-6. ay, sonra yıllık	Hedef: 400-700 ng/dL (fizyolojik ortanormal aralık)
Hematokrit	Başlangıç, 3-6. ay, yıllık	>%54 ise tedaviye ara ver, doz azalt veya flebotomi
PSA	Başlangıç, 3-6. ay, yıllık	12 ayda >1,4 ng/mL artış veya >4 ng/mL ise ürolojik değerlendirme
Rektal tuşe	Başlangıç, yıllık	Şüpheli bulgu varsa prostat biyopsisi
Kemik yoğunluğu (DEXA)	Başlangıçta osteoporoz varsa 1-2 yılda bir	Kemik mineral yoğunluğundaki değişimin izlenmesi
Lipid profili	Başlangıç, yıllık	Kardiyovasküler risk değerlendirmesi
Karaciğer fonksiyon testleri	Oral preparatlarda periyodik	Hepatotoksisite takibi

Testosteron ölçümünün zamanlaması, kullanılan preparata göre değişir. Kısa etkili enjektabl preparatlarda enjeksiyonlar arası dönemin ortasında, uzun etkili preparatlarda bir sonraki enjeksiyondan hemen önce (çukur değeri), jel preparatlarında uygulamadan en az 2 saat sonra ve pelet preparatlarında tedavinin 1. ayında ölçüm yapılması önerilir [4].

TRT, eritropoezi uyararak hematokrit seviyelerini artırabilir (polisitemi). Bu durum tromboembolik olay riskini artırabilir. Hematokrit seviyesi %54'ün üzerine çıktığında, tedaviye ara verilmesi, dozun azaltılması veya flebotomi

uygulanması gerekebilir. Enjektabl preparatlar, transdermal preparatlara kıyasla polisitemi riskini daha fazla artırma eğilimindedir [4,16].

6. Multidisipliner Yönetim

Erkek hipogonadizmi, çok sayıda sistemi etkileyen bir durum olduğu için yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Ürolog bu ekibin merkezinde yer alarak, özellikle cinsel sağlık, üreme ve prostat ile ilgili konuları yönetir [3,17].

Tablo 7. Erkek Hipogonadizmde Multidisipliner Ekip ve Görev Dağılımı

Disiplin	Rol ve Sorumluluk Alanı
Üroloji	Cinsel fonksiyon değerlendirmesi, prostat sağlığı takibi, fertilité yönetimi, TRT başlama/izlem kararı, testiküler patolojilerin dışlanması
Endokrinoloji	Hipofizer patolojilerin tanı ve takibi, diyabet ve metabolik sendrom yönetimi, hormonal ince ayar, sekonder hipogonadizm değerlendirmesi
Kardiyoloji	Kardiyovasküler risk değerlendirmesi, TRT altında kardiyak izlem, hipertansiyon ve dislipidemi yönetimi
Androloji	İnfertilite tanı ve tedavisi, ileri üreme teknikleri (IVF/ICSI), sperm kriyoprezervasyonu
Psikiyatri / Psikoloji	Depresyon, anksiyete ve cinsel disfonksiyonun psikolojik boyutunun yönetimi
Birinci Basamak Hekimi	Genel sağlık durumu takibi, komorbidite yönetimi, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi, tarama ve yönlendirme

Endokrinoloji, özellikle sekonder hipogonadizm vakalarında hipofizer patolojilerin (adenom, hiperprolaktinemi) tanısı, takibi ve diyabet gibi eşlik eden endokrinopatilerin yönetimi için konsültasyon esastır. Kardiyoloji ile iş birliği, özellikle yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda tedavi öncesi ve sırasında değerlendirme için önemlidir. TRAVERSE çalışması gibi güncel veriler TRT'nin güvenliğini desteklese de, bireysel risk değerlendirmesi her hasta için yapılmalıdır [10]. Androloji uzmanı, infertilite ve karmaşık üreme sağlığı sorunları olan hastalarda daha spesifik tanı ve tedavi yöntemleri için devreye girer. Birinci basamak hekimi ise hastanın genel sağlık durumunu, komorbiditelerini ve diğer ilaçlarını yönetir [3,17].

7. Sonuç

Erkek hipogonadizmi, ürologların klinik pratiğinde sıkça karşılaştığı, ancak yönetimi özen gerektiren karmaşık bir sendromdur. Ürolojik yaklaşım, sadece

testosteron eksikliğini yerine koymaktan ibaret değildir; aynı zamanda cinsel sağlık, üreme potansiyeli ve prostat sağlığı gibi kritik alanları da kapsayan bütüncül bir bakış açısı gerektirir. Tanı sürecinde semptomların dikkatli bir şekilde sorgulanması ve biyokimyasal testlerin doğru bir şekilde yorumlanması esastır. Tedavi planı, hastanın bireysel özellikleri, beklentileri ve özellikle fertilitte isteği dikkate alınarak şekillendirilmelidir.

Ekzojen testosteron tedavisinin fertilitayı baskıladığı unutulmamalı ve çocuk sahibi olmak isteyen hastalarda klomifen sitrat, enklomifen sitrat veya hCG gibi alternatif tedaviler öncelikli olarak düşünülmelidir. TRT'nin güvenliği, özellikle prostat ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, yıllardır süregelen bir tartışma konusu olmuştur. Ancak, TRAVERSE çalışması ve ardından gelen FDA 2025 etiket güncellemesi gibi dönüm noktaları, bu alandaki paradigmayı önemli ölçüde değiştirmiştir. Uygun hasta seçimi ve düzenli izlem ile TRT'nin majör kardiyovasküler olay riskini artırmadığı ve tedavi edilmiş prostat kanseri hastalarında bile güvenle kullanılabileceğine dair kanıtlar güçlenmektedir [10,15,20]. Bununla birlikte, kan basıncı ve hematokrit üzerindeki potansiyel etkiler nedeniyle dikkatli takip hayati önemini korumaktadır.

Sonuç olarak, erkek hipogonadizminin yönetimi, üroloğun merkezde olduğu, ancak endokrinoloji, kardiyoloji, androloji ve birinci basamak hekimleri gibi diğer disiplinlerle yakın iş birliği gerektiren multidisipliner bir çaba olmalıdır. Bu yaklaşım, hastaların hem semptomlarını etkin bir şekilde tedavi etmeyi hem de uzun vadeli sağlıklarını korumayı mümkün kılar.

Kaynaklar

1. Sizar O, Leslie SW, Schwartz J. Male Hypogonadism. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-1744.
3. Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. *Eur Urol.* 2025;88(1):76-102.
4. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423-432.
5. Tsujimura A. The Relationship between Testosterone Deficiency and Men's Health. *World J Mens Health.* 2013;31(2):126-135.
6. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4241-4247.
7. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter Syndrome-A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):20-30.
8. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-135.
9. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-3672.
10. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2023;389(2):107-117.
11. Khera M, Torres LO, Grober ED, et al. Male hypogonadism: recommendations from the Fifth International Consultation on Sexual Medicine (ICSM 2024). *Sex Med Rev.* 2025;13(4):548-573.
12. Ramasamy R, Armstrong JM, Lipshultz LI. Preserving Fertility in the Hypogonadal Patient: An Update. *Asian J Androl.* 2015;17(2):197-200.
13. Bhasin S, Thompson IM. Prostate Risk and Monitoring During Testosterone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1975-1983.
14. Edison MA, Kirby M, Hackett GI. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men With a Prostate Cancer Diagnosis: A British Society for Sexual Medicine Consensus Statement. *World J Mens Health.* 2025.

15. U.S. Food and Drug Administration. FDA Recommends Removing Black Box Warning for CV Risk from All Testosterone Product Labels. FDA Drug Safety Communication. March 3, 2025.
16. König CS, Balabani S, Hackett GI, Strange RC, Ramachandran S. Testosterone Therapy: An Assessment of the Clinical Consequences of Changes in Hematocrit and Blood Flow Characteristics. *Sex Med Rev.* 2019;7(4):650-660.
17. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017;72(6):1000-1011.
18. Hohl A, Chavez MP, Pasqualotto E, et al. Clomiphene or enclomiphene citrate for the treatment of male hypogonadism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Endocrinol Metab.* 2025.
19. Wu YC, Sung WW. Clomiphene Citrate Treatment as an Alternative Therapeutic Approach for Male Hypogonadism: Mechanisms and Clinical Implications. *Pharmaceuticals.* 2024;17(9):1233.
20. García-Becerra CA, Arias-Gallardo MI, et al. Testosterone replacement therapy following definitive treatment for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2025.
21. Testosterone Replacement in Prostate Carcinoma: A Systematic Review. *PMC.* 2025.
22. García-Becerra CA, Arias-Gallardo MI, et al. Cardiovascular and prostate cancer risk associated to testosterone replacement therapy – a systematic review and meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Int J Impot Res.* 2026.

Santral Puberte Prekoks: Güncel Tanı, Tedavi ve Multidisipliner Yönetim

Zeynep Uzan Tatlı¹

Özet

Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) eksenin zamanından önce aktive olmasıyla karakterize, kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ikincil cinsiyet özelliklerin gelişmeye başlamasıdır. Son yıllarda, özellikle COVID-19 pandemisi sonrası dönemde, tüm dünyada ve Türkiye’de SPP insidansında artış gözlenmektedir. Bu artış, obezite, endokrin bozululara maruziyet ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir. SPP tanısı, detaylı bir anamnez, fizik muayene, kemik yaşı tayini ve GnRH uyarı testi gibi biyokimyasal değerlendirmelerle konulur. Tedavide temel amaç, nihai boy kazanımını optimize etmek ve çocuğun psikososyal adaptasyonunu desteklemektir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ile tedavi uygulanmaktadır. SPP’nin yönetimi, sadece medikal tedaviyi değil, aynı zamanda hastanın ve ailenin psikolojik olarak desteklenmesini de içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu bölümde, SPP’nin güncel etiyolojisi, tanı kriterleri, tedavi stratejileri ve multidisipliner yönetiminin önemi, en son kanıtlar ve kılavuzlar ışığında ele alınmaktadır.

1. Giriş

Santral puberte prekoks (SPP), hipotalamik-hipofizer-gonadal (HPG) eksenin, kızlarda 8, erkeklerde ise 9 yaşından önce, fizyolojik zamanlamanın dışında aktive olması sonucu ikincil cinsiyet özelliklerin ortaya çıkması olarak tanımlanır (1). Bu durum, çocuk endokrinolojisi pratiğinde en sık karşılaşılan durumlardan biridir ve hem çocuk hem de aile için önemli fiziksel ve psikososyal sonuçlar doğurabilir (2).

Son on yılda, özellikle de COVID-19 pandemisini takip eden dönemde, SPP insidansında dünya genelinde bir artış gözlenmiştir (3, 4). 2025 yılında

1 SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Van, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5458-5567

yayımlanan kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analiz, SPP'nin global prevalansının 10.000 çocukta 2.8 olduğunu, ancak coğrafi bölgeler ve tanı kriterlerine göre önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur (13). Türkiye'de yapılan ulusal, kayıt tabanlı bir çalışma, 2018 ile 2024 arasında tedavi edilen SPP insidansının iki kattan fazla arttığını, 2019'da 3.816 olan yıllık vaka sayısının 2021'de 7.653'e yükseldiğini ve pandemi sonrası dönemde de bu yüksek seviyelerde plato çizdiğini ortaya koymuştur (5). Bu artışın arkasında obezite prevalansındaki artış, endokrin bozucu kimyasallara (EBK) maruziyet, artan ekran süresi ve pandemiyle ilişkili stres gibi karmaşık ve çok faktörlü nedenlerin yattığı düşünülmektedir (6, 7).

SPP'nin klinik yönetimi üç temel hedefe odaklanır: (1) altta yatabilecek patolojik bir nedenin (örn. intrakraniyal lezyon) dışlanması, (2) potansiyel olarak kısa kalabilecek nihai boyun iyileştirilmesi ve (3) erken fiziksel gelişimle ilişkili psikososyal stresin azaltılması (1). Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları (GnRHa) ile yapılan tedavi, HPG eksenini etkin bir şekilde baskılayarak pubertal ilerlemeyi durdurur ve bu hedeflere ulaşmada altın standart olarak kabul edilir (8).

Ancak, SPP'nin yönetimi sadece GnRHa tedavisinden ibaret değildir. Tanı sürecinden tedavi kararına, izlemden tedavinin sonlandırılmasına kadar her aşama, dikkatli bir klinik değerlendirme gerektirir. Ayrıca, bu süreçte çocuğun ve ailenin yaşayabileceği psikolojik zorluklar, akran ilişkilerindeki sorunlar ve davranışsal değişiklikler göz ardı edilmemelidir (9). Bu nedenle, pediatrik endokrinolog liderliğinde; çocuk psikoloğu/psikiyatristi, pediatrik radyolog, beslenme uzmanı ve birinci basamak hekimini içeren multidisipliner bir ekip yaklaşımı, başarılı bir yönetim için önemlidir. Bu bölümde, SPP'nin güncel tanı ve tedavi yaklaşımları, bu multidisipliner yönetim modelinin bileşenleri ve önemi, en son literatür ve kanıta dayalı kılavuzlar ışığında detaylı olarak incelenecektir.

2. Sınıflandırma ve Etiyoloji

Puberte prekoks, altta yatan patofizyolojiye göre santral (gonadotropin bağımlı) ve periferik (gonadotropin bağımsız) olarak iki ana gruba ayrılır. SPP, HPG ekseninin erken aktivasyonundan kaynaklanırken, periferik puberte prekoks (PPP) adrenal bezler, gonadlar veya ektopik hCG üreten tümörler gibi kaynaklardan otonom seks steroidi üretimi sonucu ortaya çıkar. Bu bölüm SPP üzerine odaklansa da ayırıcı tanıda PPP'nin akılda tutulması önemlidir.

SPP vakalarının büyük çoğunluğu idiyopatik olarak sınıflandırılır; yani altta yatan tanımlanabilir bir patoloji bulunmaz. İdyopatik SPP, erkeklere kıyasla kızlarda çok daha yaygındır (yaklaşık 10:1 ila 20:1 oranında) (1). Ancak,

özellikle erkeklerde ve 6 yaşından küçük kızlarda, SPP'nin ikincil bir nedene bağlı olma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenler arasında merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonları önemli bir yer tutar.

Tablo 1. Santral Puberte Prekoks Etiyolojisi

Kategori	Nedenler
İdyopatik	Altta yatan bir nedenin saptanamadığı durumlar (en sık, özellikle kızlarda)
MSS Lezyonları - Tümörler	Hipotalamik hamartomlar (en sık), astrositomlar, ependimomlar, gliomlar, kraniofaringiomlar
MSS Lezyonları - Travma	Kafa travması, cerrahi, radyoterapi
MSS Lezyonları - Enfeksiyonlar	Menenjit, ensefalit, tüberküloz
MSS Lezyonları - Konjenital	Araknoid kistler, hidrosefali, septo-optik displazi
Genetik Nedenler	Aktive edici mutasyonlar: KISS1, KISS1R Baskılayıcı genlerde kayıp fonksiyon mutasyonları: MKRN3 (en sık monogenik neden), DLK1
Çevresel ve Diğer Faktörler	Uluslararası evlat edinme, erken çocukluk dönemi stres/travma, obezite, endokrin bozucu kimyasallara maruziyet

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, idyopatik olarak kabul edilen bazı vakaların altında monogenik nedenlerin yatabildiğini göstermiştir. Paternal olarak kalıtılan ve HPG eksenini baskılayıcı bir rol oynayan Makorin Ring Finger Protein 3 (MKRN3) genindeki inaktive edici mutasyonlar, ailesel SPP vakalarının en sık rastlanan genetik nedenidir (10). Benzer şekilde, bir diğer baskılayıcı gen olan Delta-Like Homolog 1 (DLK1)'deki mutasyonlar da SPP'ye yol açabilir (10). Bu genetik keşifler, SPP patofizyolojisine dair anlayışımızı derinleştirmiştir.

3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

SPP tanısı, klinik şüphe ile başlayan ve biyokimyasal ve radyolojik bulgularla desteklenen çok aşamalı bir süreçtir. Ayırıcı tanıda, SPP'nin periferik puberte prekoks (PPP) ve prematür telarş, prematür adrenarş gibi normalin varyantı durumlardan ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir. Tablo 2, bu durumların ayırıcı tanısını özetlemektedir.

Tablo 2. SPP ve Ayırıcı Tanısı

Özellik	Santral Puberte Prekoks (SPP)	Periferik Puberte Prekoks (PPP)	Prematür Telarş	Prematür Adrenarş
Patofizyoloji	HPG eksenini erken aktive	Gonadotropin-bağımsız seks steroidi üretimi	İzole östrojen etkisi	İzole androjen etkisi
Klinik	Pubertenin tüm evreleri (izoseksüel)	Virilizasyon/feminizasyon (izoseksüel veya heteroseksüel)	İzole meme gelişimi	İzole pubik/aksiller kıllanma, apokrin koku
Büyüme Hızı	Artmış	Artmış	Normal	Normal veya hafif artmış
Kemik Yaşı	İleri	İleri	Normal	Normal veya hafif ileri
Bazal LH	Pubertal veya prepubertal	Prepubertal (baskılı)	Prepubertal	Prepubertal
GnRH Testi	Pubertal LH yanıtı (Pik LH ≥ 5 IU/L)	Baskılı LH yanıtı	Prepubertal LH yanıtı	Prepubertal LH yanıtı

3.1. Klinik Değerlendirme

Tanı sürecinin ilk adımı, detaylı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayenedir.

Anamnez: İkincil cinsiyet özelliklerinin başlama yaşı ve ilerleme hızı sorgulanmalıdır. Hızlı ilerleyen puberte (örn. 6 ay içinde bir Tanner evresinden diğerine geçiş) SPP için önemli bir işarettir. Ailede erken veya geç puberte öyküsü, MSS ile ilgili semptomlar (baş ağrısı, görme bozuklukları, nöbetler), geçirilmiş kafa travması veya enfeksiyonlar ve olası eksojen steroid maruziyeti detaylıca araştırılmalıdır.

Fizik Muayene: Tanner evrelemesi yapılarak pubertal gelişim objektif olarak değerlendirilir. Kızlarda meme gelişimi (telarş), erkeklerde ise testis hacminin 4 mL'ye ulaşması veya uzun çapının 2.5 cm'yi geçmesi pubertenin ilk fiziksel bulgusudur. Büyüme hızı değerlendirilir; pubertal büyüme atağı, SPP'nin önemli bir bulgusudur. Nörolojik muayene ve cildin café-au-lait lekeleri (McCune-Albright sendromu) veya nörofibromlar açısından incelenmesi de ayırıcı tanı için önemlidir.

3.2. Radyolojik Değerlendirme

Kemik Yaşı Tayini: Sol el ve el bileği grafisi ile kemik yaşının (KY) değerlendirilmesi, tanı ve izlemde kritik bir araçtır. SPP'de seks steroidlerine

maruziyet, kemik maturasyonunu hızlandırır. Genellikle KY'nin kronolojik yaştan 1 yıldan fazla ileri olması beklenir (8).

Pelvik Ultrasonografi (Kızlar): Pelvik USG, pubertal düzeydeki östrojen etkisini göstererek tanıyı destekleyebilir. Uterus uzunluğunun >3.5 cm olması, armut şeklini alması ve endometrium çizgisinin belirginleşmesi pubertal uterus olarak kabul edilir. Over hacminin $>1-3$ mL olması ve multikistik görünüm de tanıyı destekleyen bulgulardır (8).

Beyin Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme: SPP tanısı konulduğunda, altta yatan bir MSS patolojisini dışlamak amacıyla beyin MRG çekilmelidir. Güncel kılavuzlar, tüm erkek hastalarda ve 6 yaşından küçük tüm kız hastalarda beyin MRG çekilmesini önermektedir (8). Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, 6-8 yaş arası idyopatik SPP tanısı alan ve nörolojik bulgusu olmayan kızlarda MRG'nin tanısal getirisinin çok düşük olduğunu göstermekte ve rutin MRG gerekliliğini sorgulamaktadır (14). Bu nedenle, MRG kararı hastanın yaşına, cinsiyetine ve klinik bulgularına göre bireyselleştirilmelidir.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Bazal Hormon Düzeyleri: Sabah aç karnına bakılan bazal Lüteinizan Hormon (LH) düzeyi, HPG ekseninin aktivasyonu hakkında değerli bir tarama testi sunar. Yüksek hassasiyetli yöntemlerle (ICMA) bakılan bazal LH düzeyinin >0.3 IU/L olması, pubertal aktivasyon için anlamlı bir göstergedir ancak tek başına tanı koydurucu değildir (8).

GnRH Uyarı Testi: SPP tanısının doğrulanmasında altın standart testtir. Sentetik bir GnRH analogu (örn. leuprolide asetat veya triptorelin) veya LHRH (gonadorelin asetat) uygulandıktan sonra belirli aralıklarla (genellikle 30, 60, 90, 120. dakikalarda) kan LH ve FSH düzeyleri ölçülür. Test sırasında LH pik değerinin ≥ 5.0 IU/L (ICMA yöntemiyle) olması, SPP tanısını kesinleştirir (8). Bu test, HPG ekseninin pubertal düzeyde olgunlaştığını ve uyarana abartılı bir LH yanıtı verdiğini gösterir.

4. Tedavi ve Yönetim

SPP tedavisinin temelini, HPG eksenini geri dönüşümlü olarak baskılayan GnRH analogları (GnRHa) oluşturur. Tedavi kararı, her hasta için bireyselleştirilmeli ve potansiyel faydalar ile tedavi yükü dikkatlice tartılmalıdır.

4.1. Tedavi Endikasyonları

Her SPP tanısı alan çocuğun tedavi edilmesi gerekmeyebilir. Özellikle 6-8 yaş arası kızlarda yavaş ilerleyen varyantlar sadece izlenebilir. Tedavi için temel endikasyonlar şunlardır (1, 8):

1. İlerleyici (Progressive) SPP: Klinik olarak Tanner evrelerinde hızlı ilerleme ve büyüme hızında belirgin artış olması.

2. Nihai Boy Potansiyelinde Kayıp Riski: Kemik yaşının kronolojik yaştan belirgin olarak ileri olması ve bu durumun öngörülen nihai boyu (PAH) olumsuz etkilemesi.

3. Psikososyal Stres: Erken pubertal gelişim nedeniyle çocuğun veya ailenin önemli psikososyal zorluklar, anksiyete veya davranışsal sorunlar yaşaması.

4.2. Tedavinin Hedefleri

- Pubertal ilerlemeyi ve ikincil cinsiyet özelliklerin gelişimini durdurmak.
- Hızlanmış kemik maturasyonunu yavaşlatarak nihai boy kazanımını artırmak.
- Erken menarşi (kızlarda) önlemek.
- Çocuğun yaşlılarıyla daha uyumlu bir fiziksel görünüme kavuşmasını sağlayarak psikososyal stresi azaltmak.

4.3. GnRH Analogları ile Tedavi

GnRHa'lar, hipofizdeki GnRH reseptörlerine sürekli, non-pulsatil bir uyarı göndererek reseptörlerin duyarısızlaşmasına (down-regülasyon) ve sonuç olarak LH ve FSH salınımının baskılanmasına neden olur. Bu durum, gonadal steroid üretimini durdurur ve puberteyi etkin bir şekilde “pauza” moduna alır.

Günümüzde farklı formülasyonlarda GnRHa preparatları mevcuttur:

Tablo 3. Santral Puberte Prekoks Tedavisinde Kullanılan GnRH Analogları

Etkin Madde	Uygulama Yolu	Uygulama Sıklığı	Notlar
Leuprolide Asetat	İntramusküler (IM)	1 ay veya 3 ayda bir	En sık kullanılan ajanlardan biridir.
Leuprolide Asetat	Subkutan (SC)	6 ayda bir	Yeni formülasyon, hasta uyumunu artırır (11).
Triptorelin	İntramusküler (IM)	1 ay veya 3 ayda bir	Leuprolide benzeri etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir.
Triptorelin	İntramusküler (IM)	6 ayda bir	Yeni formülasyon, hasta uyumunu artırır (15).
Histrelin Asetat	Subkutan İmplant	12-24 ayda bir	Cerrahi bir işlemle yerleştirilir ve çıkarılır. Uzun etki süresi avantajdır.

Tedavi seçimi, ailenin tercihi, enjeksiyon sıklığına uyum ve maliyet gibi faktörlere göre yapılır. 6 aylık formülasyonlar gibi daha yeni ve uzun etkili preparatlar, enjeksiyon sayısını azaltarak hasta konforunu ve tedaviye uyumu artırma potansiyeline sahiptir (11, 15). ABD'deki pediatrik endokrinologlar arasında yapılan bir anket, 3 aylık formülasyonların en sık tercih edilen tedavi olduğunu göstermektedir (16). Ülkemizde leuprolide asetat veya triptorelin asetat aylık formu yaygın kullanılmaktadır.

4.4. Tedavinin İzlenmesi

Tedavinin etkinliği, hem klinik hem de biyokimyasal olarak düzenli aralıklarla (genellikle her 3-6 ayda bir) izlenmelidir.

Tablo 4. SPP Tedavisinin İzlem Protokolü

İzlem Parametresi	Sıklık	Hedef
Antropometrik Ölçümler	Her 3-6 ayda bir	Büyüme hızının puberte öncesi seviyelere gerilemesi (4-5 cm/yıl)
Tanner Evrelemesi	Her 3-6 ayda bir	Pubertal bulguların stabil kalması veya gerilemesi
Kemik Yaşı Tayini	Her 12 ayda bir	Kemik yaşı ilerlemesinin yavaşlaması ($\Delta KY/\Delta TY \leq 1$)
Biyokimyasal Testler	Gerekirse	Tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra veya uyum sorununda bazal/pik LH'nin baskılandığının gösterilmesi (Pik LH < 2-3 IU/L)

4.5. Tedavinin Sonlandırılması

Tedavinin ne zaman sonlandırılacağı kararı da bireyselleştirilmelidir. Genellikle, kızlarda kemik yaşı 12-12.5 yıla, erkeklerde ise 13-13.5 yıla ulaştığında tedavi sonlandırılır. Bu zamanlama, çocuğun yaşlarıyla birlikte puberteye yeniden girmesine ve büyüme plağının kapanmasından önce bir miktar daha pubertal büyüme atağı yaşamasına olanak tanır. Tedavi kesildikten sonra HPG eksenini genellikle 6-18 ay içinde yeniden aktive olur ve puberte kaldığı yerden devam eder.

5. Multidisipliner Yönetim

SPP'nin başarılı yönetimi, sadece bir endokrinologun medikal tedavisinden çok daha fazlasını gerektirir. Çocuğun ve ailenin bu süreçte karşılaşabileceği zorluklar, bütüncül bir yaklaşımı zorunlu kılar. İdeal bir multidisipliner ekip ve rolleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. SPP'de Multidisipliner Ekip ve Roller

Uzmanlık Alanı	Rolü ve Sorumlulukları
Pediyatrik Endokrinolog	<ul style="list-style-type: none"> - Tanıyı kesinleştirmek, altta yatan nedenleri araştırmak - GnRHa tedavisine başlama, izleme ve sonlandırma kararını yönetmek - Büyüme ve nihai boy hedeflerini takip etmek - Ekibin koordinasyonunu sağlamak
Çocuk Psikoloğu/Psikiyatristi	<ul style="list-style-type: none"> - Çocuğun ve ailenin psikososyal durumunu değerlendirmek - Anksiyete, depresyon, beden imajı sorunları ve akran zorbalığı gibi konularda destek sağlamak - Aileye danışmanlık hizmeti sunmak
Pediyatrik Radyolog	<ul style="list-style-type: none"> - Kemik yaşı, pelvik USG ve beyin MRG gibi görüntüleme yöntemlerini doğru yorumlamak
Beslenme Uzmanı (Diyetisyen)	<ul style="list-style-type: none"> - GnRHa tedavisi sırasında görülebilen kilo artışı yönetmek - Sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları konusunda aileye eğitim vermek
Birinci Basamak Hekimi (Pediatrist/Aile Hekimi)	<ul style="list-style-type: none"> - Erken puberte bulgularını tarama ve zamanında sevk etmek - Tedavi sürecinde genel çocuk sağlığı izlemine sürdürmek
Okul Sağlığı Hemşiresi/Rehber Öğretmen	<ul style="list-style-type: none"> - Okul ortamında çocuğun sosyal adaptasyonunu desteklemek - Akran ilişkileri ve olası zorbalık konularında gözlemci olmak

Özellikle psikolojik destek, SPP yönetiminin ihmal edilmemesi gereken bir parçasıdır. Çalışmalar, erken ergenliğe giren çocukların, özellikle de kızların, anksiyete, depresyon ve davranış sorunları açısından daha yüksek risk altında olabileceğini göstermektedir (9, 12). Multidisipliner ekip, bu riskleri erken tanıyarak ve uygun müdahaleleri yaparak çocuğun bu süreci en sağlıklı şekilde atlmasına yardımcı olur. Ayrıca, SPP tedavisi gören hastaların ergenlikten yetişkinliğe geçiş sürecinde de desteklenmesi önemlidir. Bu konuda Avrupa Endokrinoloji Derneği (ESE) ve Avrupa Pediyatrik Endokrinoloji Derneği (ESPE) tarafından 2026 yılında yayımlanan ortak kılavuz, geçiş sürecinin yapılandırılması için önemli öneriler sunmaktadır (17).

6. Sonuç

Santral puberte prekoks, etiyojisi, tanı ve tedavi yaklaşımları sürekli gelişen dinamik bir alandır. Özellikle COVID-19 pandemisi sonrası dönemde artan vaka sayıları, obezite ve çevresel faktörlerin rolüne dikkat çekmekte ve konunun halk sağlığı açısından önemini artırmaktadır. SPP tanısı, dikkatli bir klinik, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirme gerektirir ve GnRH uyarı testi tanıyı doğrulamada altın standart olmaya devam etmektedir.

Tedavide GnRH analogları, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış temel tedavi yöntemidir. Aylık ve üç aylık formülasyonların yanı sıra, hasta uyumunu artıran altı aylık ve yıllık enjeksiyonlar/implantlar gibi yeni tedavi seçenekleri de yönetimi kolaylaştırmaktadır. Ancak tedavi kararı, sadece biyokimyasal veya radyolojik bulgulara göre değil, aynı zamanda çocuğun büyüme potansiyeli ve psikososyal durumu da göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir.

Belki de en önemlisi, SPP yönetiminin sadece bir ilaç tedavisinden ibaret olmadığına anlaşılmasıdır. Pediatrik endokrinolog liderliğindeki multidisipliner bir ekip yaklaşımı, çocuğun hem fiziksel hem de ruhsal olarak bu süreci en sağlıklı şekilde atlatmasını sağlamak için vazgeçilmezdir. Gelecekteki araştırmalar, SPP'nin altında yatan genetik ve çevresel mekanizmaları daha da aydınlatacak; kisspeptin antagonistleri ve yapay zeka destekli tanı gibi yenilikçi yaklaşımlar, daha hedefli ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

Kaynaklar

1. Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(12):886-896.
2. Dinkelbach L, Birkeland MS, Vik T, et al. Central Precocious Puberty and Psychiatric Disorders. *JAMA Netw Open*. 2025 Jun 2;8(6):e2516679.
3. Cheuiche AV, Teixeira MG, Moro C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty. *Arch Endocrinol Metab*. 2025;69(2):e240300.
4. Goggi G, Calcaterra V, Larizza D, et al. COVID-19 lockdown and the rate of central precocious puberty. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):315-323.
5. Zhang X, Xu Y, Yan L, Wang X, Xiong J, Wang F, Cheng G. Global prevalence and incidence of precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2025;26(1):99.
6. Wu X, et al. Association of screen exposure/sedentary behavior and precocious puberty/early puberty: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2024;12:1447372.
7. Choe SA, Kim E, Ha M. Exposure to heavy metals, bisphenol A, and phthalates: Implications for precocious or delayed puberty. *PLoS One*. 2025;20(12):e0322383.
8. Kim SJ, Kim JH, Hong YH, Chung IH, Lee EB, Kang E, et al. 2022 Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;28(3):168-177.
9. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Central Precocious Puberty Caused by MKRN3 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1041-1050.
10. Macedo DB, Cukier P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):108-117.
11. Silverman LA, Geffner ME, Benson M. Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues for Central Precocious Puberty, Including 45-Mg 6-Month Subcutaneous Leuprolide Acetate: Use for Treatment and Treatment Monitoring. *Horm Res Paediatr*. 2025;98(3):258-265.
12. Köprülü Ö, Abalı ZY, Darendeliler F. Psychological impact of central precocious puberty and its treatment in children. *Trends Pediatrics*. 2025;6(3):181-188.
13. Latronico AC, Brito VN. Central Precocious Puberty: Diagnosis and Management. *Endocr Dev*. 2024;50:123-145.
14. Canton APM, Latronico AC. Brain MRI in girls with central precocious puberty: a time for new approaches. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2806-e2808.

15. Breidbart E, Ilkowitz J, Regelman MO, Ashraf AP, Gourgari E, Kamboj MK, et al. Precocious Puberty and GnRH Analogs: Current Treatment Practices and Perspectives among US Pediatric Endocrinologists. *Horm Res Paediatr.* 2025;98(5):491-502.
16. Fuld K, et al. Long-term Safety and Efficacy of Leuprolide Acetate 45-mg 6-Month Formulation in Central Precocious Puberty: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(12):3245-3256.
17. Helvacıoğlu D, Demircioğlu Turan S, Güran T, et al. Cranial MRI Abnormalities and Long-term Follow-up of the Lesions in 770 Girls With Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):e2557-e2566.

Endokrin Hastalıklara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı (Nöroşirürjikal Yaklaşım)

Veli Çıtışlı¹

Özet

Nöro-endokrinoloji bilgisi, nöroşirürjide hayati öneme sahiptir. Aslında, günümüzde nöroşirürjistlerin rolü sadece sella ve parasellar bölgedeki ameliyatları gerçekleştirmekle sınırlı kalmamalı, aynı zamanda hipofiz bezi hastalıkları gibi endokrin bozuklukların teşhisini yapmalı, en uygun tedavi planını belirlemeli, ameliyat öncesi ve sonrası ideal bakımı kararlaştırmalı ve hastalığın uzun vadeli yönetimini planlıdır.

Travmatik beyin hasarı (TBH), Subaraknoid kanama (SAK), Hipofiz Tümörleri (Prolaktinoma, Büyüme Hormonu Adenomu) gibi diğer **nöroşirürjikal durumların** neden olduğu endokrin bozuklukların yönetimindeki gelişmeler, kaçınılmaz olarak hayatta kalma oranlarında iyileşmeye yol açmıştır. Yaşam kalitesine artan odaklanma, nöroşirürjikal durumların sıklıkla nöroendokrin disfonksiyonu ile komplike olduğunun fark edilmesine neden olmuştur. Bu disfonksiyon, nörolojik hasardan veya ameliyat sonrası sıvı yönetimi veya kraniyal radyasyonun etkileri nedeniyle meydana gelebilmektedir.

Endokrinoloji uzmanları geleneksel olarak TBH ve SAK'ın nörohipofiz komplikasyonları konusunda konsülte edilen uzmanlar olmuşlardır. Ayrıca Hipofiz cerrahisi sonrası iyileşme döneminde diyabetes insipidus (DI) ve hiponatremi yönetimi, uzun yıllardır endokrinologların iş yükünün bir parçasını oluşturmuştur. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar, adenohipofizin, geleneksel olarak hipofiz bezinin etkilenmesiyle ilişkilendirilmeyen çok çeşitli nöroşirürjikal olaylardan sonra da hasara ve disfonksiyona karşı savunmasız olduğunu göstermiştir.

Beyin cerrahisi pratiğinde sıkça uygulanan Hipofiz adenomu cerrahisi öncesi ve sonrası ortaya çıkan endokrin dengesizliklere karşı hassas davranılması hastalar ve beyin cerrahları tarafından son derece önemlidir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji AD, Denizli, Türkiye
velicitisli@gmail.com, 0000-0002-1631-3795

1. Subaraknoid Kanamada Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Subaraknoid kanama (SAK), çoğunlukla Willis poligonunu oluşturan darmarlardaki anevrizmaların kanaması sonrası görülür. SAK'a bağlı hipofiz yetmezliğinin patogenezi, Willis poligonunun hipotalamus-hipofiz kompleksine yakınlığıyla alakalı olup intrakraniyal basınç artması, hipotalamusun iskemi ve/veya enfarktüsü, anevrizmanın tedavisi sonucu oluşan iyatrojenik hasar, hidrosefali ve anevrizma tarafından hipotalamus hipofiz kompleksinin doğrudan kompresyonu gibi birçok neden ortaya atılmıştır(1)

1.1 Akut hipofiz yetmezliği

Anevrizma kanamasının hemen ardından gelen dönemde, klinik öncelik ACTH eksikliğinin ve su dengesi bozukluklarının hızlı bir şekilde tespit edilmesi ve tedavi edilmesi temeline dayanmaktadır.

SAK sonrası akut dönemde ACTH eksikliği oranı ile ilgili yayınlanmış veriler çelişkili olmakla birlikte Hannon, SAK sonrası 100 hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışmasında, kanamadan sonraki on iki gün boyunca saat 09:00'da yapılan seri plazma kortizol ölçümleri, 300 nmol/L'lik bir kesme noktasına göre %14'lük bir ACTH/kortizol eksikliği oranı göstermiştir.

Burada önemli olarak, Hannon'un verileri, ACTH eksikliğinin SAK'tan sonra genellikle geçici olduğunu göstermiştir; bu nedenle, tek bir zaman noktasında plazma kortizolünün tek bir tahmini tanıyı atlayabilir(2).

SAK'lı hastaların %15'inde akut olarak diyabetes insipidus ortaya çıkar ve daha kötü prognoz belirtisidir. Bu durumda hipernatremi, hiponatremiye göre mortalitenin çok daha doğru bir göstergesi gibi görünmektedir. Çoğu DI spontan iyileşir. Adipsik DI, anterior kommunikan arter anevrizmalarının klipslenmesinden sonra ara sıra görüldüğü bildirilmiştir (3).

Susuzluk algısı için ozmoreseptörler, arteriyel beslemesini anterior kommunikan arterin küçük perforan dallarından alan anterior hipotalamusun bir bölgesinde yer almaktadır. Buna göre adipsik DI'nin, anterior kommunikan arterin klipslenmesinden sonra ozmoreseptör hücrelerinin enfarktüsünden sonra meydana geldiği düşünülmektedir. Anterior kommunikan arterin koillenmesinden sonra adipsik DI bildirilmemiştir. Adipsik diabetes insipidus genellikle kalıcı olup tam iyileşme vakalar da bildirilmiştir(4).

Eğer bir hastada adipsik DI varsa, obezite ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer hipotalamik anormallikler de gelişebilir ve bu da hastalığın yönetimini zorlaştırabilir (5). SAK sonrası hiponatremi son derece yaygın görülür(6) .

Bu konuda yapılan bir prospektif kohort çalışmasında Nöroşirürji kliniğine yatırılan 100 SAK hastasının, yüksek hiponatremi oranının (%50 hastada < 135 mmol/L) olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada önemli klinik ve biyokimyasal tanı kriterlerinin prospektif olarak toplanmasıyla, hiponatreminin en yaygın nedeninin SIADH (%71,4) olduğu, bunu sırasıyla aşırı intravenöz sıvıların (%10,2), hipovoleminin (%10,2) ve akut glukokortikoid eksikliğinin (%8,2) izlediğini gösterilmiştir. Serebral tuz kaybı vakası tespit edilmemiştir. Bu çalışmada hiponatreminin herhangi bir anevrizma bölgesiyle ilişkili olmadığı ve anevrizma yönetimi yönteminden bağımsız olduğu saptanmıştır(3). Ayrıca hipernatreminin hiponatremiye göre daha önemli bir mortalite belirleyicisi olduğu saptanmıştır (3,7).

Yapılan başka bir retrospektif bir inceleme, yaşlılığın hiponatremi ile ilişkili olduğunu ve sigara alışkanlığının hiponatreminin daha uzun sürmesine neden olduğu saptanmıştır(8). Bununla birlikte, hiponatreminin yetersiz yönetilmesinin, SAK sonrası hastaneden taburcu olduktan sonraki altı yeniden yatıştan birinden sorumlu olduğu belirlenmiştir(9). Bu nedenle yakın klinik takip ve doğru tedavi önemini korumaktadır.

SAK'da hidrokortizon veya fludrokortizon ile steroid tedavisine ilişkin bir meta-analiz çalışmasında, takviye ile daha düşük hiponatremi oranlarının meydana geldiğini göstermiştir (10). Yazarlar bunun mineralokortikoid aktivitesini yansıttığı sonucuna varmış olsalar da, bu duruma alternatif bir yorum, hidrokortizonun SAK sonrası eksikliklerin yerini almış olması olabilir olmalıdır.

1.2. Kronik hipofiz yetmezliği

Hipofiz hormonu eksikliğini doğrulamak için altın standart dinamik test kullanıldığında, bildirilen hipofiz yetmezliği oranları çok daha düşüktür. Klose'nin SAK'dan 1-2 yıl sonra 62 hastayı takip ettiği bir çalışmada, başlangıçtaki bazal hipofiz testinin hastaların %13'ünde anormal olduğu saptanmıştır. Fakat, bu hastaların hiçbirinde daha sonraki dinamik testlerde hipofiz yetmezliği görülmemiştir (11). Gardner tarafından yapılan ve vücut kitle indeksi (VKİ) için ayarlanmış iki farklı doğrulama testi kullanılarak yapılan iyi tasarlanmış bir çalışmada ise hastaların %12'sinde 12 ay sonra hipofiz yetmezliği saptanmıştır (12)

Büyüme hormonu eksikliği, SAK'dan sonra bildirilen en yaygın hipofiz hormonu eksikliğidir. SAK sonrası hipofiz hormonu eksiklikleri hastaların çoğunda düzelir. Mesela, 100 SAK hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, %14'ünde uygunsuz derecede düşük plazma kortizol konsantrasyonları ile tanımlanan akut glukokortikoid eksikliği saptanmıştır.

Bununla yanında, 41 hastanın sadece ikisinde (%5) uzun süreli ACTH eksikliği ve 41 hastanın dördünde (%10) ortalama 15 ay sonra insülin hipoglisemisi veya kontrendike ise glukagon veya Synacthen testi ile yapılan resmi testlerde GHD saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde hipotiroidi veya gonadotropin eksikliği görülmemiştir (13). Karaca'nın kohortundan 20 hastayı içeren üç yıllık bir takip çalışmasında Karaca, dört GHD vakası saptamış ve bunlardan üçünün bir yıl sonra normal GH rezervine sahip olduğu görülmüştür (14).

Bu çalışmalar, hipofiz disfonksiyonunun SAK'dan sonra TBH'dan sonra olduğundan daha az yaygın olmasına rağmen, hipofiz fonksiyonunun dinamik olduğu ve akut dönemden sonra değişebileceğini göstermektedir (15). SAK sonrası ortaya çıkan DI vakaların çoğunda geçici olup, hastaların %8'inde taburcu olduktan sonra üç ay sonraya kadar devam edebilir (16). Fakat bu çalışmada DI su yoksunluğu testiyle doğrulanmamıştır.

Sonuç olarak, SAK hastalarında endokrin dengesizlikleri ve eksikliklere karşı hassas davranmak hayati önem taşımaktadır.

2. Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Genç yetişkinlerde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri de Travmatik beyin hasarı (TBH)'dir. TBH'den ölmeden kurtulan hastalarda uzun vadeli sekelleri arasında fiziksel sakatlık, davranışsal, bilişsel, psikolojik ve sosyal yetersizlikler yer almaktadır. Bu sendromların bazıları teşhis edilmemiş hipofiz yetmezliğini yansıtabilir. TBH nedeni hipofiz yetmezliğinin ilk vakası yaklaşık 100 yıl önce bildirilmiştir, fakat bu konuya olan ilgi son yirmi yılda katlanarak artmıştır(3).

Anterior Hipofize kan akışının çoğu, hipofiz portal sistemini oluşturan uzun hipofiz damarlarından gelmektedir. Bu damarlar, Diyafragma sellae'den geçerken doğrudan yaralanmaya veya tıkanmaya karşı özellikle hassas olup adenohipofizin büyük bir kısmının vasküler beslenmesini tehlikeye atmaktadır. Travmatik beyin hasarından sonra hipopituitarizme neden olan çeşitli yaralanma mekanizmaları tanımlanmıştır. Bunlar arasında; kafatası fraktürlerinden veya beyin sapını etkileyen nedenlerden kaynaklanan hipotalamus, sap veya hipofiz bezine doğrudan mekanik yaralanma ve ödem ve artan intrakraniyal basınç (İKB) nedeniyle hipofiz bezinin ve/veya hipotalamusun kompresyonundan kaynaklanan sekonder vasküler hasar yer almaktadır (17,18). Büyük nöropatolojik serilerde, TBH sonucu ölen bireylerin %86'sına kadarında hipotalamik ve/veya hipofiz lezyonları olduğu ve en sık görülen anormalliğin ise hipofiz kapsülündeki yaralanma olduğu saptanmıştır.

Travmaya bağlı adenohipofiz nekrozu meydana gelebilir. Bu hastalarda, hipofiz nekrozunun, uzun hipofiz portal damarlarının vasküler beslenmesinin dağılımındaki dokularda görüldüğü, kısa hipofiz damarları tarafından beslenen dokuların korunduğu görülmüştür (3).

Salehi ve ark . tarafından yapılan otopsi çalışmalarında , mortal kafa travmasından sonra 3 saat ile 7 gün arasında hayatta kalan hastalarda hipofizin akut enfarktını gösterilmiştir(19). Fakat, hemen ölenlerin hipofiz bezlerinde vasküler hasarla ilgili histolojik bir kanıt saptanmamıştır. Bu, artmış intrakraniyal basınç, iskemik ve/veya hipoksik hasar gibi ikincil hasarların hipofiz lezyonlarına neden olabileceğini düşündürmüştür (20).

Travma ile hasar gören portal damarların yeniden oluşabileceği ve erken histopatolojik çalışmalarda hayatta kalan hücrelerde mitotik figürlerin gösterilmesiyle canlı ön hipofiz dokusuna doğru büyüyebileceği öngörülmektedir. Bu revaskülarizasyon, adenohipofizin fonksiyonunun restorasyonuna neden olabilir. Hipofiz bezinin manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, akut yaralanma sonraki dönemde kontrollerle kıyaslandığında bezlerde büyüme olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca Manyetik rezonans görüntüleme enfarktüs, kanama ve heterojen sinyal yoğunluklarının da olduğu gösterilmiştir. TBH sonrası kronik hipofiz yetmezliğinde nörogörüntülemelerde hipofiz sinyal heterojenliği, hacmi kaybı, perfüzyon durumu ve posterior hipofiz parlak noktasının kaybı saptanabilir(21). **Otoimmünite** de TBH sonrası hipofiz disfonksiyonuna neden olabilir. Tanrıverdi' nin yapmış olduğu bir çalışmada; pozitif anti-hipotalamik ve anti-hipofiz antikorlarına sahip bireylerde beş yıllık takip süresi boyunca daha fazla hipofiz yetmezliği saptanmıştır (22).

Gonadotrop ve somatotrop hücreler, uzun hipofiz portal sisteminin vasküler bölgesindeki anatomik konumları nedeniyle en savunmasız hücreler olmasından dolayı Travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz yetmezliğinde en çok etkilenmesi muhtemel hormonlar büyüme hormonu ve gonadotropinlerdir. Kortikotrop ve tirotrop hücreler ise ön hipofizin ventral ve medial kısımlarında bulunur ve kısa portal damarlar ile beslenir. Bu kan damarları diyafragma sellae'nin altından sella'ya giren inferior hipofiz arterlerinden kaynaklandığı için yaralanmaya daha az duyarlıdır. Yapılan bir çalışmada, 1015 TH hastasının meta-analizinde, yaralanmadan en az beş ay sonra anterior hipofiz yetmezliğinin görülme sıklığı %27,5 idi saptanmıştır(23).

Fakat 2117 TBH hastasının sistematik bir incelemesinin yapıldığı başka bir çalışmada ise, 12 ay sonra hastaların %31'inde uzun süreli hipofiz yetmezliği görülmüştür(24). Bu nedenle kronik hipofiz yetmezliği, TBH sonrası önemli bir sorundur.

2.1 Akut hipofiz yetmezliği

Ciddi trafik kazaları sonrası bir hafta içinde ölen hastaların otopsilerinde , %43'ünde hipofiz enfarktüsüne dair kanıt bulunduğu saptanmıştır(25).

Bu da göstermektedir ki; vasküler hipofiz bezi hasarı, ciddi beyin travması sonrası erken dönemde meydana gelir. Hipofiz travması olmadan TBH geçiren hastalar, plazma kortizol konsantrasyonlarında fizyolojik bir artışla yanıt vermektedir ve birkaç gün içinde normal haline döner (26). Serum kortizol konsantrasyonunun normalleşmesi, iyi bir sonucun göstergesidir. Buna karşılık, delici şiddetli kafa travması geçiren hastalar, travmanın erken dönemlerinde hipokortizolemi gösterebilir.

Rastgele serum GH konsantrasyonlarının TBH'dan sonra yükseldiği ve GHRH'ye abartılı bir yanıt verdiği saptanmıştır . Ayrıca çok ciddi TBH hastalarında, yüksek mortalite ile birlikte, arjinine karşı bozulmuş GH yanıtı da bildirilmiştir(18) .

Diğer yapılan çalışmada da, TBH sonrası çoğu hastada plazma kortizol konsantrasyonlarında güçlü bir fizyolojik artışı doğrulanmış olup hastaların %16'sı TBH'dan sonraki ilk iki hafta içinde glukagona uygunsuz derecede düşük kortizol yanıtı göstermiştir . Ayrıca , %18 hastada glukagona karşı normalin altında GH yanıtı saptanmıştır. Bazı hastalarda ise şiddetli hipofiz yetmezliği, hipotansiyon, hiponatremi, ve hipoglisemi görülmüş ve intravenöz hidrokortizona hızla yanıt vermiştir. Bu nedenle, akut TBH durumunda akut ACTH/kortizol eksikliğinin belirlenmesinin potansiyel olarak hayat kurtarıcı olduğu çok açıktır(3).

Aynı çalışmadaki veriler ayrıca %80 TBH hastasının gonadotropin eksikliğine sahip olduğunu da saptamıştır. Hipotalamus-hipofiz-gonadal ekseninin baskılanması akut hastalık durumlarında bildirilmiştir. Hipogonadizm, akut hipofiz yetmezliğinden ziyade yaralanmaya adaptif bir yanıtı temsil ediyor olabileceği düşünülmüştür. TBH'dan sonra düşük TSH ve T3 konsantrasyonları saptanan hastalar da vardır ki bunlar hipofiz yetmezliğinden ziyade adaptif değişiklikler gibi görünmektedir. Tanriverdi ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatışın ilk gününde plazma kortizolünün tek bir ölçümüne dayanarak, ACTH eksikliğinin Garrahy'nin çalışmasında saptanılandan daha düşük bir oranda (%9) olduğu tespit edilmiştir(27).

Bununla birlikte, TBH sonrası akut ACTH/kortizol eksikliğinin gerçek prevalansı hafife alınmış olabilir. Orta veya şiddetli TBH'lı 100 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, plazma kortizolünün günlük ölçümü, hastaların %78'inin ilk on gün boyunca en az bir plazma kortizol değerinin 300

nmol/Lden düşük olduğunu saptanmıştır. Fakat, büyük karın ameliyatından iyileşen tüm hastalarda, eşdeğer bir takip süresi boyunca plazma kortizolünde sürekli bir yükselme gözlemlenmiştir(28).

Yeni bir tanı aracı olan ve ağızdan aktif bir GH salgılatıcısı olan macimorelin, umut vadeden bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. İnsülin tolerans testinin (ITT) aksine, macimorelin hipoglisemiyeden olmaz veya hastada önemli bir rahatsızlığa yol açmaz. ITT ile genel olarak iyi bir uyum göstermiş ve BMI, yaş veya cinsiyet gibi değişkenlerden etkilenmemiş gibi görünmektedir. Bu avantajlar göz önüne alındığında, macimorelin gelecekteki klinik uygulamada tercih edilen GH stimülasyon testi haline gelebilir (18).

Hiponatremi saptanan TBH'lı hastaların %15'inin tamamının, ilginç bir şekilde, intravenöz hidrokortizon tedavisine yanıt verdiği belirlenmiştir. B durum da TBH'dan sonra iyileşen hastalarda görülen SIADH'nin kısmen glukokortikoid eksikliğinin bir yansıması olabileceğini düşündürmüştür.

TBH'dan sonra erken dönemde ortaya çıkan en yaygın biyokimyasal anormalliklerden biri disnatremidir. 38 hastayı kapsayan bir çalışmada, TBH'dan beş hafta sonra, eşleştirilmiş plazma ve idrar ozmolalitelerine bakılarak 8 hastanın (%21) DI'ye sahip olduğu belirlenmiştir. TBH'dan sonraki akut dönemde el edilen veriler, hastaların %26'sının TBH'nın akut döneminde diyabetes insipidus geliştiğini göstermiştir(3)

100 hastayı kapsayan daha büyük bir prospektif çalışmada, daha yüksek DI oranları gösterilmiş ve hastaların %51'inde hipotonik idrarla ilişkili hipernatremi gelişmiştir; toplam kohortun %2'sinde DI hastaneden taburcu olana kadar devam etmiş olduğu saptanmıştır(28).

Bu, Bohnen'in çalışmasında bulunan kalıcı DI oranından çok daha düşük bir oran olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmanın önemli bulgularından biri, vazopressin salgısının düzelmemesinin ölüm oranında önemli bir artışla ilişkili olması olup nitekim DI'den kurtulamayan 11 hastanın 9'u hayatını kaybetmiştir(29).

TBH'dan sonra, kalıcı DI, artan intrakraniyal basıncın ve dolayısıyla kötü sonucun güçlü bir göstergesi olabilir. TBH sonrası diyabetes insipidus (DI) genellikle spontan sınırlayıcı olsa da, üç fazlı yanıtın farkında olmak önemlidir. Nadir görülen bu durum, beyin travmasından sonraki ilk birkaç günde poliüri ile kendini gösterir, iki veya üç gün sonra spontan düzelir ve SIADH'ye bağlı hiponatremiye doğru ilerler. Başlangıçtaki sap kontüzyonunun DI'ye neden olduğu varsayılmakta olup bazı durumlarda, başlangıçtaki kontüzyon yaralanması, hasarlı nöronlardan düzensiz vazopressin salınımı ile komplike hale gelerek SIADH'ye neden olur. Önceden oluşmuş vazopressinin salınımının

neden olduğu birkaç günlük hiponatremi sonrasında, hasarlı nöronlarda gliyozis oluşarak kalıcı DI gelişir. TBh sonrası hastaların yaklaşık %15’inde hiponatremi saptanır (30)

Bu hastaların çoğunda sebep olarak SIADH gösterilmiştir. Fakat son veriler, özellikle stresli hastalarda, hiponatremi hastalarının önemli bir kısmının düşük plazma kortizol konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermektedir(28).

Bu durum da , TBH sonrası meydana gelen SIADH’nin büyük bir kısmının geleneksel sıvı kısıtlaması yönetimi yerine steroid replasmanına yanıt vereceği yönünde bir spekülasyona neden olmuştur(31).

Fakat bu hipotez randomize kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir. Hannon yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre tüm hiponatremi hastalarında plazma kortizol konsantrasyonunu ölçmek ve konsantrasyon 300 nmol/Lden düşükse, bunun yoğun bakım ünitesindeki bir hasta için uygunsuz derecede düşük olduğu varsayımıyla ampirik olarak hidrokortizon ile tedavi etmek gereklidir(32).

TBH sonrası hiponatremi genellikle SIADH veya akut ACTH/kortizol eksikliği nedeniyle meydana gelse de, aşırı intravenöz sıvılar veya diüretik tedavisi de ekarte edilmelidir. TBh sonrası serebral tuz kaybı geliştiği bildirilmiştir(28)

2.2 Kronik hipofiz yetmezliği

TBH sonrası geçici olan ve uzun vadeli sekelleri az olan, diyabetes insipidus veya SIADH olarak kendini gösteren posterior hipofiz disfonksiyonunun yaygın olarak meydana geldiği bilinmektedir. Ayrıca, anterior hipofiz hormon eksikliklerinin de genellikle geçici olduğu görülmektedir.İspanya’da ve İtalya’da yapılan çalışmalar, akut hipofiz yetmezliğinin beyin hasarından sonraki ilk birkaç ay içinde iyileşebileceğini göstermektedir (33,34). Ara sıra aylar ve yıllar içinde iyileşmeler de bildirilmiştir(35)

TBH dan iyileşme sonrası ilk altı ay içinde yeni hormon eksiklikleri de gelişebilir. Glukagon stimülasyon çalışmalarıyla takip edilen 50 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, TBH’nın hemen ardından normal hipofiz fonksiyonuna sahip bazı hastalarda daha sonra hipofiz yetmezliği geliştirdiği saptanmıştır. Ayrıca, TBH ‘dan hemen sonra hipofizer yetersizlik gösteren hastaların üçte ikisinde normal GH salgısının ve yetersizlik gösteren hastaların yarısında kortizol salgısının iyileştiği belirlenmiştir(36).Literatürde, TBH sonrası kronik hipofiz yetmezliği oranlarının %15 ile %69 arasında değiştiği bildirilmiştir (37).

Yayınlanan kohort çalışmaları, hasta seçim yöntemleri, dahil edilen kafa travmasının şiddeti ve hipofiz yetmezliği testinin zamanlaması ve yöntemleri açısından büyük farklılıklar göstermektedir (Tablo 1). Hipofiz yetmezliğini tanımlamak için seçilen tarama testi, bildirilen hipofiz yetmezliği prevalans oranlarındaki önemli değişkenliği açıklamaktadır. Lieberman, TBH'dan ortalama 13 ay sonra incelenen 70 yetişkin hastanın %46'sında normalin altında sabah plazma kortizol seviyeleri saptanmıştır(38)

Klose ve ark . ACTH/kortizol eksikliğini tanımlamak için altın standart insülin tolerans testini kullanmış olup kafa travmasından ortalama 13 ay sonra test edilen 104 hastada ACTH eksikliğinin prevalansının sadece %5 olduğunu bildirmiştir. Aslında hipofiz yetmezliği olanların %88'inde orta ila şiddetli yaralanma saptanmıştır (39).

Agha'nın yaptığı çalışmada, hastaların %26'sında TBH'dan sonraki erken dönemde diyabetes insipidus görüldüğü saptanmış olsa bile bir yıllık süre boyunca yapılan prospektif takip sonrası TBH'dan kurtulanların çoğunun ilk altı ay içinde DI'da iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur(36)

TBH'dan uzun sürede kurtulan su yoksunluğu ile test edilen geniş bir kohort üzerinde yapılan bir çalışmada,hastaların %7'sinde kalıcı diyabetes insipidus geliştiği saptanmıştır. Bununla yanında, çoğu vakada DI kısmi olup, tüm kohortun sadece %2'si poliüriyi kontrol etmek için desmopressin tedavisine ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir(3)

TBH'dan sonraki erken dönemde geniş bir hasta kohortu üzerinde yapılan derinlemesine prospektif bir çalışmada, %51 hastada DI geliştiği görülmüştür fakat bunların çoğunun geçici olduğu belirlenmiştir. Fakat veriler DI'nın kalıcılığının mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğunu göstermiştir (28)

Sonuç olarak, özellikle bilinçsiz veya ventilasyonlu bir hastada kalıcı DI'yı kötü bir prognostik işaret olarak değerlendirilmektedir. TBH'dan sonra tek bir vakada adipsik DI geliştiği bildirilmiştir.

Bilinci açık ve suya yeterli erişim varken hipernatremi gelişmesi klinisyeni bu olasılığa karşı uyarmalıdır. Çünkü adipsi durumunda plazma sodyum konsantrasyonundaki dalgalanmaları önlemek için sıvı alımının yanı sıra desmopressin tedavisinin de dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirmektedir.

Özetle; travmatik beyin hasarından sonra hormon eksikliklerinin geçici, kalıcı olabileceğini veyayaralanmadan yıllar sonra yeniden ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Değişkenlik, tanısabelirsizlik, ilaç etkileri, akut hastalıktan kaynaklanan stres veya bağışıklık/otoimmün süreçlerin birkombinasyonunu yansıtabilir.

Travmatik beyin hasarından sonraki akut dönemde , en önemli değerlendirme, yüksek ölüm oranına sahip, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden iki hormon eksikliğine odaklanmalıdır: Vazopressin ve glukokortikoid eksikliği. Bu iki tanı için yapılan testler akut dönemde çok güvenilir olmadığından, bu testlerin yapılmasına ve dolayısıyla acil ve gerekli tedavinin geciktirilmesine gerek yoktur. Diğerhormon eksenlerinin bu aşamada test edilmesi veya tedavi edilmesi önemli değildir. Daha sonra ortaya çıkan ve kalıcı hale gelen hipofiz yetmezliği tanısı , travmatik beyin hasarından(TBI) sonra kritik hastalık reaksiyonlarının birçok eksenini ve hormon konsantrasyonlarını etkilediği akut fazdan sonra konulmalıdır . Bu durum bazı vakalarda çok uzun sürebilir ve erken test yapılmasını haklı çıkarmaz, ancak Vazopressin ve adrenal yetmezlik açısından sürekli yakın izleme ve test yapılmasını gerektirir.

3. Kraniyal radyoterapi Sonrası Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Hipofiz adenomlarının ışınlanmasından sonra hipofiz yetmezliği gelişip gelişmediğinin araştırılması, endokrinoloji pratiğinin kabul görmüş bir bileşenidir. Bununla yanında, hipofiz dokusundan kaynaklanmayan ve intrakraniyal tümörlerin ışınlanmasının da hipofiz hormonu eksikliklerine neden olabileceğine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Hipofiz dışı maligniteler için uygulanan terapötik kraniyal radyasyon, çocukluk çağı kanserinden kurtulanlarda hipotalamik hipofiz (HP) disfonksiyonuna neden olmaktadır. Literatürde, kafa tabanı tümörleri ve nazofaringeal kanserler nedeniyle uygulanan radyoterapiden sonra hipofiz yetmezliği geliştiği hakkında bilgiler mevcuttur(41,42,43)

Radyoterapi (RT) sonrası hipofiz yetmezliği, hipotalamik hücre çekirdeklerine doğrudan etkilenmesi ve hipofiz atrofisine bağlanmıştır. Bu hipotez, yavaş bölünen doku hücrelerinin mitoz sırasında ölmesi nedeniyle, yetersizliğin gecikmeli başlangıcını da açıklamaktadır. Ayrıca bu teori, radyasyondan sonra yaygın olarak görülen hiperprolaktinemi ile de desteklenmektedir. Bu durumun hipotalamik dopamin salınımında azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca kraniyal radyasyonun doğrudan hipofiz hasarına neden olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır(44,45)

Hipotalamusu koruyan stereotaktik radyoterapinin de hipofiz yetmezliğine neden olduğu gözlemi, doğrudan hipofiz hasarını da destekleyici bir durumdur (46)

Somatotrop eksenini, RT'nin etkilerine karşı en savunmasız olanıdır. Bu nedenle, en sık görülen eksiklik GHD olup, bunu gonadotropinler, ACTH ve TSH eksiklikleri takip etmektedir (47,48,49)

Literatürde kraniyal radyoterapi sonrası bildirilen hipofiz yetmezliği oranlarında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. İntraserebral veya Nazofaringeal tümörler için tedavi edilen toplam 813 hastayı içeren 18 çalışmanın sistematik bir incelemesi, herhangi bir derecede hipofiz yetmezliğinin nokta prevalansını 0,66 olarak bildirmiştir; takip süresi 4 aydan 30 yıla kadar değişmektedir(49)

Günümüze kadar incelenen en büyük yetişkin başlangıçlı beyin tümörü kohortunda, kraniyal radyoterapi sonrası ortalama 8 yıl boyunca takip edilen 107 yetişkinin %88,8'inde hipofiz yetmezliği gelişmişti(50)

GH, gonadotropin, ACTH ve TSH eksikliklerinin sıklığı sırasıyla %86,9 (şiddetli GHD %64,5, kısmi GHD %22,4), %34,6, %23,4 ve %11,2 saptanmıştır. ACTH eksikliği her zaman klinik olarak anlamlı değildir ve sadece %10,3'ünde glukokortikoid replasmanı gerektirmiştir. Araştırmacılar, bu farklılığın, ACTH eksikliğini teşhis etmek için kullanılan ve %8 oranında yanlış pozitif sonuç veren GST'nin kullanımına bağlamışlardır(51)

Kraniyal radyoterapi sonrası tamamen normal hipofiz fonksiyonu hasta grubunun sadece %11,2'sinde görülmüştür(52)

Primer hipofiz dışı beyin tümörleri için dış ışın radyoterapisi alan 56 yetişkin hastanın %41'inde hipofiz yetmezliği oranlarının daha düşük olduğunu gösterilmiştir.

Agha'nın yapmış olduğu çalışmada takip süresi biraz daha kısa (RT'den sonra 12 ila 150 ay arasında) olması, hipofiz yetmezliği insidansındaki farklılıkları açıklayabilir. Bununla birlikte, iki çalışma arasındaki önemli bir fark, Leeds grubunun muhtemelen endokrin semptomlarından şüphelenilmesi nedeniyle zaten bir endokrin servisine başvuran hastaları incelemesi, Dublin serisinin ise radyoterapi servislerinden sıfırdan toplanması ve bu nedenle hipofiz yetmezliğini düşündüren semptomlardan kaynaklanan bir önyargı içermemesidir. Dublin serisinde, %16'sında tek hormon eksikliği ve %25'inde çoklu eksiklik vardı; bunların %7'sinde panhipopituitarizm mevcuttu. Hipofiz yetmezliği, RT'den sonraki daha uzun zaman aralığı ve daha yüksek biyolojik etkin doz (BED) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu vurgulanmıştır(47)

Radyasyon kaynaklı hipofiz yetmezliğinin görülme sıklığı ve şiddeti, takip süresi uzadıkça artmaktadır. Kyriakakis'in çalışmasında, hipofiz yetmezliğinin yaygınlığı, takip süresinin 2. ve 7. yılları arasında iki katına çıkmış ve radyasyondan on yıl sonra bile yeni yetersizlikler ortaya çıkmıştır(53).

Nörohipofiz dokusu adenohipofize kıyasla radyasyona daha az duyarlıdır ve DI, radyoterapi sonrası hipopituitarizmin spektrumunun bir parçası olarak ortaya çıkmıyor gibi görünmektedir(54)

4. Hipofiz dışı beyin tümörleri Nedeniyle Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Hipofiz bezinden kaynaklanmayan beyin tümörlerinin cerrahi olarak çıkarılması sonrasında hipofiz disfonksiyonu gelişebilir. Radyasyona maruz kalmamış yirmi hastadan oluşan küçük yayınlanmış bir seride, ekstrasellar tümürlü hastalarda hipopituitarizmin nadir olduğu saptanmıştır. Parasellar astrositoma'nın kapsamlı bir şekilde küçültülmesi yapılan bir hastada meydana gelen tek bir GH eksikliği vakası bildirilmiştir. Tüm hastalar HPA ekseninin dinamik testini geçmiştir ve normal gonadal ve tiroid fonksiyonlarına sahip olduğu görülmüştür. Bunun tersine, Schenider ve ark. intrakraniyal tümörler için tek başına veya RT veya kemoterapi (KT) ile birlikte nörocerrahi uygulanan 68 yetişkin hastada hipofiz yetmezliği oranının %38 olduğunu bildirmiştir. RT ve KT'nin bu hipofiz yetmezliği oranına katkıda bulunabileceği ileri sürülebilse de, yazarlar prevalansın yalnızca nörocerrahi uygulanan hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, hipofiz disfonksiyonunun prevalansı ve şiddeti, sella turcica'ya yakın yerleşimli tümörleri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Gonadotropinler ve GH'nin bozulması ACTH ve TSH'a göre daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. DI %4,4 oranında görülmüş ve bunların hepsinde panhipopituitarizm olduğu saptanmıştır. Bunun yanında, bu çalışma cerrahi yaklaşıma değinmemiştir ve yalnızca nörocerrahi ile tedavi edilenlerin daha radikal bir cerrahi geçirip geçirmediği açık değildir. (23)

5. Hipofiz Tümörleri Nedeniyle Görülen Endokrinolojik Olaylara Beyin Cerrahisi Yaklaşımı

Hipofiz tümörlerinin tanısında bazı yapılması gereken zorunlu testler vardır (Tablo1)

Tablo 1 Hipofiz tümörünün ilk tanısında yapılması zorunlu laboratuvar testleri

Prolaktin	
Tiroid ile ilgili Testler	
LH, FSH, seks hormonları	Erkeklerde: Total Testosteron
	Menopoz öncesi kadınlarda: Östradiol
Bazal kortizol seviyesi (sabah, aç karnına)*	Kortizol ölçümü genellikle sadece makroadenom veya büyük mikroadenom (≥ 6 mm) durumlarında yapılmalıdır; sınırdaki kalan bulgular ise dinamik stimülasyon testleri ile daha ileri incelemeyi gerektirir
IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü)	
1 mg deksametazon baskılama testi	

Ayrıca Hipofiz Tümörlerinde görülen başlıca semptomlar Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hipofiz tümörlerinin başlıca semptomları ve klinik özellikleri

Prolaktinoma	Kadınlarda: * Oligomenore * Amenore * Libido kaybı * Galaktore * Kısırlık (hipogonadizm)	Erkeklerde: * Ereksiyon bozukluğu * Cinsel istek kaybı * Kısırlık (hipogonadizm) * Osteoporoz
GH salgılayan adenom	* Akral büyüme * Aşırı terleme * Horlama * Eklem ve kas ağrıları, * Karpal Tünel Sendromu * Yorgunluk	* Konjestif kalp yetmezliği * Kardiyomiopati * Arteriyel hipertansiyon * Diyabet mellitus * Artrit * Uyku apnesi sendromu * Osteoporoz
ACTH salgılayan adenom (Cushing hastalığı)	Gonadotropik eksenin kaybı (%36-95): Kadınlarda; * Oligomenore * Amenore * Kısırlık * Libido kaybı Erkeklerde; * Erektile disfonksiyon * Libido kaybı * Kısırlık * Osteoporoz/kırıklar Kortikotropik eksenin kaybı (%17-62): *Güçsüzlük, * Yorgunluk, * Kilo kaybı, * Solukluk, * Anemi, * Ciddi adrenal kriz	Somatotropik eksenin kaybı (%61-100): * Performans durumunda ve yaşam kalitesinde nonspesifik düşüş Tirotropik eksenin kaybı (%8-81): * Kilo artışı * Soğuğa tahammülsüzlük * Kabızlık * Kuru cilt
Komşu sinir yapılarının kompresyon belirtileri	* Diplopi * Görme keskinliğinde azalma * Baş ağrısı	* Görme alanı kusurları, * Bitemporal hemianopsi

5.1 Prolaktin salgılayan hipofiz tümörlerinin beyin cerrahisi yönetimi

Prolaktinomalar, tüm hipofiz adenomlarının yaklaşık %50'sini oluşturan en yaygın hipofizadenomudur; prevalansı 100.000 nüfus başına ~50 ve insidansı 100.000 kişide 3-5 yenivaka/yıl'dır. Tümör boyutuna göre

mikroprolaktinomalar (< 10 mm çap) veyamakroprolaktinomalar (≥ 10 mm çap) olarak sınıflandırılırlar. Dev tümörler (> 40 mm)nadirdir(55)

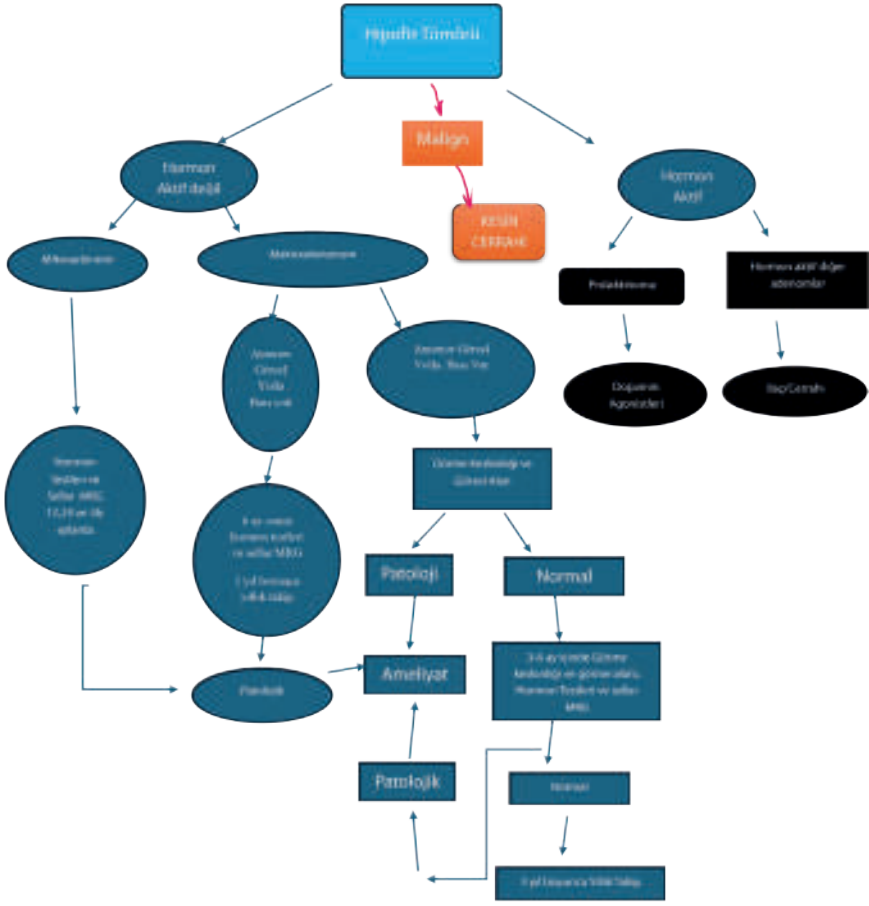
PRL salgısı pulsatildir ve serum seviyeleri uyku sırasında ve sabahın erken saatlerindefizyolojik olarak daha yüksektir. Hiperprolaktinemi tanısı, bazal PRL seviyelerininölçülmesiyle konulur. Duygusal stres, venöz kan alımı, egzersiz ve yürüyüş PRL salgısını uyarır. Bu nedenle, gece boyunca aç kaldıktan sonra, uyandıktan en az iki saat sonra ve hastadinlenirken alınan örnekler, en güvenilir.

Dopamin agonisti (DA) ile yapılan tıbbi tedavi, mikroP'li hastaların yaklaşık %90'ında ve MP'li hastaların %75-80'inde serum PRL seviyelerini normalleştirir. Önemli olarak, tedavigörmemiş MP hastalarının %90'ından fazlasında tümör küçülmesi bildirilmiştir.

Makroprolaktinoma'da tedavi esas olarak nöro-oftalmolojik semptomların hızlı bir şekilde giderilmesine vetümörün küçülmesine yöneliktir. Buna ek olarak, ögonadizmin ve doğurganlığın restorasyonuve galaktorenin baskılanması ile PRL seviyelerinin normalleştirilmesi hedeflenmelidir.

Tedavi başarısızlığı durumunda nöroşirürjik müdahale seçimini yönlendirmek amacıyla, tıbbitedavinin ilk ayı boyunca nöro-oftalmolojik muayene ve klinik değerlendirme kesinlikleplanlanmalıdır. Tedavinin ilk üç ayında PRL düzeyleri haftalık veya aylık olarak, tedavi etkili olursa dahasonra daha uzun aralıklarla değerlendirilmelidir.

Geçen yüzyılın yetmişli yıllarında DA'nın tanıtılmasından sonra, cerrahi büyük ölçüde terkedildi ve prolaktinoma hastalarında ikinci basamak tedavi olarak belirtildi. Cerrahi, yalnızcaDA'ya direnç veya kaçış, DA'ya intolerans, spontan veya DA kaynaklı BOS sızıntısı durumundaveya kronik tedaviye girmek istemeyen hastalar için uygun görüldü. Cerrahi tekniklerdeki iyileşme nedeniyle, yüksek etkinlik oranı göz önüne alındığında, transsfenoidal cerrahi artıkbirinci basamak seçenek olarak düşünülebilir(56).(Şekil 1)



ŞEKİL 1. Hüpfiz Tümörlerinin Tedavi Yönetimi

İnvaziv makroprolaktinomalı veya hüpfiz karsinomu olan ve kontrol altına alınamayan tümör büyümesinedeniyle ameliyatı ve/veya radyoterapisi başarısız olan hastalarda, temozolomid tedavisine bir nöro-onkologun gözetiminde başlanmalıdır.

Prolaktinomalı seçili hastalarda gereğinde endoskopik ve mikroskobik cerrahi ve radyocerrahi uygulanabilir. Transsfenoidal cerrahi uygulanan ve kontrol grubu olmayan 1836 hastayı (ortalama yaş 34 yıl, %69 kadın) içeren 25 gözlemsel çalışmanın sistematik bir incelemesi, ortalama 22 aylık takip süresinden sonra vakaların %67'sinde hastalık remisyonu bildirilmiştir. Özellikle, mikro prolaktinomanın %83'ünde ve makroprolaktinomanın %60'ında remisyon gözlemlenmiştir. Başlıca komplikasyonlar, vakaların %2'sinde kalıcı diyabetes insipidus, %1'inde menenjit ve %3'ünde BOS sızıntıdır. Diğer endokrin

komplikasyonlar arasında %16'sında geçici diyabetes insipidus, %9'unda SIAD ve %2'sinde (%95 CI 1-4) hipopituitarizm vardır (57)

Prolaktinomaların cerrahi olarak çıkarılması hipofiz yetmezliğini çözebilir ancak yeni ortaya çıkan yetersizliklere de neden olabilir. Ameliyat sonrası yeniden test yapılması önerilir (58).

Cerrahi başarısızlığı veya tekrarlayan makroprolaktinomalı hastalarda radyoterapi, tümör büyümesinin kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır. Fraksiyonlu radyoterapi, vakaların %80'inden fazlasında tümör kontrolüne hastaların %20-30'unda PRL seviyelerinin normalleşmesini sağlamaktadır (59). En sık kullanılan teknoloji, gama bıçağı veya siber bıçak kullanılarak yapılan stereotaktik radyocerrahidir.

5. 2. Büyüme Hormonu hipofiz tümörlerinin beyin cerrahisi yönetimi

Büyüme hormonu (GH) salgılayan hipofiz adenomları veya hipofiz nöroendokrin tümörleri (PitNET), karmaşık ve değişken biyolojik davranışa sahip heterojen bir neoplazi grubunu temsil eder. Cerrahi ve somatostatin reseptör ligandları (SRL) ile birinci basamak tıbbi tedavi kromegali tedavisinin temel taşları olmasına rağmen, hastaların önemli bir yüzdesi (%24 ila %65) biyokimyasal hastalık kontrolüne ulaşamamaktadır. (60)..

GH salgılayan adenomların/PitNET tümörlerinin etkin yönetimi öncelikle otonom GH salgısının baskılanmasını, IGF-1'in normalleştirilmesini ve hipofiz tümör kütlelerinin çıkarılmasını veya (en azından) küçültülmesini gerektirir (61).

Radyoterapi (RT), tekrarlanan cerrahi mümkün olmadığında, aktif hastalık kalıntısı durumunda veya ilaç tedavisi başarısızlığından sonra veya rezeke edilemeyen kalıntı tümör kitlesi durumlarında düşünülür. RT tedavisinden sonra hala farmakolojik tedavi gören hastalar da dahil edildiğinde, hormonal normalleşmenin hastaların %60,3'ünde arttığı görülmektedir. Biyokimyasal remisyona ulaşma süresi, bireysel retrospektif deneyimlerinde değişmekte ve tedavi öncesi GH ve IGF-1 düzeylerine bağlıdır. Işınlama tekniği seçimi, hedef tümörün özelliklerine göre yapılmalıdır. Stereotaktik radyocerrahi (SRS), nispeten küçük kalıntı adenomları/PitNET'leri olan hastalar için uygun bir tedavidir: kritik yapılara yakınlık, uygulanması için sınırlayıcı faktörlerdir ve optik aparata tolere edilebilen maksimum dozlar 8 ve 10 Gy'dir . Fraksiyonlu stereotaktik radyoterapi (FSRT), SRS'ye duyarlı olmayan daha büyük bir GH-PitNET'e sahip hastalar için genellikle tercih edilir (62,63)

6. Hipofiz yetmezliğini nasıl taramalıyız?

Hipofiz dışı hastalıklarda hipofiz hastalığı taraması, önemli lojistik ve kaynak zorlukları yaratmaktadır. Bu durum, hasta sayısının fazla olmasından ve ACTH ve GH eksikliği için dinamik testlere duyulan ihtiyaç nedeniyle olmaktadır. Hipofiz hastalığı için en uygun tarama zamanını bilsek de, hangi grupların taranması gerektiği veya gerekmediği hala belirsizliğini korumaktadır. Hormon replasmanından fayda görecektir hipofiz disfonksiyonunun belirlenmesinin organizasyonel ve mali zorlukları oldukça büyüktür. Bu konu üzerinde daha fazla zaman harcanması gereken bir konudur.

6.1. Travmatik beyin hasarı

Akut TBH'da klinik zorunluluk, acil tedavi gerektiren hipofiz disfonksiyonunu belirlemekten geçmektedir. Akut ACTH ve AVP eksikliği gözden kaçırılmamalıdır, çünkü her ikisi de ciddi mortalite nedenidir (28). En önemlisi de her ikisi de potansiyel olarak tedavi edilebilir. Ayrıca, hiponatreminin belirlenmesi, erken teşhis edilmesi ve izlenmesi önemlidir. Semptom veren SIADH vakalarının bazıları akut ACTH eksikliğinin belirtileri olabilir ve çoğu hiponatremi kendiliğinden düzelmesine rağmen, bazen nöbetler gibi nörolojik sekillere neden olabilir.

TBH'dan sonraki akut dönemde, ACTH/kortizol rezervinin dinamik testleri pratik değildir. Synacthen testi, sekonder adrenal yetmezliğine bağlıdır ve akut ACTH eksikliğinde anormal bir sonuç vermez. İnsülin hipoglisemisi, hasarlı beyinde nöbet aktivitesi riskini arttırabilir. Ayrıca glukagon testi kullanışsızdır. Uygulamada, saat 09:00'da plazma kortizol ölçümü kullanılmaktadır. Kritik hastalıkta kortizolün normal günlük varyasyonu genellikle kaybolursa da, araştırma standardizasyonu için rutin taramada saat 09:00 örneği kullanılmıştır. Bununla birlikte, klinik nedenlerle acil tedaviye ihtiyaç varsa, tanısal örneklemenin zamanlaması kritik değildir. Bazal kortizol seviyeleri için bir eşik değer tanımlanırsa, yanlış tanı konulmasının potansiyel sonuçları nedeniyle yüksek hassasiyet gerektirir. Bu nedenle, iyi durumda olmayan bir nöroşirürji hastasında ACTH yetersizliğini düşündüren tanısal plazma kortizol konsantrasyonunu < 300 nmol/L olarak kabul edilmiştir. Ayrıca dinamik testler uygun olana kadar ampirik glukokortikoid replasmanı uygulanmıştır. Akut ACTH yetmezliğini, 300 ile 500 nmol/L arasındaki plazma kortizol konsantrasyonları, dışlamayabilir ve hiponatremi, hipoglisemi veya şiddetli hipotansiyon gibi hipoadrenalizm şüphesi varsa ampirik glukokortikoid desteği düşünülmelidir.

Günlük plazma sodyum konsantrasyonu ve sıvı dengesinin izlenmesiyle DI tespit edilebilir. Akut postoperatif DI tanısı, hipotonik (idrara ozmolalitesi 300

mL/saat iki ardışık saat boyunca veya >3 litre/gün) varlığında plazma sodyumu 145 nmol/L'yi aşarsa Seckl ve Dunger kriterleri kullanılarak, konulabilir (64). Tanı konulmadan önce steroid kaynaklı hiperglisemi, böbrek yetmezliği veya diüretik veya mannitol uygulanması gibi poliürinin diğer olası nedenler dışlanmalıdır.

T4'ün nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle akut dönemde TSH eksikliğinin test edilmesi daha az önemlidir. Eksiklikler geçici olabileceğinden ve bu hormonların yerine konmasının kısa vadede sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt bulunmadığından, akut dönemde gonadotropin veya büyüme hormonu eksenlerinin test edilmesinin bir rolü genellikle yoktur.

Kimler test edilmeli sorusuna gelince; travmatik beyin hasarı sonrası test için hasta seçiminde yardımcı olmak üzere önerilen bir dizi kriter bulunmaktadır ve Aimeretti ve Ghigo'dan bazı yararlı öneriler sunmuşlardır. Hastaneye yatışta Glasgow Koma Ölçeği derecelendirmesine göre orta veya şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalar için rutin testlerin yapılmasını önermişlerdir (65).

Schneider tarafından 1015 travmatik beyin hasarı hastası üzerinde yapılan bir meta-analizde, hafif, orta ve şiddetli travmatik beyin hasarı olanlarda hipofiz yetmezliğinin yaygınlık oranlarının sırasıyla %17, %11 ve %35 olduğunu gösterilmiştir.

Bu nedenle, hipofiz yetmezliği riski şiddetli travmatik beyin hasarı olanlarda en yüksek olsa da, daha az şiddetli yaralanması olanlarda da risk ihmal edilemeyeceği bir gerçektir. Bununla yanında, bu meta-analize dahil edilen tüm hafif travmatik beyin hasarı olan hastaların hastaneye yatırılması ve nöroşirürjikal müdahale gerektirdiği unutulmamalıdır (23). Ayrıca hafif TBH'li Danimarkalı hasta grubunda bu grupta rutin taramanın önerilmesini haklı çıkaracak kadar sıklıkta hipofiz yetmezliği saptanmamıştır (66)

Literatürdeki birçok çalışma, hipofiz yetmezliğini düşündüren semptomların tarama için bir kriter olarak kullanılmasını önermiştir (67) Bu önerileri rutin gözetim programlarına dahil edilmiştir. Günümüze yakın zamanda semptomların hipofiz yetmezliğinin öngörücüsü olarak kullanımına ilişkin bir çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Menstrüel disfonksiyon, ereksiyon bozukluğu veya libido kaybı gibi hipogonadizm semptomlarının hipofiz yetmezliğini güçlü bir şekilde düşündürdüğünü, fakat kilo kaybı ve anergia gibi spesifik olmayan semptomların hipofiz hormonu eksikliklerini belirlemede seçici olmayan taramadan daha öngörücü olmadığını gösterilmiştir (68).

Akut ACTH eksikliği veya diyabetes insipidus nedeniyle akut hipofiz lezyonları geliştiğini anlatan tüm hastaların yeniden test edilmesi mantıklı görülmüştür. Benzer şekilde, çocuklarda TBH sonrası hipofiz yetmezliği

insidansının daha düşük olduğu görülmüş olsa da, Çocuklarda test yapılması veya en azından büyüme ve ergenliğin ilerlemesinin izlenmesi dikkate alınmaya değerdir (69)

Ne zaman test yapılmalıyız sorusuna gelince ; prospektif bazı çalışmalar, hipofiz bezinin salgı kapasitesinin TBH'dan sonra dinamik olduğunu göstermektedir. Bazı akut yetersizlikler TBH'dan sonraki 3-6 ay içinde iyileşir fakat aynı dönemde yeni endokrin yetersizlikler ortaya çıkabilir. TBH'dan altı ay sonra yeni endokrin yetersizlikler nadiren gelişebilir. Bu sebepten dolayı, yeni hipofiz yetmezliği açısından hastaları taramak ve akut yetersizlikleri olanlarda iyileşme olup olmadığını kontrol etmek için yeniden değerlendirmek için ideal zaman olarak altı ay olduğu önerilmektedir. Fakat gecikmiş iyileşmeye dair yayınlar da vardır (11). Ahga 'nın yaptığı çalışmada geç iyileşme, TBH'dan beş yıla kadar görülmüştür(70)

Bu sebepten dolayı, klinisyenler, klinik göstergeler iyileşmeyi düşündürse bile ileri bir zamanda yeniden değerlendirme yapmaları gerektiğini unutmamalıdır.

Test şu şekilde yapılır; Tirotropin ve gonadotropin eksenleri bazal testlerle güvenilir bir şekilde yorumlanabilir. Fakat somatotropik ve kortikotropik hormon eksenlerin incelenmesi dinamik test gerektirmektedir. Bu inceleme, yerel uzmanlık ve deneyime göre, normallik için yerel olarak belirlenmiş eşik değerleriyle yapılmalıdır. İnsülin tolerans testi, kortikotropik ve somatotropik eksenlerin test edilmesi için altın standarttır. SAK ve TBH' a da nöbet riski, insülin hipoglisemisi kullanımında isteksizliğe neden olabilmektedir. Fakat Danimarka veri formu, bu testin, yüksek riskli gruplardan kaçınılrsa, güvenli olduğunu göstermektedir (71)

Klinik şüphe durumlarında, GH rezervini değerlendirmek için glukagon stimülasyon testi (GST) veya GH + arginin testleri kullanılabilir. Eğer ACTH/kortizol rezervini değerlendirmek için glukagon kullanılıyorsa, %8'lik yanlış pozitif oranı dikkate alınmalıdır (72), ve şüpheli ACTH eksikliği hastaları, Synacthen testi ile doğrulanmalıdır.

Sekonder hipotiroidizm tanısı, yüksek doz glukokortikoidlerin TSH'yi baskılaması nedeniyle zorlaşabilmekte olup tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanmasında kritik hastalık durumunda hasta ötiroid sendromu olasılığı dikkate alınmalıdır. Diyabet insipidus tanısının doğrulanması için, genellikle hipofiz hasarından 8 hafta sonra yapılan su kısıtlama testi gerekmektedir.

6.2. Subaraknoid kanama

SAK sonrası erken dönemde en sık görülen anormallik hiponatremidir. Hiponatreminin SAK'da mortaliteyi artırmadığı düşünülse de yakın tarihte

yayınlanan bir makalede sodyum dalgalanmalarının daha kötü nörolojik sonuçlara neden olduğuna dair veriler yer almaktadır (73, 74)

SAK sonrası tüm hiponatremi vakalarının %10'u akut ACTH/kortizol eksikliğinden kaynaklandığı için, TBH sonrası yukarıdaki önerilere göre ACTH eksikliğini teşhis ve tedavi etmek amacıyla hiponatremi hastalarında rutin olarak rastgele plazma kortizolünü kontrol edilmelidir. Akut diyabetes insipidus daha az yaygındır. Fakat özellikle anterior kommunikan anevrizmaların kliplenmesinden sonra adipsi gelişebilir. Hipernatremi her zaman adipsik DI tanısının düşünülmesini gerektirmelidir (75).

SAK hastalarında kronik hipofiz yetmezliği için rutin tarama her zaman gerekli değildir. Birçok çalışma, SAK'da hipofiz yetmezliğinin potansiyel klinik belirleyicilerini değerlendirmiştir. Schneider'in sistematik incelemesinde, klinik durum (Hunt ve Hess Skoru), ilk BT'deki kan miktarı (Fisher BT Skoru) veya SAK sonrası kötü sonuçla ilişkili olduğu bilinen diğer herhangi bir klinik parametre ile hipofiz yetmezliği riski arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Bu, bazı çalışmalarda TBH şiddetinin hipofiz yetmezliğinin bir belirleyicisi olduğu TBH'nin aksine bir durumdur. Hipofiz yetmezliğini düşündüren semptomları olan ve düşük tarama plazma kortizol değerine sahip tüm hastalara üç ay sonra hipofiz testi yapılmalıdır. Eğer biyokimyasal ve klinik göstergeler gecikmiş iyileşme olasılığını artırıyorsa, hastalarda 12 ay sonra tekrar test edilmelidir (23).

6.3. Kafa içi tümörler (hipofiz dışı) ve kraniyal radyoterapi

Hipofiz dışı intrakraniyal tümürlü hastalarda rutin endokrin testlerinin yapılmasını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı klinik şüphe varsa testler yapılmalıdır. Hipofiz yetmezliği testi, kraniyal radyoterapiden bir yıl sonra başlamalıdır. Büyüme hormonu eksikliği testi ise sadece alta yatan malignitenin yönetimi bağlamında büyüme hormonu tedavisinin güvenli olduğu düşünülüyorsa yapılmalıdır.

Radyoterapi sonrası hipofiz disfonksiyonu, hipofiz hasarından ziyade hipotalamik hasarı gösterebilir. Bu sebepten dolayı, mekanik olarak farklı uyarıcı testlere uyumsuz yanıtlar olabilir. Mesela, GHRH doğrudan hipofizi uyardığı için, GHRH + arginin testi, hipotalamik kökenli GHD geliştiren hastalarda yanlış bir şekilde normal bir GH yanıtı verebilmektedir. Bu nedenle kraniyal radyasyondan sonraki ilk yıllarda güvenilir değildir (76)

İnsülin Tolerans Testi (ITT), çoğu klinik senaryoda GHD tanısı için altın standart olarak kabul edilir fakat yetişkinlerde radyoterapi sonrası, ITT'ye tek başına başarısız bir yanıt, mutlaka GHD'yi değil, zaten maksimum düzeyde

uyarılmış bir eksen daha fazla uyarmada başarısızlığı yansıtabilmektedir. Ayrıca, GHRH + arginin testine başarısız bir yanıt neredeyse her zaman GHD'yi gösterir (77)

Bu sebeple, kraniyal radyoterapi sonrasında multipl ön hipofiz hormon eksikliklerinin yokluğunda, izole büyüme hormonu eksikliği tanısını doğrulamadan önce mekanistik olarak farklı iki testin yapılması gerektiği birçok uzman tarafından savunulmaktadır.

7. Hipofiz yetmezliğinin yönetimi

7.1. Akut hipofiz yetmezliği

7.1.1 Kortikosteroidler

Rastgele ölçülen kortizol değerinin laboratuvar analizlerinin çıkması beklenirken, mesela bölünmüş dozlarda veya sürekli infüzyon yoluyla günde 200 mg hidrokortizon gibi parenteral glukokortikoidler verilebilir. Hasta akut olarak iyi durumda değilse, günde üç kez 20 mg oral hidrokortizon stres dozu verilebilmektedir. Hastalar, ayakta tedavi olarak değerlendirmeye kadar günde iki kez 10 mg'lık idame dozuyla taburcu edilebilir. Uzun süreli glukokortikoid tedavisine yalnızca dinamik testlerde başarısız olan hastalarda devam edilmelidir.

7.1.2. Tiroksin

T4'ün nispeten uzun yarı ömrü (bir hafta) nedeniyle, merkezi hipotiroidizmin tedavisi acil durumda gerekli olmayıp ve glukokortikoid replasmanından önce yapılmamalıdır.

7.1.3. Diabetes insipidus

DI genellikle hipofiz hasarından sonraki iki gün içinde ortaya çıkar ve hipotonik poliüri ve susuzluk ile kendini belli eder. Hasta bilinçsiz veya bilişsel olarak bozuka, hipernatremi hızla gelişir. Hastaların çoğu ameliyat sonrası üçüncü günde düzelir. Fakat az bir kısmı kalıcı DI'ye ilerleyebilir. DI tanısı konduktan sonra su açığının derhal giderilmesi ve desmopressin uygulanması gereklidir. 6-12 saat boyunca etkili olan tek bir parenteral desmopressin dozu uygulanmasını önerilmektedir(64)

Poliüri devam ederse daha fazla doz uygulanmalıdır. Nadir olarak, başlangıçtaki DI'yi takiben geçici bir hiponatremi ve antidiürez dönemi ve ameliyat sonrası iki haftaya kadar kalıcı DI'ye dönüş ile üç fazlı bir yanıt meydana gelebilmektedir. Bu sebeple ve DI'nin çoğu durumda geçici olması

nedeniyle, düzenli desmopressin yalnızca poliüri 48 saatten fazla devam ederse önerilmektedir. Desmopressin tedavisine başlandıktan sonra plazma sodyum konsantrasyonunun izlenmesine devam edilmesi ve hastalara ve bakım verenlere üç fazlı yanıt riski ve hiponatremiyi düşündüren semptomlar gelişmesi durumunda plazma sodyum için acil kan örneği alınması gerektiği konusunda bilgi verilmesi çok önemlidir. Taburculuk öncesi desmopressinin kesilmesi, endojen vazopressin salgısının kendiliğinden geri dönüşünü gösterenleri saptamada yararlıdır. Hipokalemi düzeltilmelidir, çünkü desmopressin tedavisi sırasında böbrek direncine neden olabilir.

Gerekli desmopressin dozu, vazopressin eksikliğinin derecesiyle doğru orantılıdır. Kısmi DP'si olanlarda, gece oral yolla alınan 0,2 mg'lık bir doz yeterli olabilir. Fakat daha şiddetli hastalığı olanlarda günde iki ila üç kez 0,2 mg'a kadar doz gerekebilir. Hannon ve ark yaptığı uygulamada, su tutulmasının meydana gelmesine izin vermek ve dilüsyonel hiponatreminin gelişmesini önlemek için hastalara haftada bir dozu atlamaları tavsiye edilmiştir(64).

7.2. Kronik hipofiz yetmezliği

7.2.1. Büyüme hormonu

GHD, azalmış egzersiz kapasitesi, azalmış yağsız vücut kütlesi, bozulmuş kalp fonksiyonu ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile alakalıdır . GHD'li yetişkinler ayrıca yaşam kalitesi değerlendirmelerinde daha düşük puan alırlar. Bu etkiler, nöroşirürji hastaların iyileşmesini ve rehabilitasyonunu olumsuz etkileyebilmektedir. GH replasmanının faydalı etkileri olduğu belirlenmiştir. ve nöroşirürji hastalardaki veriler az olsa bile , şiddetli eksikliği olan hastalarda replasman GH'nin diğer GHD durumlarına göre daha az etkili olacağına inanmak için hiçbir gerekçe yoktur(77)

7.2.2. Gonadotropinler

Akut sonrası dönemde kemik, kas ve cinsel sağlık üzerindeki faydaları nedeniyle seks steroidlerinin yerine konması düşünülmelidir. Bu yerine koyma yönteminin seçimi doğurganlık isteği, maliyet, kolaylık ve hasta tercihinine bağlı olmalıdır(78)

8. Nöroşirürjikal Hiponatremi

Hiponatremi en yaygın elektrolit anormallığı olup ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Nöroşirürji yoğun bakım ünitelerinde yaygın görülür. En yüksek insidans SAK, ardından intrakraniyal tümörler, TBH ve hipofiz cerrahisinden sonra görülür.

Genellikle Nöroşirürji hastaları, altta yatan serebral patoloji, yüksek intrakraniyal basınç, asidoz, hipoksi veya hiperkapni gibi serebral irritasyona neden olan diğer faktörlerin varlığı nedeniyle semptomatik hiponatremi gelişme riski altındadırlar (79).

Hiponatremiye bağlı nöbetler, diğer ortamlarda beklenenden daha yüksek plazma sodyum konsantrasyonlarında meydana gelebilir. Nöroşirürji hastalarında hiponatreminin patofizyolojisi multifaktöriyel olabilmektedir. Serebral vazospazmı önlemek için yüksek hacimli intravenöz sıvıların ve intraserebral basıncı düşürmek için mannitolün kullanılması değerlendirmeyi zorlaştırabilmektedir (80).

8.1 Değerlendirme

Hastada Hiponatreminin altta yatan nedenini saptamak için, hastanın hipovolemik, övolemik veya hipervolemik olup olmadığını anlamak amacıyla sıvı durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Düşük santral venöz basınç (CVP), taşikardi, hipotansiyon ve yüksek plazma üre gibi klinik belirteçler hipovolemiyi belirlemede yardımcı olabilir. Yüksek CVP, sıvı yüklenmesi belirtileri ve pozitif sıvı dengesi hipervolemiyi göstermektedir.

SIADH tanısı, iyi tanımlanmış parametrelere dayanmaktadır. Glukokortikoid eksikliği her zaman dışlanmalıdır. Serebral tuz kaybı (CSW) nadir olup varlığı, hacim azalması, natriürez ve intravenöz salin tedavisine yanıt ile birlikte hiponatremi ile kendini gösterir(81).

8.2 Tedavi

Tedavi basamaklarının yönetiminde anahtar nokta, altta yatan nedenin ve hiponatreminin kronikliğinin doğru değerlendirilmesidir. Hiponatremi birkaç gün içinde gelişirse , serebral adaptasyon serebral ödemi önleyebilir.

Plazma sodyumundaki düşüş hızlı ise semptomların görülme olasılığı çok fazladır. Böyle bir durumda, beynin adaptasyon yeteneğinin sınırları aşılır, su beyin hücrelerine kaydırılır ve serebral ödem meydana gelir. Hiponatremi hızlıca ve etkin bir şekilde düzeltilmezse, kafa içi basıncı artar ve bu durum nöbetlere, hipoksiye, serebral herniasyona ve hatta ölüme neden olabilir (82)

Nöroşirürjikal hiponatreminin çoğu akuttur ve bazı hastalarda tıbbi acil durum olarak ortaya çıkar. Son dönemde uzmanlar, serebral ödemi azaltmak için 2-4 saat içinde 3-5 mmol/L'lik hızlı bir ilk düzeltme yapmanın önemini vurgulamaktadır (83).

Ciddi semptomlar için, klinik iyileşme sağlanana kadar üç kez tekrarlanan, 10 dakika içinde bolus olarak verilen 100 mL %3'lük salin kullanılabilir. Plazma

sodyumundaki hedef artışın geri kalanı 24 saatin geri kalanında verilebilir. Hafif ve orta şiddette nörolojik semptomlar için, 0,5 2 mL/kg/saat hızında %3'lük salin infüzyonu uygulanabilir. Ozmotik demiyelinizasyon riskini azaltmak için plazma sodyum artışı, <8 mmol/L/24 saat hedeflenmeli ve 12 mmol/L/24 saati geçmemelidir. Ozmotik demiyelinizasyon riski daha yüksek olduğunda hedef daha düşük olmalıdır(84)

Nöroşirürjikal hiponatremiye sahip hastaların çoğunda hastaneden taburcu edilme zamanına kadar biyokimyasal anormallikler tamamen düzelir. Bu nedenle kronik hiponatremi nadir olup ortaya çıkarsa standart önerilere göre tedavi edilir (83)

9. Sonuç

Nöroşirürji hastalarında Endokrin disfonksiyonu, çok sık saptanan ve hem akut hem de kronik dönemde olumsuz sonuçlara yol açabilen ciddi bir klinik durumdur. Böyle hastaların teşhisinde ve takibinde endokrinologlarla beyin cerrahları ortak çalışmalıdır. Hipofiz yetmezliği ve tuz-su dengesi bozukluklarının hızlı ve güvenli bir şekilde teşhis edilip yönetilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmek, hastanede kalış süresini kısaltmak ve iyileşme ile rehabilitasyonu kolaylaştırmak için nöroşirürjiyen ve nöroendokrinolog arasında iş birliği şarttır.

Referanslar:

1. Khajeh L, Blijdorp K, Neggers SJ, Ribbers GM, Dippel DW, van Kooten E. Hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage, do we know enough? *BMC Neurology* 2014 14 205. (doi:10.1186/s12883-014-0205-0).
2. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, Sherlock M, Thompson CJ. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 291–298. (doi:10.1210/jc.2013-3032)
3. GARRAHY, Aoife; SHERLOCK, Mark; THOMPSON, Christopher J. Management of endocrine disease: Neuroendocrine surveillance and management of neurosurgical patients. *European journal of endocrinology*, 2017, 176.5: R217-R233.
4. Cuesta M, Gupta S, Salehmohamed R, Dineen R, Hannon MJ, Tormey W & Thompson CJ. Heterogenous patterns of recovery of thirst in adult patients with adipsic diabetes insipidus. *Quarterly Journal of Medicine* 2015 109 303–308. (doi:10.1093/qjmed/hcv175)
5. Eisenberg Y & Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: a review. *Endocrine Practices* 2016 22 76–83. (doi:10.4158/EP15940.RA)
6. Chen I & Mitchell P. Serum potassium and sodium levels after subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Neurosurgery* 2016 30 554–559. (doi:10.1080/02688697.2016.1181151)
7. Mapa B, Taylor BE, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J & Connolly ES Jr. Impact of hyponatremia on morbidity, mortality, and complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World Neurosurgery* 2016 85 305–314. (doi:10.1016/j.wneu.2015.08.054)
8. See AP, Wu KC, Lai PM, Gross BA & Du R. Risk factors for hyponatremia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016 32 115–118. (doi:10.1016/j.jocn.2016.04.006)
9. Greenberg JK, Washington CW, Guniganti R, Dacey RG Jr, Derdeyn CP & Zipfel GJ. Causes of 30-day readmission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 2016 124 743–749. (doi:10.3171/2015.2.JNS142771)
10. Mistry AM, Mistry EA, Ganesh Kumar N, Froehler MT, Fusco MR & Chitale RV. Corticosteroids in the management of hyponatremia, hypovolemia, and vasospasm in subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases* 2016 42 263–271. (doi:10.1159/000446251)
11. Klose M, Brennum J, Poulsen L, Kosteljanetz M, Wagner A & Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2010 73 95–101...

12. Gardner CJ, Javadpour M, Stoneley C, Purthuran M, Biswas S, Daousi C, MacFarlane IA & Cuthbertson DJ. Low prevalence of hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage using confirmatory testing and with BMI-specific GH cut-off levels. *European Journal of Endocrinology* 2013 168 473–481. (doi:10.1530/EJE-12-0849)
13. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Javadpour M, Sherlock M & Thompson CJ. Chronic hypopituitarism is uncommon in survivors of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2015 82 115–
14. Karaca Z, Tanriverdi F, Dagli AT, Selcuklu A, Casanueva FF, Unluhizarci K & Kelestimur F. Three years prospective investigation of pituitary functions following subarachnoid haemorrhage. *Pituitary* 2013 16 76–82. (doi:10.1007/s11102-012-0377-9)
15. Hannon MJ & Thompson CJ. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2010 73 16–17.
16. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, Scaroni C, De Marinis L, Benvenega S, degli Uberti EC et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clinical Endocrinology* 2004 61 320–326. (doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02094.x)
17. Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F & Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: determining factors for diagnosis. *Frontiers in Endocrinology* 2011 2 25. (doi:10.3389/fendo.2011.00025)
18. FELDT-RASMUSSEN, Ulla; KLOSE, Marianne Christina. Pathophysiology and diagnosis of neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2025, 39.3: 102020.
19. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA & Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Injury* 2007 21 651–656. (doi:10.1080/02699050701426956).
20. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF & Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocrine Reviews* 2015 36 305–342. (doi:10.1210/er.2014-1065)
21. Zheng P, He B, Guo Y, Zeng J & Tong W. Decreased apparent diffusion coefficient in the pituitary and correlation with hypopituitarism in patients with traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery* 2015 123 75–80. (doi:10.3171/2014.12.JNS132308)
22. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Amoresano Paglionico V, Dalla Mora L, Selcuklu A, Unluhizarci K et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic

- brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *Journal of Neurotrauma* 2013 30 1426–1433. (doi:10.1089/neu.2012.2752)
23. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK & Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007 298 1429–1438. (doi:10.1001/jama.298.12.1429)
 24. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, Shemilt M, Cote I, Lachance O, Archambault PM, Lamontagne F, Moore L, Bernard F et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Critical Care Medicine* 2014 42 712–721. (doi:10.1097/CCM.0000000000000046)
 25. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA & Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Injury* 2007 21 651–656. (doi:10.1080/02699050701426956)
 26. Prasanna KL, Mittal RS & Gandhi A. Neuroendocrine dysfunction in acute phase of moderate-to-severe traumatic brain injury: a prospective study. *Brain Injury* 2015 29 336–342. (doi:10.3109/02699052.2014.955882)
 27. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF & Kelestimur F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? *Brain Injury* 2007 21 433–439. (doi:10.1080/02699050701311083)
 28. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O’Sullivan EP, O’Brien MM, Sherlock M, Rawluk D, O’Dwyer R, Tormey W & Thompson CJ. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3229–3237. (doi:10.1210/jc.2013-1555)
 29. Bohnen N, Twijnstra A & Jolles J. Water metabolism and postconcussional symptoms 5 weeks after mild head injury. *European Neurology* 1993 33 77–79. (doi:10.1159/000116907)
 30. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T & Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surgical Neurology* 2007 68 387–393. (doi:10.1016/j.surneu.2006.11.052)
 31. Cuesta M, Hannon MJ & Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinología y Nutrición* 2016 63 230–238.)
 32. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A & Thompson CJ. Clinical review: disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1423–1433. (doi:10.1210/jc.2011-3201)

33. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini Fustini M et al. Residual pituitary function after brain injury induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 6085–6092. (doi:10.1210/jc.2005-0504)
34. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF & Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clinical Endocrinology* 2008 68 573–579. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03070.x)
35. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Amoresano Paglionico V, Dalla Mora L, Selcuklu A, Unluhizarci K et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *Journal of Neurotrauma* 2013 30 1426–1433. (doi:10.1089/neu.2012.2752)
36. Agha A, Phillips J, O’Kelly P, Tormey W & Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *American Journal of Medicine* 2005 118 1416. (doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.042) (45).
37. Krewer C, Schneider M, Schneider HJ, Kreitschmann Andermahr I, Buchfelder M, Faust M, Berg C, Wallaschofski H, Renner C, Uhl E et al. Neuroendocrine disturbances one to five or more years after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: data from the German database on hypopituitarism. *Journal of Neurotrauma* 2016 33 1544–1553. (doi:10.1089/neu.2015.4109)
38. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE & Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 2752–2756. (doi:10.1210/jc.86.6.2752)
39. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J & Feldt Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2007 67 193–201. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x)
40. Thompson CJ & Baylis PH. Thirst in diabetes insipidus: clinical relevance of quantitative assessment. *Quarterly Journal of Medicine* 1987 65 853–862. (doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068155)
41. Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones PH & Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children. *Lancet* 1975 2 104–107. (doi:10.1016/S0140-6736(75)90006-9)
42. Lam KS, Tse VK, Wang C, Yeung RT & Ho JH. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function – a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Quarterly Journal of Medicine* 1991 78 165–176. (doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068535)

43. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, Loeffler JS, Leibsch NJ, Klibanski A & Munzenrider JE. Hypothalamic/pituitary function following high dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001 49 1079–1092. (doi:10.1016/S0360-3016(00)01387-0)
44. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G & Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Quarterly Journal of Medicine* 1989 70 145–160
45. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO & Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1666–1672. (doi:10.1210/jc.2006-2599)
46. Rieken S, Habermehl D, Welzel T, Mohr A, Lindel K, Debus J & Combs SE. Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiation Oncology* 2013 8 18. (doi:10.1186/1748-717X-8-18)
47. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W & Thompson CJ. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 6355–6360. (doi:10.1210/jc.2005-1525)
48. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC & Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clinical Endocrinology* 2015 84 372–379. (doi:10.1111/cen.12969)
49. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, Smit JW & Pereira AM. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 2330–2340. (doi:10.1210/jc.2011-0306)
50. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC & Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clinical Endocrinology* 2015 84 372–379. (doi:10.1111/cen.12969)
51. Rao RH & Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987 36 658–663. (doi:10.1016/0026-0495(87)90150-8)
52. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC & Murray RD. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset non-pituitary brain tumours. *Clinical Endocrinology* 2015 84 372–379. (doi:10.1111/cen.12969)

53. Borson-Chazot F & Brue T. Pituitary deficiency after brain radiation therapy. *Annales d'Endocrinologie* 2006 67 303–309. (doi:10.1016/s0003-4266(06)72602-6)
54. COZZI, Renato, et al. Italian guidelines for the management of prolactinomas. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 2023, 23.12: 1459-1479.
55. IKEDA, Hidetoshi, et al. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2013, 115.9: 1621-1625.
56. VILAR, Lucio, et al. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, 2019, 109.1: 7-19.
57. PETERSENN, Stephan, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 2023, 19.12: 722-740.
58. TROUILLAS, Jacqueline, et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. *Neuroendocrinology*, 2019, 109.1: 70-76.
59. BIANCHI, Antonio, et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Frontiers in endocrinology*, 2023, 14: 1123267.
60. Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Akromegali: Bozukluğundegerlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi. *Endocr Pract* (2014) 20 Suppl:7–17. doi: 10.4158/EP14430.RA
61. MINNITI, Giuseppe; OSTI, Mattia Falchetto; NIYAZI, Maximillian. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiation oncology*, 2016, 11.1: 135.
62. LOSA, Marco, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93.7: 2546-2552.
63. Hannon MJ, Finucane FM, Sherlock M, Agha A & Thompson CJ. Clinical review: disorders of water homeostasis in neurosurgical patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1423–1433. (doi:10.1210/jc.2011-3201)
64. Aimaretti G & Ghigo E. Should every patient with traumatic brain injury be referred to an endocrinologist? *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2007 3 318–319. (doi:10.1038/ncpendmet0460)
65. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J & Feldt Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2007 67 193–201. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x)

66. Gasco V, Prodam F, Pagano L, Grottoli S, Belcastro S, Marzullo P, Beccuti G, Ghigo E & Aimaretti G. Hypopituitarism following brain injury: when does it occur and how best to test? *Pituitary* 2012 15 20–24. (doi:10.1007/s11102-010-0235-6)
67. Cuesta M, Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, Tormey W, Rawluk D, Delargy M, Agha A & Thompson CJ. Symptoms of gonadal dysfunction are more predictive of hypopituitarism than nonspecific symptoms in screening for pituitary dysfunction following moderate or severe traumatic brain injury. *Clinical Endocrinology* 2016 84 92–98. (doi:10.1111/cen.12874)
68. Krahulik D, Aleksijevic D, Smolka V, Klaskova E, Venhacova P, Vaverka M, Mihal V & Zapletalova J. Prospective study of hypothalamo-hypophyseal dysfunction in children and adolescents following traumatic brain injury. *Biomedical Papers* 2016 Epub ahead of print. (doi:10.5507/bp.2016.047)
69. Agha A, Ryan J, Sherlock M & Thompson CJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005 84 381–385. (doi:10.1097/01.PHM.0000156898.47097.93)
70. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J & Feldt Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* 2007 67 193–201. (doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x)
71. Rao RH & Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987 36 658–663. (doi:10.1016/0026-0495(87)90150-8)
72. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, Rawluk D, Tormey W & Thompson CJ. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgraduate Medical Journal* 2009 85 171–175. (doi:10.1136/pgmj.2008.072819)
73. Bales J, Cho S, Tran TK, Korab GA, Khandelwal N, Spiekerman CF & Joffe AM. The effect of hyponatremia and sodium variability on outcomes in adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurgery* 2016 96 340–349. (doi:10.1016/j.wneu.2016.09.005)
74. Tan J, Ndoro S, Okafo U, Garrahy A, Agha A & Rawluk D. Delayed recovery of adipsic diabetes insipidus (ADI) caused by elective clipping of anterior communicating artery and left middle cerebral artery aneurysms. *New Zealand Medical Journal* 2016 129 86–90.
75. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ & Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 2067–2079. (doi:10.1210/jcem.87.5.8509)
76. Darzy KH, Thorner MO & Shalet SM. Cranially irradiated adult cancer survivors may have normal spontaneous GH secretion in the presence of discordant

- peak GH responses to stimulation tests (compensated GH deficiency). *Clinical Endocrinology* 2009 70 287–293. (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03359.x)
77. Thomas JD & Monson JP. Adult GH deficiency throughout lifetime. *European Journal of Endocrinology* 2009 161 (Supplement 1) S97–S106. (doi:10.1530/EJE-09-0258)
78. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, Reynolds JC & Nelson LM. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 3418–3426. (doi:10.1210/jc.2013-4145)
79. Hannon MJ, Thompson CJ. Neurosurgical hyponatremia. *Journal of Clinical Medicine* 2014 3 1084–1104. (doi:10.3390/jcm3041084)
80. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, Tormey W, Thompson CJ. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2006 64 250–254. (doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02432.x)
81. Nelson PB, Seif SM, Bordo JC, Robinson AG. Kafa içi hastalıklarında hiponatremi: belki de uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) değildir. *Nöroşirürji Dergisi* 1981 55 938–941. (doi:10.3171/jns.1981.55.6.0938)
82. Hannon MJ, Thompson CJ. Neurosurgical hyponatremia. *Journal of Clinical Medicine* 2014 3 1084–1104. (doi:10.3390/jcm3041084)
83. Sözel JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Hiponatreminin tanı, değerlendirme ve tedavisi: uzman panel önerileri. *Amerikan Tıp Dergisi* 2013 126 S1–S42(doi:10.1016/j.amjmed.2012.11.010)
84. Sözel JG, Greenberg A, Patlamak V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, Poch E, Chiodo JA, Dave J. Uygunsuz antidiüretik hormon salgılama sendromunun teşhis ve tedavisi. *Amerikan Tıp Dergisi* 2016 129 537.e9–537.e23(doi:10.1016/j.amjmed.2015.11.005)

Endokrin Hastalıklarda Birinci Basamağın Rolü: Aile Hekimliği Perspektifinden Multidisipliner Yönetim

Julide Merve Ekici Duman¹

Özet

Diyabet, tiroid disfonksiyonları, obezite ve osteoporoz gibi endokrin bozuklukların küresel prevalansı, birinci basamak sağlık hizmetlerini kronik hastalık yönetiminin merkezi haline getirmiştir. Bu bölüm, endokrin hastalıkların multidisipliner yönetimini birinci basamak perspektifinden değerlendirmekte ve uzman odaklı modelden entegre bakım modeline geçişin önemini vurgulamaktadır.

Birinci basamakta etkin yönetim üç temel sütun üzerine inşa edilmiştir: kanıta dayalı tarama, rasyonel tanısal test seçimi ve koordineli uzun dönem izlem. Bu çalışmada, hastaların sağlık basamakları arasında savrulmasının yarattığı sistemik yük ele alınmakta; sağlık maliyetlerini ve klinik sonuçları optimize etmek için hedefe yönelik sevk algoritmaları önerilmektedir. Bölüm kapsamında subklinik tiroid bozukluklarının yönetimi, obezitenin kronik inflamatuvar doğası ve Tip 2 diyabette ileri tedavilere geçiş süreçleri detaylandırılmıştır.

Sonuç olarak; modern sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliği, aile hekimlerinin tanısal ve koordinatörlük kapasitelerinin güçlendirilmesine bağlıdır. Yaşam tarzı müdahalelerine odaklanan proaktif bir yaklaşım ve birinci ile ikinci basamak arasındaki yapılandırılmış iletişim, endokrin morbidite yükünü azaltmanın temel anahtarıdır.

1 Department of Family Medicine, Van Yuzuncu Yil University, Van, Türkiye, Orcid: 0009-0008-4061-250X

1.ENDOKRİN HASTALIKLARDA BİRİNCİ BASAMAĞIN ROLÜ

Modern tıp pratiğinde endokrin metabolik bozukluklar, toplum sağlığını tehdit eden en geniş kronik hastalık yükünü oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet, tiroid disfonksiyonları, obezite ve osteoporoz gibi durumların prevalansındaki dramatik artış, bu hastalıkların yönetim merkezinin üçüncü basamak merkezler değil, sistemin giriş kapısı olan birinci basamak olduğunu kanıtlamaktadır (1). Küresel veriler, endokrin kökenli şikayetlerle başvuran hastaların %80'inden fazlasının ilk temas noktasının aile hekimliği olduğunu; dolayısıyla aile hekiminin sadece bir sevk filtresi değil, sistemin asıl düzenleyicisi ve orkestra şefi olduğunu ortaya koymaktadır (2).

Multidisipliner yönetim hastanede değil, hastanın yaşam tarzına ve sosyoekonomik çevresine en yakın olduğu birinci basamakta başlar. Bu süreçte “erken tanı – uygun yönlendirme – kronik izlem” üçlüsü, sağlık sisteminin sürdürülebilirliği açısından kritiktir. Aile hekimliği düzeyinde yapılacak doğru bir risk taraması, sinsiy seyreden metabolik süreçlerin komplikasyonlar gelişmeden yakalanmasını sağlar. Aynı zamanda, gereksiz tetkik enflasyonuna yol açmadan doğru hastanın doğru zamanda uzmana sevk edilmesi, hem hasta savrulmasını önler hem de sağlık ekonomisi üzerindeki gereksiz yükü hafifletir. Sonuç olarak; endokrinoloji pratiği sadece hormon düzeylerini ölçmek değil, bir yaşam tarzı yönetimidir. Bu yönetimin en güçlü kalesi olan birinci basamağın tanıtıl ve izlemsel yetkinliğinin artırılması, multidisipliner yaklaşımın temel taşıdır (3,4).

2.ERKEN TANI VE TARAMA STRATEJİLERİ

Birinci basamakta endokrin tarama yaklaşımı, herkese her test anlayışına değil, risk temelli klinik akla dayanmalıdır. Tarama; prevalansı yüksek, komplikasyonu ağır ve erken müdahale ile seyri değiştirilebilen hastalıklar için anlamlıdır. Bu nedenle test seçimi; yaş, komorbidite, aile öyküsü ve klinik bulgular doğrultusunda hedefe yönelik yapılmalıdır. Aksi halde artan laboratuvar yükü, yanlış pozitif sonuçlar ve klinik belirsizlikler zinciri ortaya çıkar. Bu durum hem hasta anksiyetesini artırır hem de sağlık sisteminde gereksiz kaynak tüketimine yol açar.

2.1 Diyabet ve Prediyabet Taraması

Tip 2 diyabet, uzun süre asemptomatik seyreden ve mikrovasküler komplikasyonları tanı anında başlayabilen bir hastalıktır. Bu nedenle tarama, risk temelli olarak planlanmalıdır. VKI>25 kg/m² olan ve hipertansiyon, dislipidemi, sedanter yaşam, gestasyonel diyabet öyküsü veya birinci derece

akrabada diyabet gibi ek risk faktörleri bulunan bireylerde 35 yaşından itibaren tarama önerilir.

Tanısal değerlendirilmede açlık plazma glukozu ve HbA1c pratik, tekrarlanabilir ve güvenilir yöntemlerdir. Ancak birinci basamakta asıl kritik nokta, prediyabet evresinin fark edilmesidir. Santral obezitesi olan, metabolik sendrom kriterleri taşıyan veya insülin direnci bulguları gösteren bireylerde glisemi normal sınırlarda olsa bile ilerleyici bir metabolik süreç devam ediyor olabilir. Bu aşamada yaşam tarzı müdahaleleri, farmakolojik tedaviden daha etkilidir ve maliyet-etkindir (5).

2.2 Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid hastalıklarının saptanmasında birinci basamak hekimi için temel strateji, toplumun tamamını taramak yerine klinik olarak şüphe duyulan ve yüksek riskli gruplara odaklanmaktır. Saptama süreci; açıklanamayan yorgunluk, kilo değişiklikleri, dislipidemi, atriyal fibrilasyon veya depresif duygudurumu olan hastalarda TSH ölçümü ile başlatılmalıdır. Ayrıca tip 1 diyabet gibi eşlik eden otoimmün hastalık öyküsü olanlar, boyun bölgesine radyoterapi almış bireyler ve gebelik planlayan kadınlar tarama açısından öncelikli gruplardır. Tanısal süreçte ilk basamak testi TSH olmalıdır; ancak saptanan izole TSH yüksekliği her zaman kalıcı bir patolojiye işaret etmez. Akut hastalıklar sonrası toparlanma evresi veya laboratuvar varyasyonları nedeniyle, tedavi kararı verilmeden önce 1-3 ay sonra testin tekrarlanması rasyonel bir yaklaşımdır. (6,18)

Özellikle subklinik seyreden durumlarda müdahale sınırı titizlikle belirlenmelidir. TSH düzeyi 10 mIU/L altında olan, belirgin semptomu bulunmayan ve anti-TPO pozitifliği saptanmayan hastalarda, özellikle ileri yaş grubunda proaktif bir izlem yaklaşımı tercih edilmelidir (7). Bu grupta aceleci davranmak; iatrojenik hipertiroidi, atriyal fibrilasyon ve kemik rezorpsiyonu gibi kardiyovasküler ve metabolik risk artışlarına yol açabilir.

Benzer şekilde, fizik muayenede nodül saptanmayan ve risk faktörü taşımayan bireylerde rutin tiroid ultrasonografisi önerilmez. Bu tür istemler klinik önemi olmayan insidental nodüllerin saptanmasına, gereksiz biyopsilere ve hasta savrulmasına yol açabilir (7). Birinci basamakta temel ilke; klinik sorusu olmayan görüntüleme istememektir.

2.3 Osteoporoz Risk Değerlendirmesi

Osteoporoz taraması yalnızca DXA ölçümünden ibaret değildir. Birinci basamakta kırık riskinin bütüncül değerlendirilmesi esastır. FRAX aracı, kemik mineral yoğunluğu ölçümü olmaksızın da 10 yıllık majör osteoporotik kırık

riskini öngörebilir (8). Bu yaklaşım özellikle cihaz erişiminin sınırlı olduğu bölgelerde klinik karar verme sürecini kolaylaştırır.

Vitamin D düzeyinin rutin olarak tüm bireylerde ölçülmesi önerilmez. İleri yaş, malabsorpsiyon sendromları, kronik böbrek hastalığı, obezite veya uzun süreli glukokortikoid kullanımı gibi risk durumlarında hedefli ölçüm yapılmalıdır. Gereksiz test istemleri, biyokimyasal varyasyonların aşırı yorumlanmasına ve gereksiz tedavi başlanmasına neden olabilir.

2.4 Obezite ve Metabolik Risk Yönetimi

Obezite, birinci basamakta en sık karşılaşılan ve çoklu sistemleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Yönetimi yalnızca kilo kaybı hedeflemek değil; kardiyometabolik riskin bütüncül değerlendirilmesini içerir. $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obezite olarak tanımlanmakla birlikte, klinik karar verme sürecinde bel çevresi ölçümü ve eşlik eden komorbiditeler de dikkate alınmalıdır. Birinci basamakta temel yaklaşım; yaşam tarzı müdahalelerinin erken dönemde başlatılmasıdır. Enerji kısıtlaması, fiziksel aktivite artışı ve davranışsal destek birlikte planlanmalıdır. Farmakolojik tedavi ise $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya $VKI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olup eşlik eden diyabet, hipertansiyon ya da dislipidemi bulunan hastalarda düşünülmelidir (9).

Burada kritik nokta, obeziteyi yalnızca estetik bir sorun olarak değil, kronik inflamatuvar ve metabolik bir hastalık olarak ele almaktır. Tedavi hedefi sadece kilo azaltımı değil; HbA1c, kan basıncı, lipid profili ve inflamatuvar yükün azaltılmasıdır. Multidisipliner ekip yaklaşımı (aile hekimi, diyetisyen, psikolojik destek ve gerektiğinde endokrinoloji konsültasyonu) uzun dönem başarının temel belirleyicisidir.

3. KRONİK ENDOKRİN HASTALIKLARIN UZUN DÖNEM İZLEMİ

Kronik endokrin hastalıkların yönetiminde birinci basamak hekimi, uzman müdahalesini hastanın günlük tedavi sürecine entegre eden temel koordinatördür. Başarılı bir izlem; sadece tetkik sonuçlarını takip etmek değil, komplikasyonları önlemek ve hastayı sistem içinde “savrulmadan” tutabilmektir.

3.1 Diyabet Takibinde Rol ve İlaç Titrasyonu

Diyabette uzun dönem izlemin ana parametresi HbA1c ölçümüdür. Glisemik kontrolü sağlanmış ve stabil seyreden hastalarda 6 ayda bir; tedavi değişikliği yapılan veya hedef değerlere ulaşamayan hastalarda ise 3 ayda bir ölçüm önerilir. Birinci basamakta temel hedef, HbA1c değerini bireyselleştirerek (genç hastalarda, komorbiditesi olan yaşlılarda) sürdürmektir. (5)

İlk basamak farmakolojik seçenek çoğunlukla metformindir. Kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği veya diyabetik böbrek hastalığı bulunan bireylerde SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 reseptör agonistleri tercih edilmektedir. Klinik uygulamada bu tedaviler sıklıkla uzman hekim denetiminde başlatılmakta, birinci basamakta ise tedavinin sürdürülmesi ve yan etki izlemi sağlanmaktadır. Çoklu insülin rejimi gereksinimi, tekrarlayan ciddi hipoglisemiler veya ileri evre böbrek fonksiyon kaybı (eGFR <30 mL/dk) durumlarında endokrinoloji sevki planlanmalıdır (10,11). Yıllık ayak muayenesi, idrar albümin/kreatinin oranı değerlendirmesi ve düzenli göz dibi kontrolünün organize edilmesi izlem sorumlulukları arasındadır.

3.2 Tiroid Hastalıklarında Süreklilik ve İzlem

Stabil hipotiroidi hastalarında yılda bir kez TSH izlemi yeterlidir; doz değişikliği sonrası ise 6–8 hafta içinde kontrol önerilmektedir. Aşırı replasmandan kaçınılmalı, özellikle ileri yaş grubunda kardiyak aritmi ve kemik erimesi riski göz önünde bulundurulmalıdır. Benign sitolojili ve düşük riskli tiroid nodüllerinin yıllık ultrasonografik takibi birinci basamakta sürdürülebilir; ancak nodül boyutunda anlamlı artış veya klinik şüphe durumunda biyopsi tekrarı için yönlendirme yapılmalıdır (12).

3.3 Hipertansiyon ve Olası Endokrin Nedenler

Dirençli hipertansiyon olgularında sekonder nedenlerin titizlikle değerlendirilmesi gerekir. Üçlü antihipertansif tedaviye rağmen kontrol sağlanamayan hastalarda primer aldosteronizm olasılığı dikkate alınmalı ve ileri tetkik için sevk planlanmalıdır (13). Hipokalemi varlığı önemli bir ipucu olsa da, potasyum düzeyinin normal olması tanıyı dışlamaz. Birinci basamakta kritik olan, dirençli seyreden olgularda klinik şüphelyi erken fark etmektir.

3.4 Obezitenin Uzun Dönem Yönetimi

Obezite, artan prevalansı ve beraberinde getirdiği kardiyometabolik yük nedeniyle, birinci basamak izleminin en dinamik alanlarından biridir. Bu süreçte temel yanılı, obeziteyi sadece kısa süreli bir kilo verme hedefi olarak görmektir. Aksine obezite; ömür boyu süren, nükslerle karakterize ve multidisipliner bir yaklaşım gerektiren kronik bir metabolik hastalıktır (14).

Bütüncül Değerlendirme ve Takip Parametreleri

İzlem süreci yalnızca tartıdaki rakama odaklanmamalıdır. Bel çevresi ölçümü, visseral yağlanmanın ve dolayısıyla kardiyometabolik riskin en güçlü göstergesidir. Uzun dönem takipte; kan basıncı, lipid profili ve glisemik indekslerin (HbA1c, AKŞ) yanı sıra, hastanın uyku apnesi, karaciğer

yağlanması ve osteoartrit gibi obezite ilişkili komorbiditeleri de her kontrolde sorgulanmalıdır (15).

Yaşam Tarzı Müdahalelerinde Sürdürülebilirlik

Tedavinin temel taşı olan yaşam tarzı değişikliği, birinci basamakta reçete edilen bir diyetten ziyade, hastayla birlikte planlanan bir davranış değişikliği modeli olmalıdır. Toplam vücut ağırlığında sağlanacak %5-10 oranındaki bir azalma dahi, tip 2 diyabet riskini %50-55 oranında azaltmakta ve kardiyovasküler mortaliteyi anlamlı düzeyde düşürmektedir (16). Takip vizitlerinde, hastanın bu kazanımları koruyup korumadığı ve kilo platosu evrelerinde motivasyonel desteğin nasıl sürdürüleceği planlanmalıdır.

Farmakolojik Tedavi ve Stratejik Yönlendirme

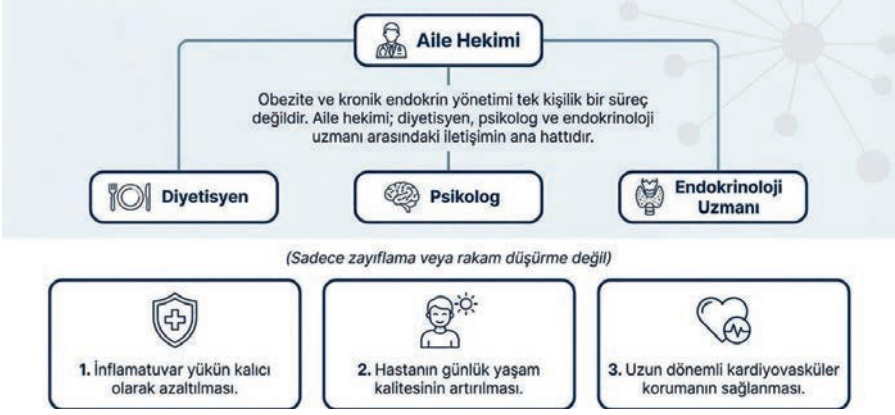
Yaşam tarzı müdahalelerine rağmen yeterli yanıt alınamayan, VKI ≥ 30 kg/m² veya VKI ≥ 27 kg/m² olup beraberinde hipertansiyon, diyabet ya da dislipidemi gibi ek risk faktörü taşıyan bireylerde farmakolojik seçenekler (GLP-1 reseptör agonistleri vb.) klinik endikasyon dahilinde değerlendirilmelidir (9). Bu noktada aile hekimi, yeni nesil tedavilerin yan etki profilini izleyen ve hastanın tedavi uyumunu denetleyen merkez kişidir.

Cerrahi Sonrası Birinci Basamak İzlemi

Bariatrik cerrahiye yönlendirilen hastaların post-operatif dönemdeki takibi sıklıkla birinci basamağa devredilmektedir. Bu hastalarda uzun dönemde gelişebilecek vitamin/mineral eksikliklerinin (B12, Demir, D vitamini, Kalsiyum) izlenmesi ve dumping sendromu gibi komplikasyonların yönetimi, cerrahi başarının kalıcı olması için kritiktir (17).

Multidisipliner Koordinasyon

Obezite yönetimi tek kişilik bir süreç değildir. Aile hekimi; diyetisyen, psikolog ve gerektiğinde endokrinoloji uzmanı arasındaki iletişimi sağlayan koordinatördür. Tedavi hedefleri sadece “zayıflama” değil; inflamatuvar yükün azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve uzun dönemli kardiyovasküler koruma olarak belirlenmelidir.



4. SONUÇ: ENDOKRİN YÖNETİMİNİN GELECEĞİ VE BİRİNCİ BASAMAK

Endokrin hastalıkların yönetimi hastanede değil, toplumun kalbinde, yani birinci basamakta başlar. Multidisipliner yaklaşımın başarısı, aile hekiminin sadece bir sevk birimi değil, sürecin asıl koordinatörü olarak güçlendirilmesine bağlıdır.

Unutulmamalıdır ki; endokrinoloji sadece hormon düzeylerini değil, bir yaşam tarzını yönetmektir. Aile hekimliği düzeyinde yapılacak proaktif yaşam tarzı müdahaleleri, obezite danışmanlığı ve rasyonel tarama stratejileri, kronik hastalık yükünü azaltmanın en maliyet-etkin yoludur. Birinci basamağın tanıtılabilirliği arttıkça, hastaların sistem içinde “savrulması” son bulacak ve daha sürdürülebilir bir sağlık modeli inşa edilecektir.

Kaynakça

1. American Diabetes Association Primary Care Advisory Group. Standards of Care in Diabetes-2025 Abridged for Primary Care. *Clin Diabetes*. 2025 Apr 1;43(2):182. doi: 10.2337/cd25-aint. PMID: 40290834; PMCID: PMC12018997.
2. Thomas CC, Zeytinoglu M. Primary Care Endocrinology in the Adult Woman. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016 Jun;43(2):325-46. doi: 10.1016/j.ogc.2016.01.005. PMID: 27212095.
3. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q*. 2005;83(3):457-502. doi: 10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x. PMID: 16202000; PMCID: PMC2690145.
4. Ahmad MS. Evaluation of Primary Health Care Services in Early Detection and Management of Hypertension and Diabetes in Low-Resource Communities. *Journal of Pioneering Medical Sciences*. 2025 Jul;14(S2):146-152.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002. PMID: 38078589; PMCID: PMC10725812.
6. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24783053; PMCID: PMC3923601.
7. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1882-1887. doi: 10.1001/jama.2017.4011. PMID: 28492905.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Epub 2018 Oct 15. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):209. doi: 10.1007/s00198-019-05184-3. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr;31(4):801. doi: 10.1007/s00198-020-05303-5. PMID: 30324412; PMCID: PMC7026233.
9. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes*

- Facts. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. doi: 10.1159/000444869. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
10. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2197-206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):198. doi: 10.1056/NEJMx150025. PMID: 26039600.
 11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
 12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020
 13. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-1916. doi:10.1210/jc.2015-4061
 14. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med*. 2020;26(4):485-497. doi:10.1038/s41591-020-0803-x
 15. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA*. 2020;324(9):879-887. doi:10.1001/jama.2020.12567
 16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
 17. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(4):O1-O58. doi:10.1002/oby.22719
 18. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028. doi:10.4158/EP12280.GL

Primer Hiperparatiroidinin Sistemik Boyutu ve Multidisipliner Yönetimi

Azad Duman¹

Özet

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid hormonunun (PTH) otonom ve aşırı salınımı ile karakterize, klinik spektrumu asemptomatik formlardan ağır organ hasarlarına kadar uzanan sistemik bir endokrinopatidir. Günümüzde rutin biyokimyasal taramaların yaygınlaşmasıyla birlikte hastaların büyük çoğunluğu klasik semptomlar gelişmeden yakalanmaktadır. Ancak bu sessiz klinik tablo, PTH reseptörlerinin yaygın doku ekspresyonu nedeniyle vücut üzerinde sinsi bir metabolik yük ve düşük dereceli kronik inflamasyon oluşturmaya devam etmektedir.

Tanı aşamasında biyokimyasal bulguların titizlikle değerlendirilmesi ve sekonder nedenlerin dışlanması esastır. Preoperatif lokalizasyon çalışmaları, cerrahi stratejiyi belirleyen anatomik yol haritasını sunarken; intraoperatif PTH monitörizasyonu kür başarısını teyit eden kritik bir navigasyon aracıdır. Başarılı bir cerrahi müdahale sadece kalsiyum normalliğini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış, renal taş riskinde azalma ve kardiyometabolik profilin iyileşmesi gibi bütüncül kazanımlar sunar.

Bu bölümün amacı, PHPT'nin moleküler patogenezinin cerrahi yönetimine ve postoperatif rehabilitasyonuna kadar uzanan süreci, güncel literatür ışığında ve multidisipliner bir perspektifle ele almaktır.

1. Giriş ve Patofizyolojik Çerçeve

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerinden bir veya daha fazlasının otonom olarak paratiroid hormonu (PTH) salgılaması sonucu ortaya çıkan, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının kronik bozulmasıyla karakterize sistemik bir endokrinopatidir (1). Hastalığın tarihsel seyri incelendiğinde, 20. yüzyılın başlarındaki ağır iskelet deformiteleri ve

1 Department of Endocrinology, Van Yuzuncu Yıl University, Van, Türkiye, ORCID: 0000-0002-3208-4929

tekrarlayan renal kolik tablolarından, günümüzde tesadüfi biyokimyasal taramalarla saptanan asemptomatik fenotipe doğru radikal bir dönüşüm yaşandığı gözlenmektedir (2). Bu sessiz klinik tablo, hastalığın sistemik etkilerinin yokluğu anlamına gelmemekte; aksine, hücresele düzeyde başlayan ve zamanla organ bazlı hasara evrilen sinsi bir patofizyolojik süreci temsil etmektedir (3).

Paratiroid adenomlarının patogeneğinde, kalsiyum duyarlı reseptörlerin (CasR) duyarlılığındaki azalma ve hücre içi sinyal iletim yollarındaki defektler sonucunda eşik değeri sağa kaymakta, bu durum vücudun hiperkalsemiye rağmen PTH salınımını baskılayamamasına neden olmaktadır (4). PTH reseptörlerinin (PTH1R) sadece iskelet sistemi ve böbreklerde değil, vasküler düz kas hücreleri, miyokard ve immün kompetan hücreler üzerinde de ekspres edilmesi, PHPT'yi multisistemik bir metabolik yük haline getirmektedir (5). Kronik hormon yüksekliği, kemik iliğinde miyeloid seriyi stimüle ederek pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) artışına ve sistemik bir düşük dereceli kronik inflamasyon tablosunun gelişmesine yol açmaktadır (6). Bu karmaşık etkileşimler, PHPT'li hastanın yönetiminde endokrinoloji, radyoloji ve cerrahi branşlarının ortak bir paydada bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımı ve her hastanın risk profiline göre kişiselleştirilmiş bir strateji izlenmesini zorunlu kılmaktadır.

2. Tanı ve Endokrinolojik Değerlendirme

Primer hiperparatiroidinin tanısı biyokimyasal temele dayanır ve doğru yorumlanmadığında en sık yanlış sınıflanan endokrin hastalıklardan biridir. Tanıda temel kriter, referans aralığının üzerinde seyreden kalıcı hiperkalsemi ile birlikte eş zamanlı olarak yükselmiş veya uygunsuz derecede normal paratiroid hormon (PTH) düzeyidir. Serum total kalsiyumun genellikle $>10.2-10.5$ mg/dL (laboratuvar referans aralığına göre) olması beklenir. Alternatif olarak, özellikle albümin dalgalanmalarının olduğu durumlarda tercihen iyonize kalsiyum ölçümü yapılmalı ve iyonize Ca >1.32 mmol/L (veya laboratuvar üst sınırı üzerinde) olması bizi tanıya yaklaştırır. PTH düzeyinin referans aralığının üzerinde olması (çoğunlukla >65 pg/mL) ya da hiperkalsemiye rağmen >20 pg/mL seviyelerinde kalarak baskılanmamış olması tanı için kritiktir. Tek bir yüksek kalsiyum değeri tanı koydurucu değildir; biyokimyasal süreklilik esastır. Bu noktada laboratuvar varyasyonu, dehidratasyon ve ilaç etkileri dışlanmalıdır. Özellikle tiazid grubu diüretikler ve lityum kullanımı PTH-kalsiyum eksenini etkileyebileceğinden dikkatle sorgulanmalıdır (7).

Ayrıncı tanıda en kritik basamak sekonder hiperparatiroidinin dışlanmasıdır. D vitamini eksikliği, kronik böbrek hastalığı ve malabsorpsiyon durumlarında

PTH yükselmesi fizyolojik bir yanıt olabilir. Bu nedenle 25-hidroksivitamin D düzeyi, kreatinin ve eGFR mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle normokalsemik primer hiperparatiroidi (nPHPT) tanısı koymadan önce sekonder nedenlerin tamamen dışlanmış olması gerekir. Normokalsemik formda, total ve iyonize kalsiyum normal sınırlarda iken PTH yüksekliği persistandır ve bu hastalarda zaman içinde hiperkalsemik fenotipe dönüşüm görülebilir (8).

Bir diğer önemli ayırıcı tanı familial hipokalsürik hiperkalsemidir (FHH). Bu durumda hafif hiperkalsemiye rağmen idrar kalsiyum atılımı düşüktür. 24 saatlik idrar kalsiyumunun <100 mg/gün veya kalsiyum/kreatinin klirens oranının <0.01 olması FHH lehine yorumlanır. Bu ayırım klinik olarak kritiktir çünkü FHH'de cerrahi endikasyon yoktur ve gereksiz operasyon riskini önlemek multidisipliner yaklaşımın temel sorumluluklarından biridir (9).

Tanı konduktan sonra hastalığın şiddetinin belirlenmesi endokrinolojik değerlendirmenin ikinci aşamasını oluşturur. Serum kalsiyum düzeyinin derecesi, PTH yüksekliğinin boyutu, fosfor düzeyi ve hiperkalsiüri varlığı biyokimyasal yük hakkında fikir verir. Yüksek preoperatif PTH düzeyleri genellikle daha büyük adenom hacmi ve daha belirgin kemik etkilenimi ile ilişkilidir. Bununla birlikte biyokimyasal şiddet her zaman klinik komplikasyon ile paralel değildir; bu nedenle organ bazlı tarama zorunludur (10).

Cerrahi endikasyon kararı yalnızca kalsiyum düzeyine göre verilmemelidir. Yaş <50 yıl, serum kalsiyum düzeyinin laboratuvar üst sınırının >1 mg/dL üzerinde olması, T-skoru ≤ -2.5 , vertebral kırık varlığı, eGFR <60 mL/dk, 24 saatlik idrar kalsiyumu yüksekliği (>400 mg/gün) veya nefrolitiazis varlığı gibi kriterler birlikte değerlendirilmelidir (Tablo 1). Asemptomatik hastalarda dahi subklinik kemik kaybı ve sessiz taş varlığı cerrahi lehine güçlü argüman oluşturur. Bu karar süreci, endokrinolog, cerrah ve ilgili diğer branşların ortak değerlendirmesini gerektirir (11).

Tablo 1: Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Endikasyonlar

Kriter	Klinik Önemi
T-skoru < -2.5 (Lomber, Kalça, Distal 1/3 Radius)	Osteoporoz varlığı; cerrahi sonrası BMD'de anlamlı artış beklenir.
eGFR < 60 mL/dk	Kronik böbrek yetmezliği gelişimi ve renal fonksiyon kaybı riski.
24 sa. İdrar Kalsiyumu >400 mg/gün	Artmış kalsiüri; nefrolitiazis ve progresif renal hasar riskidir.
Nefrolitiazis / Nefrokalsinozis (Semptomatik/Sessiz)	Görüntüleme ile saptanan taş varlığı; cerrahi lehine mutlak kriterdir.

Kriter	Klinik Önemi
Üst sınırın >1 mg/dL üzerinde olması	Belirgin hiperkalsemi; organ hasarı riskinin arttığını gösterir.
Yaş < 50 yıl	Uzun yaşam beklentisi nedeniyle komplikasyon gelişme riskinin yüksekliği.

Postoperatif dönemde remisyon tanımı biyokimyasal normokalsemi ile başlar; ancak uzun dönem stabilite esastır. Persistan hastalık genellikle ilk 6 ay içinde normokalseminin sağlanamaması ile tanımlanırken, rekürrens daha geç dönemde yeniden hiperkalsemi gelişmesidir. Bu ayrım, preoperatif lokalizasyon başarısı, multiglandüler hastalık olasılığı ve cerrahi strateji ile doğrudan ilişkilidir (12).

Son yıllarda klasik biyokimyasal parametrelere ek olarak sistemik inflamasyon göstergeleri ve kardiyometabolik belirteçlerin de hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi basit hemogram parametreleri, kronik PTH fazlalığının sistemik etkilerini yansıtabilecek potansiyel göstergeler olarak araştırılmaktadır. Bu alan henüz netleşmemiş olmakla birlikte, PHPT'nin sadece mineral metabolizması bozukluğu değil, çoklu sistem etkileşimi olan bir hastalık olduğunu destekleyen yeni bir araştırma alanı oluşturmaktadır (13).

3. Preoperatif Radyolojik Değerlendirme

Primer hiperparatiroidide (PHPT) görüntüleme yöntemlerinin temel amacı tanı koymak değil, cerrahi planlamayı yönlendirecek anatomik bir yol haritası sunmaktır. Biyokimyasal olarak doğrulanmış hiperkalsemi ve uygunsuz PTH yüksekliği olmaksızın yapılan görüntüleme çalışmaları, insidental bulgular nedeniyle yanlış yorumlara ve hatalı cerrahi kararlara yol açabilir. Bu nedenle lokalizasyon çalışmaları, titiz bir endokrinolojik değerlendirme tamamlandıktan ve primer patoloji kesinleştirildikten sonra planlanmalıdır.

Ultrasonografi (USG), radyasyon içermemesi, maliyet etkinliği ve eş zamanlı tiroid patolojilerini tarama yeteneği ile preoperatif değerlendirmenin ilk basamağını oluşturur. Deneyimli uygulayıcılar elinde, özellikle tek odaklı adenom varlığında yüksek doğruluk oranları sağlar. Ancak küçük hacimli bezlerde, retroözofageal yerleşimli ektopik odaklarda veya multiglandüler hastalık durumunda duyarlılığı belirgin şekilde azalır. USG bulguları hiçbir zaman izole bir veri olarak görülmemeli, mutlaka biyokimyasal şiddet ve paratiroid otonomisinin derecesi ile birlikte korele edilmelidir (14).

Teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi, paratiroid dokusunun mitokondriyal aktivitesine dayanan fonksiyonel bir görüntüleme modalitesi olup, özellikle tek odaklı hastalıkta yüksek özgüllük sunar. Sintigrafinin en büyük avantajı, USG'nin kısıtlı kaldığı mediastinal yerleşimli bezlerin ve derin boyun ektopilerinin saptanmasındaki başarısıdır. USG ve sintigrafi bulgularının birbiriyle uyumlu olması, cerrahın minimal invaziv paratiroidektomiye güvenle yönelmesini sağlayan en güçlü temeldir (15).

Standart yöntemlerle lokalizasyonun sağlanamadığı olgularda veya nüks/persistan hastalık nedeniyle planlanan reoperatif vakalarda 4-boyutlu bilgisayarlı tomografi (4D-BT) kritik bir seçenektir. 4D-BT, kontrast dinamikleri üzerinden patolojik bezin arteriyel fazdaki hızlı boyanma ve venöz fazdaki karakteristik "wash-out" paternini kullanarak anatomik lokalizasyonu kesinleştirir; ancak yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle endikasyonları seçici olarak belirlenmelidir. Daha ileri merkezlerde kullanılan 18F-florokolin PET/BT ise, özellikle zor vakalarda ve sintigrafik olarak saptanamayan küçük adenomlarda %90'ın üzerinde duyarlılık sergileyerek umut verici sonuçlar sunmaktadır (16).

Sonuç olarak görüntüleme süreci, cerrahi stratejiyi doğrudan belirleyen ve hastanın operatif morbiditesini etkileyen en kritik basamaktır. Radyolojik bulguların birbiriyle konkordant olması minimal invaziv yaklaşımı desteklerken, yöntemler arasındaki uyumsuzluk veya multiglandüler hastalık şüphesi bilateral eksplorasyon gerekliliğini artırır. Bu aşamada radyolog, endokrinolog ve cerrahın verileri ortak bir potada erittiği multidisipliner karar süreci, cerrahi başarının temel anahtarıdır.

4. Cerrahi Yönetim

Primer hiperparatiroidizmin (PHPT) küratif tedavisi cerrahidir. Strateji, preoperatif lokalizasyonun başarısına ve multiglandüler hastalık riskine göre şekillenir. Görüntülemelerde tek odak saptanan olgularda Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MIP); daha küçük insizyon, sınırlı diseksiyon ve hızlı iyileşme avantajlarıyla öncelikli yaklaşımdır. Lokalizasyonun sağlanamadığı veya herediter sendrom şüphesi olan durumlarda ise tüm bezlerin explore edildiği Bilateral Boyun Eksplorasyonu altın standarttır (17).

Cerrahi başarının teyidinde intraoperatif PTH (ioPTH) monitörizasyonu kritik navigasyon aracıdır. PTH'nin kısa yarı ömrü, patolojik doku eksizyonu sonrası hormon düşüşünün anlık izlenmesine olanak tanır. "Miami Kriterleri" uyarınca; adenom çıkarıldıktan 10 dakika sonra PTH düzeyinde %50'den fazla düşüş saptanması, cerrahi kürün %98 oranında sağlandığını gösterir ve saptanamayan ek odakların varlığını ekarte eder (18).

Adenom boyutu ve ağırlığı, PHPT'nin biyokimyasal şiddetiyle doğrudan koreledir. Yüksek hacimli adenomlar, genellikle preoperatif dönemde daha derin hiperkalsemi ve yüksek PTH düzeyleriyle prezante olur. Patolojik incelemede saptanan bez ağırlığı, sadece tanıyı kesinleştirmekle kalmaz, aynı zamanda postoperatif kemik döngüsü ve olası kalsiyum dalgalanmaları hakkında klinisyene öngörü sağlar (19).

Operasyon sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar geçici hipokalsemi, reküren laringeal sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroidizmdir. Özellikle preoperatif kemik yıkımı yüksek olan hastalarda, cerrahi sonrası kalsiyumun hızla kemiğe geçişiyle karakterize "Aç Kemik Sendromu" gelişebilir. Başarılı bir cerrahi yönetim; titiz lokalizasyon, ioPTH rehberliğinde doğru diseksiyon ve postoperatif metabolik dengenin dikkatli takibiyle mümkündür (20).

5.Hiperparatiroidizmin Sistemik Etkileri

PHPT'de hiperkalsemi, distal tübüllerde kalsiyum duyarlı reseptörlerin (CaSR) aktivasyonu yoluyla idrar konsantrasyon yeteneğini bozar ve hiperkalsüriye yol açar. Bu durum sadece nefrolitiazis riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda progresif tübülointerstisyel hasar ve GFR kaybına neden olur. Sessiz taşların (asemptomatik nefrolitiazis) preoperatif USG veya BT ile taranması, asemptomatik hastada cerrahi endikasyonun netleştirilmesi açısından elzemdir. Cerrahi sonrası idrar kalsiyum atılımı hızla düşse de, mevcut taşların kalsifikasyon stabilitesi ve yeni taş oluşum riski 1. yıl takibinde titizlikle izlenmelidir (21,22).

Primer hiperparatiroidizmde (PHPT) kemik metabolizması, paratiroid hormonunun (PTH) iskelet sistemi üzerindeki bifazik ve bölge spesifik etkileriyle şekillenmektedir. PTH, fizyolojik dozlarda anabolik özellik sergileyebilse de, PHPT'deki kronik patolojik yükseklik durumunda osteoklastik kemik rezorpsiyonu domine edici hale gelmektedir. İskelet sistemi üzerindeki bu katabolik süreç, kortikal ve trabeküler kemik dokuları arasında belirgin bir disosiasyona yol açar; özellikle kortikal kemikten zengin olan distal 1/3 radius bölgesi, trabeküler yapının yoğun olduğu lomber omurgaya oranla çok daha erken ve şiddetli etkilenmektedir. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümlerinde distal radiusun mutlaka değerlendirmeye dahil edilmesi, fraktür risk profilinin ve FRAX skorunun doğru saptanması açısından kritiktir. Başarılı bir paratiroidektomi sonrası, osteoklastik aktivitenin aniden durması ve osteoblastik remineralizasyonun hızlanmasıyla BMD değerlerinde ilk yıl içinde %5-10'a varan rebound artışlar saptanmaktadır; bu değişim iskelet sisteminin hormonal remisyona verdiği en somut metabolik yanıtıdır (23).

6. Multidisipliner İzlem

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) yönetimi, cerrahi bir müdahalenin ötesinde, tanıdan uzun dönem metabolik rehabilitasyona uzanan bütüncül bir süreci ifade eder. Bu süreçte endokrinoloji, radyoloji ve cerrahi disiplinleri arasındaki veri akışı, hatalı sınıflamaların ve gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesindeki en güçlü güvenlik katmanıdır. Tanı aşamasında biyokimyasal otonominin tespitiyle başlayan koordinasyon, preoperatif lokalizasyonun hassasiyeti ve intraoperatif navigasyon tekniklerinin (ioPTH) etkinliği ile cerrahi kür başarısını maksimize eder. Cerrahi sonrası dönemde ise hastanın takibi, sadece kalsiyum normalliği ile sınırlı kalmamalı; iskelet sistemindeki kemik mineral yoğunluğu artışının izlenmesi ve renal taş oluşum riskindeki gerilemenin denetlenmesi gibi organ bazlı parametrelerle takip edilmelidir (24).

Postoperatif rehabilitasyon fazında, başarılı bir paratiroidektominin ardından hastanın kalsiyum ve vitamin D metabolizmasının yeniden dengelenmesi için ilk 6 aylık stabilizasyon dönemi kritik önem taşır. Bu süreçte, iskelet sisteminin mineralizasyon talebi ile renal tübüler reabsorpsiyonun yeniden ayarlanması arasındaki denge, düzenli biyokimyasal kontrollerle yönetilmelidir. Uzun dönemli izlem çalışmaları, cerrahi kür sağlanan hastalarda sadece mineral metabolizmasının değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon yükünün ve kardiyometabolik risk profilinin de anlamlı düzeyde iyileştiğini göstermektedir. PHPT'nin yarattığı düşük dereceli kronik inflamasyonun cerrahi ile düzelmesi, endokrin cerrahisinin sistemik sağlığa sunduğu en önemli kazanımlardan biridir. (24,25).

7. Sonuç

Primer hiperparatiroidizm, tarihsel süreç içerisinde ağır iskelet hasarlarıyla tanınan bir hastalıktan, günümüzde multisistemik etkileri olan karmaşık bir metabolik tabloya evrilmiştir. Hastalığın modern tıp pratiğindeki en önemli özelliği, klasik semptomların yokluğunda dahi vücut üzerinde sinsi bir organ hasarı yükü oluşturmaya devam etmesidir. Bu nedenle paratiroid hormonunun otonom salınımı, sadece bir kalsiyum yüksekliği olarak değil, damar yatağından kemik mikro-mimarisini, böbrek parankiminden bağışıklık sistemine kadar uzanan geniş bir yelpazede sistemik stresi tetikleyen patofizyolojik bir süreç olarak görülmelidir.

Cerrahi tedavi, bu sistemik hasar döngüsünü kırmanın en etkili yoludur. Başarılı bir operasyonun ardından elde edilen biyokimyasal normokalsemi, aslında vücudun genel metabolik dengesinin yeniden kurulması için atılan ilk adımdır. Cerrahi sonrası dönemde kalsiyum ve paratiroid hormonu seviyelerinin normale dönmesiyle birlikte, kemik dokusunda saptanan mineral

yoğunluğu artışı ve renal taş oluşum riskindeki belirgin gerileme, tedavinin organ bazlı başarısını somutlaştırmaktadır. Ancak bu iyileşme süreci sadece mineral metabolizmasıyla sınırlı kalmamakta; damar sertliğinde azalma ve kardiyometabolik risk profilinde düzelme gibi çok daha geniş kapsamlı sistemik kazanımları da beraberinde getirmektedir.

Asemptomatik olarak sınıflandırılan hastaların yönetiminde, proaktif bir yaklaşım benimsemek güncel klinik eğilimlerin temelini oluşturmaktadır. Çünkü subklinik seyreden kemik kayıpları ve sessiz renal taşlar, cerrahi müdahale geciktirildiğinde kalıcı organ hasarlarına yol açabilmektedir. Paratiroidektomi sonrasında vücudun inflamatuvar yükünün azalması ve sistemik immün parametrelerin dengelenmesi, bu cerrahi müdahalenin aslında tüm metabolizmayı düzelten kritik bir fonksiyon icra ettiğini kanıtlamaktadır. Bu bağlamda, tedavi stratejisi her hastanın kendi biyokimyasal yükü ve organ rezervine göre özel olarak belirlenmelidir.

Geleceğin perspektifinde primer hiperparatiroidizm, tanıda kullanılan ileri görüntüleme teknolojileri ve moleküler belirteçler sayesinde çok daha erken evrelerde kontrol altına alınabilecektir. Teknolojik gelişmeler ne kadar ilerlerse ilerlesin, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve uzun dönemli komplikasyonları önlemek temel hedef kalmaya devam edecektir. Bu hastalığın yönetimi, bir bezi çıkarmanın ötesinde, hastanın gelecekteki metabolik sağlığını koruma altına alma çabasıdır. Bilimsel veriler ışığında yapılan doğru zamanlamalı bir müdahale, hastanın hem fiziksel hem de metabolik sağlığına yeniden kavuşmasını sağlayan en önemli unsurdur.

Kaynakça

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245251.
2. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):14-21. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.005. PMID: 23374736; PMCID: PMC3987990.
3. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885621; PMCID: PMC6037987.
4. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem.* 2007;45:139-67. doi: 10.1007/978-1-4020-6191-2_6. PMID: 18193637.
5. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017 Dec;177(6):R297-R308. doi: 10.1530/EJE-17-0485. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28864535.
6. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract.* 2012;21(3):249-53. doi: 10.1159/000334588. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22179481.
7. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):145-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9. PMID: 19595349.
8. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):33-9. doi: 10.1016/j.jocd.2012.12.001. PMID: 23374739; PMCID: PMC3564219.
9. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.004. Epub 2018 May 26. PMID: 30449544; PMCID: PMC6767927.
10. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist.* 2007 Jun;12(6):644-53. doi: 10.1634/theoncologist.12-6-644. PMID: 17602056.
11. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA.* 2020 Mar 24;323(12):1186-1187. doi: 10.1001/jama.2020.0538. PMID: 32031566.
12. Alnajmi RAY, Ali DS, Khan AA. Persistence and Recurrence of Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2025

- Mar;39(2):101986. doi: 10.1016/j.beem.2025.101986. Epub 2025 Mar 8. PMID: 40074600.
13. Deniz MS, Ozder N, Ersoy OE, Narli ZI. Effect of parathyroidectomy on serum inflammatory and metabolic dysfunction markers in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2024 Nov 6;68:e240124. doi: 10.20945/2359-4292-2024-0124. PMID: 39529989; PMCID: PMC11554364.
 14. Foster T, Dy B, Rocco R, Mckenzie T, Thompson G, Wermers R, Lyden M. Routine Use of Preoperative Neck Ultrasound in Primary Hyperparathyroidism Identifies Coexisting Thyroid Disease and Improves Parathyroid Localization. *Am Surg.* 2022 Feb;88(2):254-259. doi: 10.1177/0003134821991991. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33517698.
 15. Salhi H, Bouziane T, Maaroufi M, Alaoui NI, El Ouahabi H. Primary hyperparathyroidism: Correlation between cervical ultrasound and MIBI scan. *Ann Afr Med.* 2022 Apr-Jun;21(2):161-164. doi: 10.4103/aam.aam_73_20. PMID: 35848650; PMCID: PMC9383011.
 16. Aggarwal P, Gunasekaran V, Sood A, Mittal BR. Localization in primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar;39(2):101967. doi: 10.1016/j.beem.2024.101967. Epub 2024 Dec 30. PMID: 39755470.
 17. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasiaka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310. PMID: 27532368.
 18. Ahmadi H, Kreidieh O, Akl EA, El-Hajj Fuleihan G. Minimally invasive parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring (IOPTH) and preoperative imaging versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 21;10(10):CD010787. doi: 10.1002/14651858.CD010787.pub2. PMID: 33085088; PMCID: PMC8094219.
 19. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg.* 1986 Dec;152(6):611-5. doi: 10.1016/0002-9610(86)90436-8. PMID: 3789284.
 20. Matuszewski W, Szklarz M, Górny J, Kordas B, Rutkowska J, Juranek J. Severe Hypocalcemia in Hungry Bone Syndrome After Parathyroid Surgery: A Case Study and Review. *Am J Case Rep.* 2026 Jan 23;27:e950046. doi: 10.12659/AJCR.950046. PMID: 41575910; PMCID: PMC12837098.
 21. Barraud S, Lopez AG, Sokol E, Menegaux F, Briet C. Chapter 14: Post surgical follow-up of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).*

- 2025 Feb;86(1):101703. doi: 10.1016/j.ando.2025.101703. Epub 2025 Jan 14. PMID: 39818299.
22. Russell P, Antony MA. Coexistence of a Calcium-Sensing Receptor Mutation and Primary Hyperparathyroidism. *Cureus*. 2023 Oct 13;15(10):e46980. doi: 10.7759/cureus.46980. PMID: 38021951; PMCID: PMC10640877.
 23. Lam HB, Yang PS, Chien MN, Lee JJ, Chao LF, Cheng SP. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Med Sci*. 2019 Jul;15(4):880-886. doi: 10.5114/aoms.2018.74758. Epub 2018 Mar 28. PMID: 31360183; PMCID: PMC6657247.
 24. Miller JA, Gundara J, Harper S, Herath M, Ramchand SK, Farrell S, Serpell J, Taubman K, Christie J, Girgis CM, Schneider HG, Clifton-Bligh R, Gill AJ, De Sousa SMC, Carroll RW, Milat F, Grossmann M. Primary hyperparathyroidism in adults-(Part II) surgical management and postoperative follow-up: Position statement of the Endocrine Society of Australia, The Australian & New Zealand Endocrine Surgeons, and The Australian & New Zealand Bone and Mineral Society. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024 Nov;101(5):516-530. doi: 10.1111/cen.14650. Epub 2021 Dec 19. PMID: 34927274.
 25. Gheorghe-Milea A, Stănoiu-Pînzariu O, Georgescu CE. Unravelling the link between chronic inflammation and primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Front Immunol*. 2025 Jun 2;16:1563967. doi: 10.3389/fimmu.2025.1563967. PMID: 40529359; PMCID: PMC12171116.

Endokrin Hastalıklara Multidisipliner Yaklaşım

Editörler:

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tatlı

Dr. Öğr. Üyesi Saim Türkoğlu