

ENDOKRİN ACİLLER

Editör

Dilek GOGAS YAVUZ



TÜRKİYE
ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA
DERNEĞİ



ENDOKRİN ACİLLER

Editör
Dilek GOGAS YAVUZ

Bu kitap Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayımıdır.



© Copyright 2024

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-399-457-0

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı
Endokrin Aciller

Yayıncı Sertifika No
47518

Editör
Dilek GOGAS YAVUZ
ORCID iD: 0000-0002-0075-6313

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Bisac Code
MED027000

DOI
10.37609/akya.2879

Kütüphane Numarası

Endokrin Aciller / editör : Dilek Gogas Yavuz.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.
360 s. : rnk. resim, tablo, şekil. ; 160x235 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253994570

1. Tıp--Endokrinoloji.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarım,

Acil servisin dinamik ortamında, endokrin hastalıkların hızlı bir şekilde tanımlanması ve yönetimi hekimler için zorluklar içerebilmektedir. Bilimsel bilginin gelişerek artması, endokrin hastalıkların ve bunların acil yönetimine bakışımızı da geliştirmektedir. “Endokrin Aciller” başlıklı bu kitap, acil endokrin vakaların tanı ve tedavisinde pratik bir yaklaşımla bilgileri güncellemek amacı ile kaleme alınmıştır.

Endokrin acil durumların çoğu yaşamı tehdit eden veya edebilecek olan bir çeşitlilikte izlenir. Diyabetik ketoasidoz, adrenal kriz, miksödem koması gibi yaşamı tehdit eden durumlardan hipertiroidi, hipoglisemi, hiperkalsemi gibi hızlı müdahale edilmesi gereken klinik tabloları kapsar.

Bu kitap, endokrin acil durumlara tanı kriterlerini ve güncel tedavi yöntemlerini kanıta dayalı kılavuz önerileri doğrultusunda, klinik uzmanlığın bir bileşimi olarak sunmayı hedeflemektedir. Gerçek hayattan örnek olgu sunumları tanı algoritmaları ve tedavi protokolleri endokrin acil hastalıklara güncel ve uygulamaya yönelik bir yaklaşım sunmaktır. Bu kitabın hazırlanmasında yazıları ve uzmanlıklarıyla katkıda bulunan, kendini tıp mesleğine adanmış hocalarıma, meslektaşlarıma şükranlarımı sunuyorum.

Kitabın basılmasına destek veren Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği yönetim kurulu üyelerine teşekkür ederken, siz değerli okuyuculara faydalı olmasını temenni ediyorum.

Acil servislerde büyük bir özveri ile çalışan tüm sağlık çalışanlarına sevgi ve saygılarımla...

Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ



İÇİNDEKİLER

KISIM 1 ACİLDE ADRENAL HASTALIKLAR

Bölüm 1	Akut Adrenal Yetmezlik	3
	Özlem ÜSTAY	
Bölüm 2	Kronik Adrenal Supresyonda Gelişen Adrenal Yetmezlik	9
	Melek Eda ERTÖRER	
Bölüm 3	Feokromositoma/ Paragangliomaya Bağlı Hipertansif Kriz	17
	Alev SELEK	
Bölüm 4	Hipokalemik Kontrolsüz Hipertansiyon	25
	Murat YILMAZ	

KISIM 2 DİYABETİK-METABOLİK ACİLLER

Bölüm 5	Diyabetik Ketoasidoz.....	39
	Tuğçe APAYDIN Dilek GOGAS YAVUZ	
Bölüm 6	Hiperozmolar Nonketotik Durum.....	49
	Gülşah YENİDÜNYA YALIN Serpil SALMAN	
Bölüm 7	Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz	59
	Havva SEZER Oğuzhan DEYNELİ	
Bölüm 8	Şiddetli Hiperglisemi	65
	Canan ERSOY	
Bölüm 9	Diyabetik Hastada Hipoglisemi	77
	Özlem TURHAN İYİDİR	

Bölüm 10 Nondiyabetik Hipoglisemi83
Mustafa CESUR

Bölüm 11 Hipertrigliseridemi İlişkili Akut Pankreatit..... 103
Eren İMRE
Dilek GOGAS YAVUZ

KISIM 3 ACİLDE HİPOFİZ HASTALIKLARI

Bölüm 12 Pitüiter Apopleksi 125
Güzin FİDAN YAYLALI

Bölüm 13 Acilde Hiponatremik Hastaya Genel Yaklaşım..... 137
Meral MERT

Bölüm 14 Uygunsuz Antidiüretik Hormon (ADH) Sendromu 145
Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ

Bölüm 15 Hipofiz Cerrahisi ve Kafa Travması Sonrası Hiponatremi..... 155
Fatih TANRIVERDİ

Bölüm 16 Serebral Tuz Kaybı Sendromu 171
Can AKÇURA
Nilüfer ÖZDEMİR

Bölüm 17 Diabetes İnsipidus..... 179
Ayşegül ATMACA

KISIM 4 ACİLDE KALSİYUM BOZUKLUKLARI

Bölüm 18 Acilde Hiperkalsemi Genel Değerlendirme 181
Ceyla KONCA DEĞERTEKİN

Bölüm 19 Primer Hiperparatiroidiye Bağlı Hiperkalsemi..... 193
Ceyda DİNÇER
Dilek GOGAS YAVUZ

Bölüm 20	Vitamin D İntoksikasyonu	199
	Ceyda DİNÇER Dilek GOGAS YAVUZ	
Bölüm 21	Acilde Hipokalsemiye Yaklaşım	205
	Zeliha HEKİMSOY	
Bölüm 22	Hipoparatiroidiye Bağlı Hipokalsemik Atak	215
	Taner BAYRAKTAROĞLU Ömercan TOPALOĞLU Sakin TEKİN	
<u>KISIM 5 ACİLDE TİROİD HASTALIKLARI</u>		
Bölüm 23	Tirotoksik Kriz	231
	Mehtap ÇAKIR	
Bölüm 24	Acil Serviste Graves Hastalığı Aktivasyonu	243
	Reyhan ERSOY	
Bölüm 25	Görmeyi Tehdit Eden Graves Oftalmopatisi	251
	Sezin DOĞAN ÇAKIR Mine ADAŞ	
Bölüm 26	Amiodorona Bağlı Tirotoksikoz	259
	Ayşe KUBAT ÜZÜM	
Bölüm 27	Levotiroksin İntoksikasyonu	271
	Muhammet KOCABAŞ Mustafa KULAKSIZOĞLU	
Bölüm 28	Yaşlıda Hipertiroidi	279
	Gonca TAMER	
Bölüm 29	Subakut Tiroidit	287
	Ersin AKARSU	

Bölüm 30	Postpartum Tiroidit	293
	M. Nur KEBAPÇI	
Bölüm 31	Gebelikte Hipertiroidi	305
	İnan ANAFOROĞLU	
Bölüm 32	Tirotoksik Hipokalemik Periyodik Paralizi	315
	İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL Erman ÇAKAL	
Bölüm 33	Miksödem Koması	323
	Faruk ALAGÖL	
Bölüm 34	Yaşlı Hastada Şiddetli Hipotiroidi.....	331
	Dilek YAZICI	
Bölüm 35	Ötiroid Hasta Sendromu	341
	Burak ANDAÇ Sibel GÜLDİKEN	

YAZARLAR

Prof. Dr. Mine ADAŞ
Cemil Taşçioğlu Şehir Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ersin AKARSU
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Can AKÇURA
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

Prof. Dr. Faruk ALAGÖL
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD., (Emekli Öğretim
Üyesi), Koç Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD., (Misafir Öğretim Üyesi)

Prof. Dr. İnan ANAFOROğLU
Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem
Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç
Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Burak ANDAÇ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Tuğçe APAYDIN
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ayşegöl ATMACA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakóltesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROğLU
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Mustafa CESUR
Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp
Fakóltesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Erman ÇAKAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Etlik Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Mehtap ÇAKIR
Acıbadem Kent Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Sezin DOĞAN ÇAKIR
Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir
Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Koç Üniversitesi Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Uzm. Dr. Ceyda DİNÇER
Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Canan ERSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakóltesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Reyhan ERSOY
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

Prof. Dr. Melek Eda ERTÖRER
Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD., Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Dr. Eren İMRE
Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakóltesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Çocuk Endokrinolojisi BD.

Prof. Dr. M. Nur KEBAPÇI
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakóltesi Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastanesi BD.

Uzm. Dr. Muhammet KOCABAŞ
Tokat Devlet Hastanesi, Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakóltesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Meral MERT
SBÜ, Bakırköy Dr. Sadi KONUK SUAM,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

Prof. Dr. Serpil SALMAN
Medica Tıp Merkezi- İstanbul

Doç. Dr. Alev SELEK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Uzm. Dr. Havva SEZER
Koç Üniversitesi Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Doç. Dr. Nilüfer ÖZDEMİR
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma BD.

Doç. Dr. İlkur ÖZTÜRK ÜNSAL
Ankara Etilik Şehir Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Gonca TAMER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ
Memorial Kayseri Hastanesi
Endokrinoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Sakin TEKİN
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

Doç. Dr. Ömercan TOPALOĞLU
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Prof. Dr. Özlem ÜSTAY
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM
İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

Doç. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN
İstanbul Üniversitesi İstanbul
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları

Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

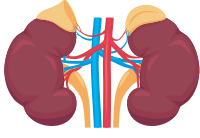
Prof. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

Prof. Dr. Dilek YAZICI
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

Prof. Dr. Murat YILMAZ
Yılmaz Klinik Tekirdağ, Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları

ACİLDE ADRENAL HASTALIKLAR





BÖLÜM 1

AKUT ADRENAL YETMEZLİK

Özlem ÜSTAY¹

OLGU

26 yaşında erkek

Halsizlik, bulantı, kusma, ishal şikayetleri ile acil servise başvurdu. Anamnezinde son 1 yıldır giderek artan cilt renginde koyulaşma ve iştahsızlık, kilo kaybı tarifliyordu. Hasta muayene edildiğinde avuç içlerinde ve ağız içinde (özellikle diş etleri ve mukozada) hiperpigmentasyon gözlenmişti. Tansiyonu 90/60mmHg ve ateşi 37.2°C bulunan hastanın muayenesinde başka bir özellik tespit edilemedi. Klinik tablo adrenal yetmezlik düşündürmesi üzerine hastadan acil kortizol bakılmak üzere kan alınarak hemen iv steroid tedavisi 100mg Hidrokortizon iv bolus, ardından 8 saatte bir tekrarlanacak şekilde başlandı.

Hastanın acil servise başvurusu sırasında alınan kan tetkiklerinde rastgele kortizol düzeyi 1.5 µg/dL, ACTH:1250 pg/dL bulunması üzerine hastada Primer Adrenal Yetmezlik (Addison hastalığı) tanısı konarak tedavi planlandı. Hidrokortizon 35 mg/gün (15+10+10) + Fludrokortizon Astonin 0.15mg/gün başlanarak takip edildi.

Tanı sonrasında birkaç kez geçirdiği ateşli hastalıklar sırasında yine bulantı, kusma, ileri derecede halsizlik şikayetleri ile acil servise başvuruları olduğunu ifade ediyordu. Acilde glukokortikoid tedavisi parenteral olarak düzenlenerek oral aldığı rutin doz 2 katına çıkarması önerildi

¹ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD., drozlemustay@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7993-955X

Tanı Kriterleri

- » Hipotansiyon
- » Hiponatremi ,hiperkalemi
- » Serum kortizol düzeyi < 3mcg/dL veya stimüle kortizol <18 µg/dL

Tanım

Akut adrenal yetmezlik, adrenal bezlerinin kortizol sentez ve salınımında bozukluğu sonucu gelişen, nadir görülen ancak hayatı tehdit eden klinik bir tablodur.

Genel Bilgiler

Adrenal yetmezlik böbrek üstü bezlerinden çeşitli nedenlere bağlı olarak kortizon sentez ve salınımının yapılamaması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur.. Zamanında tanı konarak müdahale edilmezse ileri derecede adrenal yetmezlik akut kriz şeklinde ortaya çıkabilir ve bu hayatı tehdit eden bir tablodur. Mortalite oranı %1,5 olarak rapor edilmiştir. (The EU-AIRE study). Adrenal yetmezlik nedenleri şunlardır: Adrenal bezin primer hastalıkları (otoimmün nedeni, bilateral adrenal kanama, infiltrasyon, bazı ilaçlar, tüberküloz gibi granülamatöz hastalıklar, bilateral metastatik kitleler, adrenolökodistrofi, HIV veya yaygın mantar enfeksiyonu gibi hastalıklar) ya da hipofiz yetersizliğine sekonder (adrenal adenom operasyonları sonrası, hipofize radyoterapi uygulaması, hipofizde bası oluşturan MSS kitleleri, yaygın infiltrasyon, hipofiz içi kanama) gelişmiş olabilir.

Acil serviste önceden tanısı bilinmeyen bir hasta nedeni belirlenemeyen hipotansiyon ve şok, nedeni belirlenemeyen ateş ve karın ağrısı, elektrolit bozukluğu gibi bir tablo ile gelirse anamneze dayalı ve klinik şüphe varsa tanı için gerekli kan örneği alınarak adrenal yetmezlikten şüphelenilerek çok hızlı tedavi başlanmalıdır.

Akut Adrenal Yetmezlikte belirti ve bulgular:

Belirtiler:

- Şiddetli halsizlik
- Şuur değişikliği
- Akut karın ağrısı
- Bulantı, kusma
- Baş ağrısı, sersemlik
- Görme bulanıklığı

Bulgular:

- Hipotansiyon
- Şok
- Ateş
- Batında hassasiyet,
- Rebound
- Kilo kaybı

Adrenal yetmezlik Riski taşıyan hastalar;

- » Adrenal yetmezlik tablosu oluşabilir. Bu nedenle hastaların mevcut hastalık tanıları ve kullandığı ilaçların sorgulanması çok önemlidir.
- » Uzun süreli oral tedavi alan hastalarda tedaviyi bıraktıktan sonraki 1 yıl içinde
- » Prednizolon 5 mg/gün veya eş değeri ilaçların, herhangi bir yoldan (oral, topikal, inhale, intranazal) 4 hafta veya daha uzun süre kullanılması
- » Prednizolon 40mg/gün veya eş değeri steroidlerin oral olarak 1 haftadan uzun süre veya tekrarlayan dozlarda verilmesi
- » İn hale beclamethasone >1000 mcg/gün veya fluticasone >500 mcg/gün kullanan hastalar hipotalamo-hipofizer aksın baskılanmasına bağlı adrenal yetmezlik riski taşır (doza bağımlı, yaşla artan risk)

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Acil servise gelen hastada klinik olarak şüphe varsa *rastgele* bakılan serum kortizol düzeyi tanıyı kesinleştirir. Ancak acil şartlarda hızlı şekilde serum kortizol düzeyi bakılamayacağı göz önünde bulundurularak, eğer klinik şüphe kuvvetliyse tetkik sonucunun çıkmasını beklemeden tedavi hemen başlanmalıdır.

Acil şartlarda random alınan serumda, ya da poliklinikte görülerek şüphelenilen vakalarda sabah 08.00'de bakılan serum kortizol düzeyi tanı koymak için idealdir..

Serum kortizol düzeyinin <3 µg/dL olması adrenal yetmezlik açısından tanı koydurucu olup eş zamanlı bakılan ACTH değerinin artmış olması adrenal kaynaklı bir yetmezlik olduğunu gösterir (primer adrenal yetmezlik). Genellikle bu durumda laboratuvar olarak hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi ve hiperkalsemi eşlik ediyor olması primer adrenal yetmezlik tanısını doğrular. Ancak hipofizer olaylar, cerrahi veya başka nedenle gelişen sekonder / tersiyer adrenal yetmezlikte primerden farklı olarak cilt renginde koyulaşma ve hiperkalemi görülmeyeceğini unutmamak gerekir. Bu iki bulgunun olmaması adrenal yetmezlik tanısını ekarte ettirmez.

Adrenal yetmezlik şüphe edilen vakada ölçülen kortizol düzeyi > 18 µg/dL üzerinde ise adrenal yetmezlik dışlanır.

Acilde adrenal yetmezlik ayırıcı tanısında akut enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği göz önüne alınmalıdır. Kronik halsizlik sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, pseudohipoaldosteronizm gibi durumlarla nadiren karışabilir. Adrenal yetmezlik etyolojisinde ACTH bakılması yol göstericidir.

Acil şartlarda daha önceden adrenal yetmezlik tanısı konmuş hastalarda hikâye çok kıymetlidir.

- » Kullanmakta olduğu ilaç, dozu ve en son ne zaman aldığı sorgulanır (kendisi/yakınları).
- » Vital bulgular (kan basıncı, ateş, solunum)
- » Adrenal krize neden olan sebepler sorgulanır (enfeksiyon, travma, cerrahi,..), kültürler gönderilir
- » Kan tetkikleri (Kan şekeri, sodyum, potasyum, hemogram, ACTH, kortizol) için hızlı şekilde kan alındıktan hemen sonra *iv/im glukokortikoid ve sıvı tedavisi* verilmelidir.

Tedavi

Akut adrenal yetmezlik tedaviye hızlı yanıt veren bir durum olup yatarak takip edilmesi gerekir. Tedavinin ana şartı parenteral steroid replasmanı ve rehidrasyondur

Başlangıç steroid tedavisi (iv/im);aşağıdaki steroidlerden birisi kullanılabilir

- » Başlangıç tedavisini takiben hastanın klinik ve laboratuvar bulguları düzelene kadar tedaviye devam edilmesi gerekir. Genellikle i.v steroid kullanım süresi 3-5 gün arasındadır.

Hastalar genellikle ertesi gün stabil hale gelir ve glukokortikoid dozu her gün %50 dozunda azaltılarak ortalama 4-5. gün standart günlük oral steroid dozuna geçilmiş olur.

- » Steroid replasmanı :Hidrokortizon 2x100mg mg iv/im veya 200mg/gün devamlı infüzyon
- » Metil prednizon (Prednol) 2x 20mg 6-8st
- » Prednozolon(Deltakortil) 2x25mg 6-8st dozlarında devam edilir.

Steroid tedavisi ile eş zamanlı olarak %5 Dextroz ve %0,9 SF birlikte 10-20 mL/kg sürekli olacak şekilde hidrasyona başlanması gerekir. Bu şekilde hastanın olası hipoglisemi ve hipotansiyon açısından tedavisi veya önlem alınması sağlanmış olur

Sıvı tedavisi ilk 1 saatte 1000ml, ardından 4-6lt/gün şeklinde devam edilir.

Tedavi sırasında sodyum ve özellikle potasyum düzeyleri akut durum düzeleneye kadar 4 saatte bir takip edilir.

- » Mineralokortikoid (Florin-F, Astonin) primer adrenal yetmezlik dışında kullanılmasına gerek yoktur. Potasyum yüksekliğinde standart tedavi dışı yaklaşım genellikle gerekmez (dializ gibi)
- » Altta yatan sebebin ortaya çıkarılarak tedavi edilmesi, hastanın bu konuda eğitilmesi çok önemlidir. Genellikle altta yatan nedenler gastrointestinal hastalıklar (23%), diğer enfeksiyonlar (25%), operasyon (10%) ve fizyolojik stres/ağrı (9%) olabilir.

Tablo 1. Adrenal yetmezlik tedavi özeti

Geniş kanül ile Damar yolu aç	
Kan al : kortizol, sodyum,potasyum kreatinin ölç	
Laboratuar sonuçlarını beklemeden tedaviye başla	
Steroid replasmanı Hidrokortizon 100 mg bolus, 6 saatte bir 50 mg i.v devam et Veya metilprednisolon 20mg iv Veya Prednizolon 25mg iv Hemodinamik parametreler ve elektrolitler stabil oluncaya kadar i.v devam et (genellikle 1-3 gün) Ardından idame steroid tedavisine geç	Sıvı replasmanı İlk 24-48 saat :eş zamanlı olarak %5 Dextroz ve %0,9 SF birlikte 10-20 mL/kg sürekli 4 saatte bir Na,K takibi
Adrenal krizi presipite eden nedenleri araştır. Enfeksiyon varsa tedavi et Gerekliyorsa ACTH stimülasyon testi yap Bilinmiyorsa Adrenal yetmezlik etyolojisini Araştır ACTH ölç	

İzlem

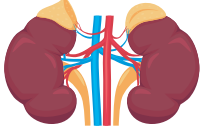
Adrenal yetmezlik yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle yetmezliğe meyil yaratmayacak kadar düşük, iyatrojenik Cushing yaratmayacak kadar yüksek dozda ayarlama yapılmalıdır. Tedavide hedef; normal iyilik halinin sağlanması, kilonun korunması, normal seksüel ve fiziksel fonksiyon ve aktivitelerin korunmasıdır. Bu nedenle izlemde klinik bulgular laboratuvar değerlerinden daha önemlidir. Uygun dozda glukokortikoid replasmanı alan hastalarda plazma ACTH değerleri yüksek olabileceği için takipte ACTH veya kortizol değerlerine bakılması önerilmez. Hastalarda özellikle sabahları olan bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, ortostatik hipotansiyon, serum sodyum ve potasyum değerleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Genellikle etiyojide otoimmün adrenal yetmezlik bulunduğu için izlemde diğer otoimmün hastalıkların varlığı veya sonradan ortaya çıkabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu amaçla yıllık olarak TSH, sT4, Vitamin B12, HbA1c düzeylerine bakılması önerilir.

Adrenal yetmezlik tanısı ilk konulduğu anda hastanın durumunu beyan eden "hasta tanıtım kartı" temin edilmesi ve hastanın sürekli olarak yanında taşıması önerilir. Aşağıda TEMD tarafından hazırlanmış olan "Adrenal Yetmezlik Hastalık Bilgi Kartı" örnek olarak verilmiş olan https://www.temd.org.tr/Assets/docs/hasta_bilgi.pdf adresinden temin edilebilir (Şekil 1). Hasta akut koma durumunda bilinci kapalı olarak bulunulursa acil yapılması gerekenler ve hastanın bilgileri kartta mevcuttur. Benzer şekilde bileklik olarak da hazırlanan tanıtım yöntemleri mevcuttur.

Kaynaklar

1. TEMD Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. *Primer Adrenal Yetmezlik*. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu, 2021, syf 97.
2. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2016 Feb; 101(2):364–89.
3. UpToDate. Lynnette K Nieman. Primary Adrenal Insufficiency, Definition, clinical sign and symptoms and treatment 2014
4. Adrenal crisis. Lisa Kirkland. <https://emedicine.medscape.com/article/116716-overview>



BÖLÜM 2

KRONİK ADRENAL SUPRESYONDA GELİŞEN ADRENAL YETMEZLİK

Melek Eda ERTÖRER¹

OLGU

28 yaşında kadın 3 gündür süren bulantı, kusma ve ishal nedeni ile acil servise başvurdu. Genel durumu orta, düşkün, şuur açık, tansiyon; 100/60, nabız; 100/dakika-ritmikti. Ağız mukozasında kuruluk, taşikardi ve karın sağ alt kadranda kesi izi dışında fizik muayenede özellik saptanmadı. Vezikoüreteryal reflüye bağlı gelişmiş kronik renal yetmezlik nedeni ile 15 yıl önce annesinden renal transplantasyon yapılmış olduğu ve olgunun nakilden beri günlük takrolimus 1mg ve prednizolon 5mg almakta olduğu öğrenildi. Hepatik ve renal fonksiyonlar normal bulundu, glomerül filtrasyon hızı 92mL/dakika idi. Serum sodyumu 135mmol/L, serum potasyumu 3.7mmol/L, beyaz küre 25.200/mm³ ve CRP:86 mg/dL idi. Günlük prednizolon dozunu henüz almamış olduğu için acil serviste serum kortizolü için kan ayrıldı. Olgu, glukokortikoid kullanımına bağlı kronik adrenal supresyon zemininde, enfeksiyonun tetiklediği adrenal yetmezlik ön tanısı ile servise yatırıldı. Başlangıç tedavisi olarak stres dozunda glukokortikoid; metil prednizolon 20mg (100mg hidrokortizon biyoeşdeğeridir) intravenöz (IV) olarak verildi. Takiben her 8 saatte bir 10mg metil prednizolon IV uygulanması ve hastanın genel durumu düzeldikçe doz azaltılarak idame doza geçilmesi hedeflendi. Eş zamanlı olarak antibiyoterapi ve serum fizyolojikle hidrasyon planlandı. Olgunun takiplerinde, tedavi öncesi alınan kan örneğinde serum kortizol düzeyi 2.6mcg/dL raporlandı ve tanı doğrulandı.

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, edaertorer@gmail.com ORCID iD: 0000-0001-7357-8709

Tanı Kriterleri

- » Kronik Glukokortikoid kullanan hastada:
- » Adrenal yetmezlik semptomları (halsizlik, iştahsızlık, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, kas-eklem ağrıları ve ortostatik hipotansiyon)
- » Kullanılan glukokortikoidin uygunsuz olarak kesilmesi veya ihtiyacı artıran durumun olması
- » Sabah erken saatte ya da stres altında bakılan serum kortizol düzeyinin 3 mcg/dL'nin altında olması veya adrenal uyarı testlerine yeterli yanıtın olmaması

Tanım

Kronik steroid kullanımına bağlı adrenal supresyon nedenli adrenal yetmezlik, en sık görülen sekonder adrenal yetmezlik tipidir. Uzun süredir kullanmakta olduğu ekzojen glukokortikoid (GK) ajanı aniden kesen olguda ya da anılan olguda araya giren ve GK gereksinimini artıran; enfeksiyon, operasyon stresi, karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaç eklenmesi, gibi bir durum ile adrenal yetmezlik tablosu gelişebilir (1-2). Nadir olarak, endojen hiperkortizolizme neden olan fonksiyonel bir adrenal tümörün cerrahi olarak çıkarılması sonrasında, karşı adrenalın baskılanmış olması nedeni ile de adrenal yetmezlik izlenebilir.

Genel Bilgiler

Ekzojen glukokortikoidlerin, klinik pratikte kısa ve uzun süreli olarak, geniş uygulama alanları bulunmaktadır. İmmünsupresif ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile pek çok otoimmün, allerjik ve neoplastik hastalıkta kullanılırlar. Glukokortikoidler; oral, parenteral, inhaler, intraartikuler, oküler ve topikal yollarla uygulanabilir; biyoeşdeğerlikleri, etkinlik süreleri ve antiinflamatuvar güçleri farklıdır (3-4).

Ekzojen GK'lerin klinik etkinlikleri; etki süreleri ve güçleri farklıdır. Kısa, orta ve uzun etkili olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Glukokortikoid kullanımına bağlı adrenal yetmezliği anlamak için, klinik pratikte sık kullanılan GK'lerin etki süreleri ve güçlerini iyi bilmek gerekir, (Tablo 1). Tablo 1'deki sınıflama ve eşdeğer doz hesabı, kortizole göre yapılmıştır.

Dünya erişkin nüfusunun %1-3'ünün kronik GK tedavisi altında olduğu tahmin edilmektedir. Kronik adrenal supresyonda gelişen adrenal yetmezliğin gerçek prevalansı hakkında net bilgi bulunmamaktadır. İlgili 74 makalenin incelendiği, 3753 katılımcısı olan bir meta-analizde, adrenal yetmezlik gelişme oranları, nazal GK uygulanması ile %4.2, eklem içine uygulamada %52.2 olarak saptanmıştır. Gluko-

kortikoidlerin, astım hastalarında %6.8, hematolojik malignitelerde %60 oranında adrenal yetmezliğe neden olduğu bulunmuştur. Riskin, doz arttıkça arttığı saptanmıştır. Yirmisekiz gün altında GK kullanımında riskin %1.4, bir yıl üzerinde kullanımda %27.4 olduğu görülmüştür (5).

Tablo 1. Klinik kullanımdaki GK ajanlar-kortizole göre biyoeşdeğer dozları ve etki süreleri

	Eşdeğer doz (mg)	Etki süresi (saat)
Kısa süreli ve Düşük etkili GK'ler		
Kortizol	20	8-12
Kortizon	25	8-12
Orta etkili GK'ler		
Prednizon	5	12-36
Prednizolon	5-7.5	12-36
Metil prednizolon	4	12-36
Triamsinolon	4	12-36
Uzun süreli ve Güçlü etkili GK'ler		
Deksametazon	0.75	36-72
Betametazon	0.6	36-72

Kullanılan GK ajanının dozu, kullanım süresi ve kişinin bireysel özelliklerine göre farklılık gösterebilmekle birlikte, kortikotrof salgılatıcı hormon (CRH) ve adreno-kortikotrof hormon (ACTH) salınımını baskılayarak hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı bozarlar. Hipofizer kortikotroflar üzerindeki CRH etkisi zayıflayınca, proopiomelanokortin (POMC), ACTH ve diğer peptitlerin sentezi bozulur. Adrenal korteks geçici olarak kortizol üretebilme yeteneğini kaybeder. Verilmekte olan ekzojen GK birden kesilirse, adrenal yetmezlik gelişir. Ekzojen GK kullanımına bağlı olarak bozulmuş HPA aksının toparlanması aylar sürebilir. Adrenal korteksin zona fasikülata tabakası ACTH kontrolünde olduğu için kortizol eksikliği izlenir. Zona glomeruloza tabakası ise, esas olarak serum anjiyotensin2 ve potasyum kontrolünde olduğu için, dolaşımdaki aldosteron ve renin düzeyleri normaldir.

Glukokortikoid ajan kullanımında yan etki şiddetini ve HPA aksı etkilenme derecesini belirleyen parametreler şunlardır: kullanılan GK preparatının etkinlik gücü ve süresi, tipi, kullanım yolu, dozu ve süresi, GK reseptörüne ve plazma proteinlerine bağlanma potansiyeli, gastrointestinal emilim hızı, beraberinde kullanılan tedavilerle etkileşimi (rifampisin, fenobarbital, fenitoin, oral kontraseptifler, kolestramin, gibi), ajanın metabolik klirensini değiştirebilecek durumlar; ileri yaş, karaciğer ve böbrek fonksiyonları (6).

Ekzojen glukokortikoid kullanımına bağlı HPA aksı baskılanması gelişebileceğinin belirteçleri:

Kullanım süresi ve kümülatif doz: Güncel literatürde, GK tedavisinde HPA aksını baskılayan minimal dozun ve sürenin ne kadar olduğuna dair kesin bir fikir birliği yoktur. Bir haftanın altındaki kullanımlarda risk belirgin azdır. Günde 40mg prednizolon ve eşdeğerini bir haftanın üzerine alanlarda, günde 5mg prednizolon veya eşdeğerini üç aydan fazla kullananlarda ya da fizyolojik dozlara yakın dozları bir aydan fazla kullananlarda, akşamları tekrarlayan dozlarda GK alanlarda adrenal baskılanma riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Genel kabul gören yaklaşım; oral yolla verilen 7.5mg/gün ve üzerinde prednizolon veya eşdeğerlerinin (30mg/gün hidrokortizon, 0.75mg/gün deksametazon gibi) üç haftanın üzerindeki kullanımlarda HPA aksını baskılayacağıdır (1,4,6). Glukokortikoit tedavi alan hastada Cushingoid fenotip gelişmesi, yüksek riski belirtir.

Uzun etkili ve güçlü GK kullanımı: Kullanılacak olan GK'in etkisi ne kadar güçlü ve etki süresi ne kadar uzunsa, HPA aksını baskılama riski o kadar yüksektir. Örneğin, hidrokortizon kısa etkili ve daha az güçlüdür, daha az HPA aks baskılanmasına neden olur. Prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon HPA aksını orta derecede baskılar. Deksametazon ise en güçlüdür ve aksı belirgin baskılar (1,7).

Kullanım yolu: Oral GK'lerin inhaler ya da topikal yolla alınan diğer ajanlara göre, HPA aksını baskılama etkisi daha fazladır. Inhaler yolla alınan GK'lerin uzun süreli kullanımda, güçlü GK reseptör aktiviteleri ve sistemik emilimlerine bağlı olarak, adrenal baskılanmaya yol açabildiği bilinmektedir (8).

Gün içi bölünmüş dozlarda GK kullanımı: Orta ya da uzun etkili GK kullanımında sabah erken saatte ve tek dozda kullanım, adrenal baskılanma riskini azaltır. Akşam verilen dozlar, sabah erken saatte gerçekleşen ACTH pikini engelleyerek adrenal baskılanma riskini artırır. Glukokortikoidlere olan doku hassasiyetinin akşamüzeri ve gece saatlerinde artmış olması, baskılanmayı kolaylaştırır.

Başvuru Şikayetleri

Kısmi veya tam HPA aks baskılanması ve eşlik eden adrenal atrofi çok geniş bir yelpazede bulgu verebilir. Halsizlik, iştahsızlık, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, kas-eklem ağrıları ve ortostatik hipotansiyon sık görülen başvuru yakınmalarıdır. Özellikle çocuklar ve çok zayıf kişiler, hipoglisemi ile gelebilir. Olgu, acil servise nadiren bayılma ve hatta şok tablosunda getirilir. Silik ya da aşikar Cushingoid fizik muayene bulguları olan olgu, acil servise non-spesifik yakınma ve klinik bulgularla başvurabilir. Tanı için glukokortikoit kullanımında oluşabilecek bu sorunun farkında olmak ve adrenal yetmezlik semptomatolojisini iyi bilmek gerekir.

Klinik Bulgular / Fizik Muayene Bulguları

Ekzojen GK tedavinin uygunsuz bir şekilde, aniden kesilmesine bağlı gelişen adrenal baskılanmada, olguda silik ya da aşikar Cushingoid fizik muayene bulgularına; genel durum bozukluğu, kusma ve ateş eşlik edebilir. Ortostatik hipotansiyon ve dehidratasyon bulguları saptanabilir. Ağır olgular, acil servise vasküler kollaps ve şok tablosu ile getirilebilir. Hafif şiddetteki olgularda, tanı süreci uzarsa, kilo kaybı ve ciltte soyulmalar görülebilir, (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik GK kullanımı olan olguda adrenal baskılanmanın geliştiğini düşündüren yakınma, bulgu ve klinik işaretler

CUSHINGOID FİZİK MUAYENE İŞARETLERİ	
ÇOK GÜÇLÜ BULGULAR	DÜŞÜNDÜREN BULGULAR
Yüzde platore	Santral obezite (Kilo alma yakınması)
Proksimal miyopati	Bufalo hörgücü, supraklaviküler dolgunluk
Kutanöz strialar (Mor renk >1 cm)	Akne-hirsutismus
Kolay morarma	Ciltte incelme
AKUT TABLOYA EŞLİK EDEBİLECEK YAKINMA-BULGU ve KLİNİK İŞARETLER (Cushingoid bulgular eşlik edebilir)	
Halsizlik	Düşkünlük
Bulantı	Kusma
İştahsızlık	Ateş
Kilo kaybı	Dehidratasyon-Böbrek fonksiyonları ve elektrolit dengesinde bozulma
Ateş	Hipotansiyon-Vasküler kollaps-Şok
Kas-eklem ağrıları	
Karın ağrısı	

Laboratuvar Bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Lökositoz, lenfopeni, bulantı-kusmaya bağlı elektrolit bozuklukları; hiponatremi, hipopotasemi gibi, hipoglisemi izlenebilir. Tanıda plazma ACTH ölçümünün yeri yoktur.

Laboratuvar da tanı, serum kortizol düzeyinin 3 mcg/dL altında olması ile desteklenir.

Ayırıcı Tanı

Acil servise kronik adrenal supresyonda gelişen adrenal yetmezlik ile başvuran olgunun, semptomları çok geniş bir yelpazede ve non-spesifik olduğu için tanıda; öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar bulguları ve ilgilenen hekimin farkındalığı önemli unsurlardır. Ekzojen glukokortikoidlerin kesilmesi sonrası, yukarıda

bahsedilen klinik bulguları sergileyen her olguda, ayırıcı tanıda adrenal baskılanma olasılığı düşünülmelidir. Non-spesifik bulguları olan olgunun; cilt renginin normal olması, hiperpotaseminin ön planda olduğu elektrolit bozukluğunun eşlik etmemesi ikincil adrenal yetmezlik ön tanısını güçlendirir. Çok ağır durumlarda tabloya dolaşım kollapsı ve ağır elektrolit bozukluklarının eşlik edebileceği unutulmamalıdır (6).

Glukokortikoid tedavi ihtiyacı kalmadığında veya belirgin yan etki geliştiğinde, adrenal yetmezlik gelişmesini engellemek için, doz azaltılarak geri çekme yaklaşımı uygulanmalıdır. Ekzojen GK tedavisinde HPA aksını baskılayan minimal dozun ve sürenin ne kadar olduğu, aksı değerlendirmek için uyarı testlerinin ne zaman yapılacağı konusunda kesin fikir birliği yoktur (1,4,6). Kullanılan ekzojen GK'in dozu planlı bir şekilde, kademeli olarak fizyolojik sınırlara; metil prednizolon 4mg/gün gibi, indirilmelidir. Klinik takiple, GK kesilmesi için uygun olduğu düşünülen olgularda, doz daha azaltılarak kesilebilir. Başka bir yaklaşım da, fizyolojik dozlara inildiğinde, kullanılan GK ajanının daha kısa etkili formuna geçmektir, hidrokortizon 20mg/gün gibi. Klinik uygunluk halinde, haftada bir 2.5mg olmak üzere, hidrokortizon 10 mg/gün'e kadar azaltılabilir, (Tablo 3). Kısa etkili ajanın replasman dozuna inildikten sonra HPA aksı değerlendirilebilir. Replasman dozunu en az 24 saat kesilip sabah 9.00'da kortizol düzeyine bakılır (8). Ölçülen serum kortizol düzeyi 3mcg/dL altındaysa HPA aksı baskılıdır. Bu durumda GK kesilmemelidir. Eğer sabah kortizol düzeyi 18-20 mcg/dL üzerindeyse, aks sağlam olarak kabul edilir ve GK güvenle kesilebilir. Bulunan kortizol değeri 3-18 mcg/dL arasında ise, doğrulama amacı ile uyarı testleri yapılmalıdır. Bu amaçla, kısa kosintropin (sinakten) testi veya İnsülin Tolerans Testi (ITT-altın standarttır) yapılabilir. Literatürde yeri olan, ancak nadiren uygulanan; CRH uyarı testi ve uzamış ACTH uyarı testi (250mcg kosintropinin İV yolla sekiz saat üzerinde verilmesi) adrenal rezervin değerlendirilmesinde kullanılabilir diğer testlerdir. Uygulama kolaylığı nedeni ile sıklıkla kısa sinakten testi tercih edilmektedir. Bu testte, replasman dozunda prednizolon (<5-7.5 mg/gün) veya eşdeğeri GK alan hastada, son GK dozundan 24 saat sonra intramüsküler veya intravenöz yolla 250 mikrogram sentetik ACTH uygulanır, 30. ve 60. dakikalarda serum kortizol ölçümü yapılır. Uyarı sonrası saptanan kortizol değeri 18-20 mikrogram ve üzerindeyse, adrenal rezerv yeterlidir, GK kesilebilir. Bahsedilen 250mcg sentetik ACTH'nın fizyolojik dozların üzerinde olduğu, kronik olarak adrenal supresyonda olan olgunun tanısında yararlı olduğu, ama kısa süreli GK kullanımı ile adrenal baskılama yaşamış olgunun atlanmasına neden olabileceğine dair kaygılar bulunmaktadır. Bu nedenle, kısa süreli GK kullanımı olmasına rağmen, adrenal supresyon şüphesi olanlarda, düşük doz ACTH; 1mcg ile, baskılama yapılması önerilmektedir (9), (Tablo 4).

Ölçülen serum kortizol düzeylerini yorumlarken, kortizol bağlayıcı globülini (CBG) etkileyen durumlar akılda tutulmalıdır, artıranlar; östrojen, gebelik, mitotan

kullanımı gibi, azaltanlar; nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer hastalıkları gibi. Sistemik östrojenler, testten 4 hafta önce kesilmelidir, CBG'ni etkilemediği için mümkünse yama östrojen preparatları kullanılmalıdır.

Tablo 3. Uzun süre kullanmış hastada farklı GK kesilme algoritmaları

Prednizolon veya eşdeğeri her 3-4 günde 1 kez 2.5 mg azaltılabilir
Fizyolojik düzeye (prednizolon 5-7.5mg/gün) inene kadar hastanın genel durumu gözetilerek yavaşça doz azaltılabilir ; 2-3 haftada bir kez 1mg prednizolon veya eşdeğeri azaltmak gibi
Fizyolojik dozda replasman alan (prednizolon 7.5mg/gün) olgunun tedavisi hidrokortizon 20mg/güne geçirilip haftada 2.5mg doz azaltarak 10mg/güne kadar düşülebilir
TAKİBEN
Replasman dozunda birkaç ay beklenip doğrulama testi yapılabilir Kısa Sinakten Testi YA DA İnsülin Tolerans Testi
YETERLİ KORTİZOL YANITI ALINIRSA-----GK KESİLİR YETERLİ KORTİZOL YANITI ALINAMAZSA-----GK'YA DEVAM EDİLİR

Tablo 4. Kronik adrenal supresyonda gelişen adrenal yetmezlik tanısında kullanılan sinakten testi ve algoritması

Test adı ve kullanılan ajan miktarı	Yeterlilik için hedef kortizol düzeyi (mcg/dL)
Kısa Sinakten Testi (250mcg kosintropin İV ya da İM—30-60.dakikalarda örnekleme)	>18-20mcg/dL
Düşük doz Sinakten Testi (1 mcg kosintropin İV-10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45. dakikalarda örnekleme)	>18 mcg/dL

Tedavi

Günde 40mg prednizolon ve eşdeğerini bir haftanın üzerine alanlarda, akşamları tekrarlayan dozlarda GK alanlarda, üç hafta ve üzerinde GK kullanmışlarda, Cushingoid fenotip gelişmiş kişilerde adrenal baskılanma olasılığı yüksek olduğu için GK'lerin yavaşça azaltılarak kesilmesi önerilir. Klinik pratikte hangi dozda olursa olsun, iki hafta ve altında GK kullanımının birden bire kesilebileceği genel kabul gören bir yaklaşımdır. Ne var ki, bir derlemede, günde 5mg prednizolon gibi düşük doz bir GK'in dört haftadan daha kısa süreli kullanımında bile adrenal yetmezlik gelişebildiği tanımlanmıştır (5).

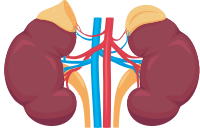
Adrenal yetmezlik, yaşamı tehdit edici bir endokrinolojik acil durum olarak kliniğe gelebilir. Şüphelenildiğinde, tanısasal amaçlı kan örneği ayrıldıktan sonra, ivedilikle hidrokortizon ve sıvı replasman tedavisi başlanmalıdır. Tanıyı kesinleştirmek için tetkik sonuçlarını bekleyerek zaman kaybedilmemelidir.

İzlem

Özellikle uzun dönem GK kullanan tüm hastalar, kronik ACTH eksikliğine bağlı adrenal yetmezlik riski altındadır. Hastalar; kullandıkları ajanı kendi başlarına aniden kesmemeleri, araya giren stres durumlarında; enfeksiyon, operasyon gibi, ek GK ihtiyaçları olabileceği, oral alamadıkları durumlarda intavenöz GK gereksinimi doğabileceği konularında eğitilmelidir. Cerrahi müdahale, kırık, ağır sistemik enfeksiyon, ağır yanık gibi durumlarda 100-150mg hidrokortizon ya da eşdeğerine ihtiyaç duyacaklarını bildiren bileklik, tanıma kartı gibi uyarıcı bir materyali üzerlerinde taşımalarıdır (1,4,6).

Kaynaklar

1. Newell-Price JDC, Auchus RJ. The Adrenal Cortex. Williams Textbook of Endocrinology (14th ed), 2020; 480-541.
2. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.*2005;34:371-384.
3. Meikle AW, Tyler FH. Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med.* 1977;63(2):200-207.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu, 2020, Bölüm 11, sayfa 105-109.
5. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2171-80.
6. Krystallenia I. Alexandraki KI, Kaltsas G, Chrousos GP. www.endotext.org/adrenal-suppression.
7. Neidert S, Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M. Dexamethasone suppression test predicts later development of an impaired adrenal function after a 14-day course of prednisone in healthy volunteers. *Eur J Endocrinol.* 2010 May;162(5):943-9.
8. Argese N, Chapman M, Boot C, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):633-642.
9. Magnotti M, Shimshi M. Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best--the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract.* 2008 Mar;14(2):233-8.



BÖLÜM 3

FEOKROMOSİTOMA /PARAGANGLİOMAYA BAĞLI HİPERTANSİF KRİZ

Alev SELEK¹

OLGU

28 yaşında erkek hasta, acil servise çarpıntı, nefes darlığı ve öksürük yakınmaları ile başvuruyor. Hastanın şikâyetlerinin ani geliştiği ve herhangi bir enfeksiyon belirtisinin olmadığı öğreniliyor. Son dönemde ara ara kan basıncının (KB) yüksekliğini belirten hasta, bir hafta önce hipertansiyon (HT) tanısı almış ve metoprolol 50mg/gün tedavisi başlanmış. İlacı almasına rağmen tansiyonunu düşmemiş ve bu sabah giderek kötüleşen nefes darlığı başlamış. Fizik muaynesinde hasta endişeli ve ortopneik, kan basıncı 220/120 mmHg, Nabız 136/dk, solunum sayısı 28/dk ve ateşi yok. Oksijen saturasyonu %92, her iki akciğerde yaygın ralleri mevcuttu, periferik ödemi yoktu. Cildi soluk ve nemliydi, siyanozu yoktu. Boyunda ve ön kolda ciltten kabarık yaklaşık 5mm çapında leylak rengi birkaç adet nodüler lezyon ve gövdede yaygın sütlü kahve lekeleri görüldü. Özgeçmişinde HT dışında özellik olmayan hastanın birinci derece yakınlarında HT tanısı yoktu.

Hasta monitörize edilip nazal 5lt/dk oksijen tedavisi başlandı. Hipertansif kriz ve pulmoner ödem olarak değerlendirilen hastaya, Furosemid 40 mg İV puşe ve sodyum nitroprussid 1 mcg/kg/dk IV infüzyon tedavisi başlandı, 5-10 dakikalık aralarla KB takibi yapıldı. Hastanın takipte tedavi dozu kademeli olarak 2 mcg/kg/dk olarak artırıldı ve KB 160/90 mmHg olarak stabilenince infüzyon 24 saate uzatıldı. Takipte taşikardisi düzeldi ve ek antiaritmik ihtiyacı olmadı.

Laboratuvar değerlendirmede arteriyel kan gazında hipoksisi dışında patoloji olmayan hasta anemik değildi ve karaciğer, böbrek fonksiyonları normaldi. Hafif nötrofil lökositozu ve crp yüksekliği mevcuttu (24mg/L). Kardiyak enzimleri ve

¹ Doç. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, alevselek@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0646-8697

B-tipi natriüretik peptid normaldi. Akciğer grafisinde bilateral periferik yerleşimli ödem bulguları görüldü. EKG'de sinüs taşikardisi mevcuttu, kardiyoloji konsültasyonu sırasında yapılan ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kapak fonksiyonları normaldi.

Hastanın yaşı, paroksizmal atakları, fizik muayenedeki nörofibrom ve sütlü kahve lekeleri ve beta blokör tedavi ile hipertansif krize girmesi; nörofibromatozis ve katekolamin salgılayan bir tümörü düşündürdü. Vitalleri stabil seyreden hastanın sodyum nitroprussid infüzyonu 24 saat sonra kesildi. Oral olarak doksazosin 2x 4mg ve gereğinde kullanmak üzere diltiazem tedavisi başlanıp endokrinoloji bölümüne sevk edildi. Batın tomografisinde, sol adrenalde uzun çapı 5 cm olan, düzgün sınırlı, kistik ve nekrotik alanlar içeren 40 Hounsfield ünitesi dansitesinde kitle saptandı. 24 saatlik idrarda metanefrin düzeyi 7800 mcg/gün olan hastaya, feokromasitoma tanısı ile laporoskopik sol adenalektomi yapıldı. Antihipertansif ihtiyacı kalmayan hasta nörofibromatozis açısından takibe alındı.

Hipertansif Acil Durum Tanı Kriterleri

Artmış kan basıncına (sistolik ≥ 180 mm/Hg ve/veya diastolik ≥ 120 mm/Hg) eşlik eden

Akut hedef organ hasarı (retina, beyin, kalp, büyük damarlar ve böbrek)

Tanım

Hipertansif acil durum, önceden hipertansiyon tanısı olan veya olmayan bir hastada ani KB yüksekliğinin akut hedef organ hasarlarına neden olması olarak tanımlanır. Tipik olarak KB çok yüksektir ancak bazal KB düşük olan hastalarda daha düşük değerlerde de hipertansif acil durum gelişebilir (1,2).

Genel Bilgiler

Hipertansif acil duruma yol açabilecek nedenlerden biri sempatik hiperreaktiviteye yol açan adrenerjik krizdir (1). Adrenerjik kriz düşünülen hastalarda katekolamin artışına neden olabilecek tümörler ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Feokromasitoma/paraganglioma kromaffin hücre kaynaklı, katekolamin salgılayan tümörlerdir. Adrenal medullada ise feokromasitoma, sempatik ya da daha nadir parasempatik ganglionlardan kaynaklı ise paraganglioma olarak adlandırılırlar, bu tümörler patolojik olarak değil anatomik ayrılırlar (2-4). Feokromasitoma ve Paraganglioma, hipertansif hastaların %0.1-0.6'sının altında yatan nedenidir. Sporadik olgular en sık 4.ve 5. dekatlarda görülürken familial

olgular daha genç karşımıza çıkabilir (3). Hipertansiyon (HT) Feokromositoma/Paraganglioma olgularının %85'inde görülür, %15 olgu normotansif hatta hipotansif olabilir. HT, hastaların yarısında, özellikle famiyal vakalarda sürekli, fakat paroksizmal ataklar da görülebilir. Klasik triad KB yüksekliği ile birlikte, terleme, çarpıntı ve baş ağrısı görülmesidir. Hastalar dirençli HT, malign HT hatta hipertansif kriz ile de prezente olabilir (4).

Başvuru Şikâyetleri

Feokromositoma ve Paraganglioma tanılı bir hasta hipertansif kriz tablosu ile acil servise başvurabileceği gibi, hastalığın ilk tanısı da bu prezentasyonla konulabilir. Acile akut hipertansiyon ve beraberinde akut organ hasarı ile başvuran bir hastada, hipertansif kriz düşünülmesi ve tedavi derhal başlanmalı, fakat eş zamanlı altta yatan ve presipite eden faktörler de değerlendirilmelidir. Özellikle hipertansiyonun seyri, eşlik eden semptomlar ve ilaç kullanımı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Genç, paroksizmal KB yüksekliği olan, eşlik eden çarpıntı, terleme ve titreme gibi adrenerjik semptomların olduğu hastalarda adrenerjik kriz akla gelmeli ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır (3,4).

Tablo 1. Hipertansif kriz ile başvuran hastada, Feokromositoma/paraganglioma semptomları için ipuçları

Hipertansiyonun seyri	Bilinen HT tanısı olmayan hasta, ilk klinik prezentasyon Bilinen HT tanılı hastada; paroksizmal ataklar, akselere malign HT, hipertansif acil.
Eşlik eden semptomlar	Baş ağrısı, çarpıntı ve terleme (klasik triad) Panik atak, ölüm korkusu, halsizlik Yüzde solukluk, daha nadir kızarıklık Karın ağrısı Titreme Nefes darlığı
Hipertansif atağı tetikleyebilecek ilaç kullanımı	Histamin, morfin, saralasin, apresolin, Droperidol, amfetamin, glukagon, Metoklopramid, iyonik kontrastlar Guanetidin, tiramin, kokain, opiatlar Trisiklik antidepresanlar MAO inhibitörleri, Dekonjestanlar, β -blokerler
Hipertansif atağı tetikleyebilecek durumlar	Anestezi indüksiyonu, cerrahi, girişimsel işlemler Emosyonel stres, anksiyete Doğum Pozisyon; eğilmek, egzersiz, yük kaldırma Defekasyon, işeme Batın palpasyonu, travma Diyet (tiraminden zengin gıdalar) Peynir, şarap, bira, et

Klinik Bulgular

Feokromositoma/paraganglioma tanılı hastalarda hipertansif atak sırasında en sık kardiyolojik bulgular özellikle de taşikardi eşlik eder. Hipertansif kriz tanısı için, KB ölçümün 180/120 mmHg üzerinde olması beklenir. Ama daha düşük KB seviyelerinde de organ hasarı görülebilir (Tablo 2). Akut organ hasarı bulguları dışında feokromositoma/paraganglioma varlığında ortostatik hipotansiyon, atriyel/ventiküler aritmiler, takatsubo benzeri kardiyomyopati ve geçici kalp duvarı hareket bozuklukları görülebilir (5).

Tablo 2. Hipertansif krizde görülebilecek hedef organ hasarları

Nörolojik Hasar	Konvülsiyon İntrakranial basınç artışı Ajitasyon, stuppor, koma, hipertansif ensefalopati Geçici iskemik atak, inme Serebral kanama
Kardiyak hasar	Akut pulmoner ödem, Akut konjestif kalp yetmezliği, Akut koroner sendrom
Vasküler hasar	Aort diseksiyonu, Mikroanjiopatik hemorajik anemi
Renal hasar	Akut böbrek yetmezliği
Retinal hasar	Papilödem, Kanama, Retinal ödem

Feokromositoma/paraganglioma olgularının yaklaşık %20–30'unu ailesel formlar oluşturur dolayısıyla ayrıntılı aile sorgulaması önemlidir. Ailevi geçiş gösteren feokromositoma/paraganglioma ile ilişkili olarak multiple endokrin neoplazi (MEN) 2, Von Hippel-Lindau Hastalığı (VHLH) ve Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) sendromları tipik bulguları ile tanı için ipuçları verebilir.

MEN2 sendromunda; feokromositoma hemen daima adrenal bezdedir, hastaların yarısına yakınında bilateraldir. Baskın olarak epinefrin salgıladıkları için paroksizmal klinik daha sık görülür (3,6). Medüller tiroid kanseri varlığı, fizik muayenede mukozal/intestinal nörinomlar, iskelet deformiteleri ve eklem laksitesisi görülmesi tanı için yardımcıdır (2,3).

VHL hastalığında; feokromositomalar genellikle benign, adrenal yerleşimli ve bilateraldir, çoğu norepinefrin salgılar, klinikte sürekli HT daha sıktır (3,6). Retinal anjiomlar, hemanjioblastom, renal kistler ve epididimal kistadenom eşlik edebilir (2).

En özellikli klinik bulgular NF-1 sendromunda görülür, fakat feokromositoma için penetransı %1 civarındadır. Kitle hemen her zaman adrenal yerleşimlidir, benidir ve baskın olarak norepinefrin salgılar (2,3). Cafeau-lait lekeleri, inguinal/ak-

siller çillenme, sfenoid kemiğin displazisi nedenli yüzde asimetri, skolyoz, cutenöz ya da pleksiform nörofibroma, iriste lish nodülü ve optik gliom varlığı tanı için oldukça spesifiktir.

Laboratuvar Bulguları

Acil serviste hipertansif kriz ile başvuran hastalarda, hem organ hasarının hem de nedene yönelik bulguların tespiti için tedavi ile eş zamanlı laboratuvar incelemelerin yapılması gereklidir. Akut böbrek, karaciğer ve kalp hasarının değerlendirilmesi ve nedene yönelik acil serviste yapılması gerekli olan testler tablo 3 de belirtilmiştir.

Tablo 3. Hipertansif krizde acil serviste yapılacak laboratuvar analizleri

Kardiyolojik hasar	Kardiyak biyobelirteçler (akut koroner sendromdan şüpheleniliyorsa) Plazma BNP veya NT-proBNP Arteriyel kan gazı
Renal hasar	Tam idrar tetkiki, Arteriyel kan gazı, Üre, kreatinin, elektrolitler
Karaciğer hasarı	AST, ALT, GGT, ALP, billirubinler, INR,
Diğer	Enflamasyon belirteçleri, kan glukozu, hemogram

Feokromositoma/paragangliomanın biyokimyasal tanısı için katekolamin düzeylerinin ölçümünü gerektirir. Acil serviste katekolaminlerin ölçümü olası değildir fakat bazı laboratuvar bulguları tanısız olmasa da destekleyici olabilir. Feokromositoma, sekonder diyabet nedenlerinden biridir, hastalarda glukoz düzeylerinde artış görülebilir. Polisitemi ve hiperkalsemi diğer nadir yardımcı laboratuvar bulguları olabilir (3,4). Biyokimyasal tanıda, idrar veya plazmada fraksiyone metanefrinlerin ölçümü ile %95'in üzerinde sensitivite ve %85-89 spesifite ile tanı konulabilmektedir. Ölçümlerin uygun koşullarda, özellikle atak sırasında veya sonrasında yapılması değerini artırır. Örnek toplama yanlışlığı dışında, levodopa, labetolol, trisiklik antidepressanlar, sempatomimetikler gibi ilaçlar ile ağır egzersiz, akut miyokard enfarktüsü, hipoglisemi gibi stres durumları yanlış sonuçlara neden olabilir. İdrar veya plazma fraksiyone metanefrinlerin 2-3 kat yüksekliği tanı için çok anlamlıdır (2-4,7). Ataklar arasındaki dönemde, fraksiyone metanefrin düzeyleri normal saptanabilir. Klinik şüphesi yüksek hastalarda tanıyı dışlamak için, en az iki farklı zamanda katekolamin düzeylerinin normal saptanması gereklidir.

Radyolojik Değerlendirme

Biyokimyasal tanı sonrası tümörün lokalizasyonu için anatomik görüntüleme şarttır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)

benzer tanısal hassasiyettedir, acil serviste BT çekim süresinin kısalığı nedeniyle tercih edilebilir. Vakaların %85'inden feokromositoma sorumludur. Bunun yanında paraganglioma olgularının da %75'inin intraabdominal yerleşik olduğu düşünüldüğünde, batin görüntüleme ile vakaların %95'i lokalize edilebilir (2,7). İlk bakılması gereken bölgeler; adrenal bez, para artık bölge ve renal hilumdur. Bu bölgeler negatifse toraks ve boyun görüntülenmelidir.

BT'de prekontrast görüntülerde adrenal kitlede dansite 10 Hounsfield (genellikle >25) üstündedir. Kontraslı BT'de tümör çoğunlukla vaskülerdir ve post kontrast 10. dakikada yıkanma %50'nin altındadır. Kitle genelde düzgün sınırlı ve heterojen görünümündedir, kistik ve nekrotik alanlar içerebilir. MRG'de T2-ağırlıklı görüntülerde karaciğere göre belirgin hiperintens görüntü verir (2,7). Hereditör vakalarda bilateral olabilir, feokromositoma ve paraganglioma birlikte görülebilir. Tümör lokalize edilemediğinde, hereditör veya metastatik hastalık düşünülüyorsa fonksiyonel görüntüleme gereklidir (7).

Ayırıcı Tanı

Acil servise hipertansif kriz tablosu ile başvuran, adrenerjik hiperaktivasyon bulguları saptanan hastalarda katekolamin artışına neden olabilecek tüm durumlar değerlendirilip ayırıcı tanı yapılmalıdır.

- » Kısa etkili antihipertansif ajanların (özellikle klonidin, propranolol veya diğer beta blokerler) geri çekilmesi ciddi hipertansiyon ile ilişkili olabilir ve feokromositoma belirtilerini ve bulgularını taklit edebilir.
- » Sempatomimetik ajanların (amfetamin benzeri bileşikler, kokain, tiraminden zengin gıdalar vb.) alınması, ciddi hipertansiyon ve son organ hasarına ilerleyebilir.
- » Feokromositoma, ciddi hipertansiyon ve akut hedef organ hasarı oluşturabilir.
- » Şiddetli otonom disfonksiyon (örn., Guillain-Barré ve çoklu sistem atrofi sendromları veya akut omurilik yaralanması) bazen hipertansif acil durumla ilişkilidir.

Hastanın ilaç ve madde kullanım anamnezi önemle değerlendirilmelidir. Adrenerjik semptomları ön planda olan hipertansif kriz hastalarında ilaç/madde kullanımını daha sık karşımıza çıkmaktadır (8).

Tedavi

Hipertansif kriz tablosu ile acile gelen hastada öncelikle hastanın yaşamsal bulguları değerlendirilip stabilize edilmelidir. Bir yandan organ hasarı değerlendirilirken bir yandan da tedavi hedefini ve seçilecek ajanları belirlemek

için ayırıcı tanı yapılmalıdır. Pek çok hipertansif acilde ilk bir saatte kan basıncında %10-20'lik bir düşüş planlanması takiben 24 saat içinde %5-15'lik ek bir düşüş planlanması uygundur (1,8).

Adrenerjik kriz olarak değerlendirilen hastalarda, KB kontrolü için, sempatik aktiviteyi azaltacak ve vazodilatasyon sağlayacak ajanlar tercih edilir. Beta bloker çekilmesine bağlı olgularda tedavide ilk tercih beta bloker tedavinin yeniden başlanmasıdır bunun dışındaki olgularda kesinlikle alfa blokaj yapmadan beta bloker verilmemelidir. intravenöz fentolamin ve nitroprussid ilk tedavi seçenekleridir (1,2,8).

Bilinen feokromositoma/paraganglioma tanısı olan ya da klinik olarak şüphelenilen hastalarda ilk tedavi ajanı intravenöz (iv) fentolamin tedavisidir. Ülkemizde bulunması güç olan bu ilacın bulunamadığı durumlarda iv Na-nitroprussid oldukça etkili bir alternatiftir.

Fentolamin (Regitine amp. 10 mg/mL) kısa etkili non-selektif hem α_1 hem de α_2 -adrenoreseptör blokerdir. Test dozu (1 mg) yapıldıktan sonra, 2.5-5 mg İV bolus yapılır. Hızlı ve kısa etkili olduğu için hipertansiyon kontrol altına alınana kadar, anılan doz 5 dakikada bir tekrarlanabilir. Bolus enjeksiyonundan sonra maksimal yanıt 2-3 dk. içinde olur bu nedenle yakın takip edilmemelidir. Sürekli infüzyon şeklinde de uygulanabilir (100 mg fentolamin, 500 ml %5 dekstroz içinde) ve kan basıncına göre doz titrasyonu yapılır.

Na-nitroprussid nitrik oksit sağlayıcısı olarak arter ve venlerde vazodilatasyona neden olarak KB'nı düşürür. 100 mg Na-nitroprussid 500 ml %5 dekstroz içinde, 0.5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ olacak şekilde hazırlanıp iv infüzyonla verilebilir. Tiyosiyanat toksisitesi riski nedeniyle infüzyon süresi uzayacak ise, doz 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'dan fazla olmamalıdır. Kısa aralıklarla KB ölçümü yapılmalı ve hedef KB değerine ulaşıldığında doz stabillenmelidir. Hedefe ulaşılan hastalarda 12-24 saatte infüzyon kesilmelidir, hipotansiyona izin verilmemelidir.

Nitrogliserin iv verilebilecek bir diğer nitrovazodilatatördür. Arteriollerden çok venüllerde dilatasyon yaptığı için hipertansif krizlerde kullanılan diğer ajanlardan daha az etkindir. Etkisi 2-5 dk içinde başlar, iv olarak 5 mcg/dk dozunda başlanır, 100 mcg/güne kadar çıkılabilir.

Nicardipin İV infüzyon olarak kullanılacak bir diğer ajandır, kalsiyum kanal blokeridir. İnfüzyon hızı 5 mg/saat olarak başlanır ve 15 dakikada bir doz 2.5 mg/saat artırılır. Maksimum doz 15 mg/saati geçmemelidir.

Hipertansiyonun kontrolü dışında gelişebilecek aritmiler de tedavi edilmelidir. Parenteral ajanlardan esmolol ve labetolol, yeterli alfa bloker tedaviden sonra eklenebilir. Esmolol, kardiyoselektif bir beta blokerdir. Etkisi 2-10 dakika içinde başlayıp hızlı sonlanlanır, yakın takip gerektirir. Yükleme dozu olarak 250-500 mcg/kg

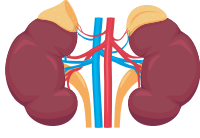
verilip daha sonra saatlik infüzyon 25-300 mcg/kg/dk olarak verilebilir. Bir diğer antiaritmik ajan lidokaindir, 50-100 mg iv infüzyon olarak kullanılabilir. Hipertansif acil durum düzeldikten sonra, oral alfa bloker tedavi fenoksibenzamin ya da dok-sazosin ile tedaviye devam edilmelidir.

İzlem

Hastalar acil durum düzeldikten sonra feokromositoma/paraganglioma biyokimyasal tanısı ve lokalizasyon açısından endokrinolog tarafından değerlendirilmeli, gerekli tetkik ve tedaviler için mutlaka yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al.. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):982-1004.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2022, Hipertansif Aciller
3. William F. Young, Jr., David A. Calhoun, Jacques W.M. Lenders, Michael Stowasser, Stephen C. Textor, Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, 38(2):103–122, 2017
4. Tanabe A, Naruse M. Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Hypertens Res*. 2020 Nov;43(11):1141-1151.
5. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract*. 2008 Dec;14(9):1137-49.
6. Pacak K. New Biology of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Pract*. 2022 Dec;28(12):1253-1269.
7. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915-42.
8. Kaplan NM, Victor RG. Chapter 8: Hypertensive Crises. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 11th Ed, Wolters Kluwer, 2010. p.263.



BÖLÜM 4

HİPOKALEMİK KONTROLSÜZ HİPERTANSİYON

Murat YILMAZ¹

OLGU

71 Yaşında Erkek Yaklaşık 1 ay önce baş ağrısı nedeniyle ölçülen kan basıncı 160/100 mmHg ile 190/115 mmHg izlenmiş. Zaman zaman kalbinin hızlı çarptığı da oluyormuş. Bu yakınmalarla kardiyoloji polikliniğinde yapılan incelemelerde potasyum düzeyinin 3.4 mEq/L olması nedeniyle hastaya irbesartan 300 mg ve amlodipin 10 mg başlanarak endokrinoloji polikliniğine başvurması önerilmiş. Endokrinoloji polikliniğinde değerlendirilen hastanın potasyum düzeyi 3.4-3.7 mEq/L arasında ,öbrek fonksiyonları normal,Plazma aldosteron düzeyi 30.2 ng/d, plazma renin aktivitesi <0.15 ng/mL/s olarak saptandı. Dinamik kontrastlı üst abdomen BT'de sol adrenal bezde hiperplazi izlendi. 1 mg dexametazon supresyon testinde serum kortizol düzeyi<1mg/dL , plazma serbest metanefrinleri normal saptandı. Hipokalemi, plazma aldosteron düzeyinin 30 ng/dL'nin üzerinde olması ve plazma renin aktivitesinin baskılı olması ve üst abdomen BT de sol adrenal bezde hiperplazi saptanması nedeniyle primer hiperaldosteronizm (PHA) düşünüldü. Hastanın yaşı ve adrenal BT'de sol adrenal bezde hiperplazi saptanması nedeniyle de birincil olarak medikal tedavi planlandı. Hastaya spironolakton 25 mg/ gün dozunda başlandı. Hastanın kan basıncı ve potasyum düzeyi izlenerek spironolakton dozu 75 mg'a yükseltildi. irbesartan kesildi, sonra da amlodipin 5 mg dozuna inildi. Hastada tedavinin 2.yılıının sonunda jinekomasti gelişmesi nedeniyle spironolakton kesilerek eplerenon 25 mg/gün tedavisi başlandı, kan basıncı düzeyine eplerenon 50 mg dozuna çıkıldı. Eplerenon tedavisine başlandıktan sonra jinekomasti geriledi. Olguda 3-6 ayda bir plazma

¹ Prof. Dr., Yılmaz Klinik Tekirdağ, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, murartt@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0098-8971

renin aldosteron (PRA) düzeyi izlendi. PRA düzeyi genel olarak 0.8-1.2 ng/mL/s aralığında seyretti. Hasta halen 50 mg/g eplerenon ve 5 mg amlodipin tedavisiyle normotansif ve normokalemik olarak izlenmektedir.

Primer Hiperaldosteronizm

Tanı Kriterleri

- » Dirençli yada 40 yaş öncesinde ortaya çıkan hipertansiyon
- » Hipokalemi
- » Plazma renin aktivitesinin <1 ng/mL/s
- » Plazma aldosteron düzeyinin yüksek olması

Tanım

Primer hiperaldosteronizm (PHA) adrenal bezden otonom olarak aldosteron salgısının artması ve renin salgısının baskılanması sonucu hipertansiyon ile giden bir hastalıktır.

Genel Bilgiler

İlk defa 1954 yılında Conn tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlamada hipertansiyon, hipokalemi ve aldosteron salgılayan adrenal adenom Conn sendromunun pathognomonik özellikleri olarak tanımlanmıştır. Ancak yıllar içinde bu klasik tanımlama dışında belirti ve bulgular gösterilmiştir. Hipokaleminin her olguda görülmediği ,Adrenal adenomla beraber tek taraflı ya da iki taraflı adrenal hiperplazinin de PHA' e neden olabileceği gösterilmiştir. PHA sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenidir. Primer hiperaldosteronizm sıklığı hipertansif hastalar göz önüne alındığında %5-10 arasındayken, dirençli hipertansif olgularda bu oran %30' kadar çıkabilmektedir.(1)

PHA neden olan durumlar 4 başlıkta toplanabilir: Aldosteron üreten adenom: % 30,İdiopatik bilateral adrenal hiperplazi: % 60,Adrenokortikal karsinoma, Familial hiperaldosteronizm

Semptom ve Bulgular

PHA'lı bir olguda klinik tablo hipertansiyon ve hipokaleminin bir yansıması olarak ortaya çıkar. Genellikle genç yaşta ortaya çıkan kontrol altında olmayan bir hipertansiyon öyküsü vardır. Hipokalemi PHA'li her olguda görülmeyebilir. PHA'li

olguların %9- 37'sinde hipokalemi rapor edilmiştir. Bununla beraber başka bir çalışmada da serum K düzeyi <2.5 mEq/L'den düşük olan hipertansif olguların %76.7 sinde PHA saptanmıştır. Hipokalemiye ikincil olarak ortaya çıkan poliüri ve polidipsiyle giden nefrojenik diyabetes insipidus görülebilir.

PHA'lı olgular esansiyel hipertansif olgularla karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir. PHA' de kardiyovasküler hastalık riskinin artmasının nedeni doğrudan aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Aldosteron yüksekliği sadece hipertansiyona neden olmaz aynı zamanda aldosteronun kan damarları üzerine olumsuz etkilere de sahiptir. Aldosteron fazlalığı intima-media kalınlığının artmasına, myokardial hipertrofiye, fibrozisle beraber endotelial hasara neden olmaktadır. Aldosteronun damarlar üzerine bu olumsuz etkileri nedeniyle PHA'li olgularda esansiyel hipertansiyonla karşılaştırıldığında aynı kan basıncı değerlerinde olsa bile daha yüksek oranda kardiyovasküler hastalık sıklığı görülmektedir. PHA'li olgularda özellikle atrial fibrilasyon (AF) olmak üzere kalıcı aritmi sıklığı da artmaktadır Bu durum kan basıncı kontrol altında olan olgularda da benzerdir. Milies ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PHA'lı olgularda esansiyel hipertansiyonlu olgularla karşılaştırıldığında inme sıklığı yaklaşık 4 kat (%12.9-%3.4), MI sıklığı yaklaşık 7 kat (%4-%0.6) ve atrial fibrilasyon sıklığı ise yaklaşık 12 kat (%7.3-%0.6) yüksek saptanmıştır. (1,2,3)

Uyku apne sendromu, obezite, kronik böbrek hastalığı ve diyabetes mellitus görülme sıklığı da artmış olarak bulunmuştur. Üç yıllık izlem sonunda esansiyel hipertansiyonlu olgularla karşılaştırıldığında PHA'li olgularda toplam mortalite oranı yaklaşık 1.97 kat artmış olarak bulunmuştur. (1,2,3)

PHA'a özgün bir fizik bakı bulgusu yoktur, Bununla beraber dirençli hipertansiyona bağlı olarak S4 çift sesi duyulabilir. Tedavide geç kalınan olgularda fizik bakıda kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Göz dibi muayenesinde hipertansif retinopati bulguları olabilir. Hipokalemiye bağlı olarak kas güçsüzlüğü ve paralizi saptanabilir.

Hangi olgularda primer hiperaldosteronizm araştırılmalıdır?

1. 40 yaş altında hipertansiyon saptanan olgular
2. Herhangi bir yaşta ciddi hipertansiyonu olan olgular
3. 3 ve daha çok sayıda antihipertansif ilaç kullanmasına karşın kontrol altında olmayan hipertansif olgular
4. Hipokalemi saptanan hipertansif olgular
5. Hipertansif OSAS'lı olgular
6. Adrenal insedenteloma saptanan hipertansif olgular
7. Primer hiperaldosteronizm saptanan olguların tüm hipertansif birinci derece akrabaları
8. Aile öyküsünde 40 yaşından önce serebrovasküler olay ya da erken yaşta saptanan hipertansiyon olan hipertansif olgular (3)

Ayırıcı Tanı

1. Minerle kortikoid artışıyla giden hipertansiyon ve hipokalemi

a-Apparent Mineralocorticoid Excess (AME) sendromu kortizolü kortizona dönüştüren 11 β HSD2 enzimindeki defekt nedeniyle kortizolün minerle kortikoid olarak etki etmesi sonucu oluşan bir durumdur. Kortizol ve aldosteron böbrekteki minerle kortikoid bağlayan reseptöre aynı affiniteyle bağlanır. Kortizol konsantrasyonu aldosteron konsantrasyonunun yaklaşık 100 katıdır, bununla beraber 11 β HSD2 enzimi sayesinde kortizol kortizona dönüşerek bu etkiyi gösteremez. AME sendromunun genetik formunda 11 β HSD2 enziminin böbrek formunda bir mutasyon vardır. Minerle kortikoid reseptörlerde belirgin artan bir kortizol etkinliği sonucu hipertansiyon ve hipokalemi görülür.

b-Kazanılmış AME sendromu 11- β HSD enzimini inhibe eden glisrrhethinik asit içeren likoris kullanımı sonrası görülür. Klinik olarak bütün bu hipertansiyon ve hipokalemi ile seyreden durumlarda hem PRA hem de PA düzeyi düşük olarak bulunur.(1,2,3)

2. Minerle kortikoidle ilgili olmayan hipertansiyon ve hipokalemi

1. Liddle sendromu: Nadir görülen otozomal dominant bir hastalık olan Liddle sendromunda da hipertansiyon ve hipokalemi görülür. Liddle sendromunda plazma renin aktivitesi baskılı iken plazma aldosteron düzeyi de düşüktür. Liddle sendromu kesin tanısı için genetik test yapılması gereklidir.
2. Chretien sendromu: Hipofiz adenomundan yüksek oranda POMC üretimi sonucu ortaya çıkan adrenokortikal hipertansiyona neden olan nadir bir genetik hastalıktır
3. Gitelman sendromu: Renal tubullarda sodyum klorür kotransporter fonksiyon kaybı sonucu tuz kaybının ve ikincil hiperaldosteronizmin görüldüğü bir genetik hastalıktır. (1,2,3)

Primer Hiperaldosteronizm Tanısı

PHA düşünülen bir olguda tanı koymada ilk test planda rastlantısal olarak eş zamanlı PA düzeyine ve PRA bakılarak hesaplanan PA/PRA oranıdır. PA düzeyi ve PRA sabah kalktıktan 2 saat sonra ve 5- 15 dakika oturur pozisyondan sonra bakılmalıdır. Test öncesi tuz kısıtlanması önerilmez. Ayakta durma pozisyonunda aldosteron salgısı ve renin salgısı artar. Tuz kısıtlamasında da aldosteron ve renin salgısında artma görülür. İdeal olarak test öncesi hipokalemi düzeltilmelidir. Tarama testinde kullanılan antihipertansif tedavinin önemi yoktur. ACE inhibitörleri ve ARB'ler dahil ilaçların kesilmesine gerek yoktur. Bununla beraber MRA ve potasyum kaybettirici diüretikler oranı etkileyeceğinden 4 hafta önceden kesilmelidirler (Tablo 1). Plazma aldosteron düzeyi ng/dL ve plazma renin aktivitesi ise ng/mL/saat oranı 20/1'den düşükse PHA düşünülmez. Eğer bu oran

30/1'den yüksekse PHA açısından yüksek kuşkudan söz edilir. Bununla beraber MRA kullanan olgularda bazal PRA düzeyi 1 ng/mL/s den düşükse PHA olma olasılığı oldukça yüksektir Hipokalemisi olan olgularda

Tablo 1. PA ve PRA düzeyini etkileyen ilaçlar

	PRA	PA
B Blokör	↓	↓
Klonidin	↓	↓
NSAID	↓	↓
α-Metildopa	↓	↓
Direkt Renin İnhibitörleri	↓	↓
Dihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokerleri	↑	↑
ACEI	↑	↑
ARB	↑	↑
Spirolakton/Eplerenon	↑	↑
Diüretikler	↑	↑

Tarama testinde PHA'dan şüphelenilen olguda tanıyı kesinleştirmek için onaylama testleri yapılmalıdır (Tablo 2). PRA baskılı ve PA düzeyi düzeyi > 20 ng/dL den yüksekse onaylama testine gerek olmadan PHA tanısı konulur. Onaylama testleri olarak 2016 ES kılavuzu oral tuz yükleme testi, intravenöz salin infüzyon testi, kaptopril challenge testi ve fludrokortizon supresyon testi olmak üzere 4 testi önermektedir

- Intravenöz Salin İnfüzyon Testi: 2 litre Serum Fizyolojik (NaCl), 2-4 lt, 500 cc/ saat olmak üzere 4 saatde hasta oturur pozisyondayken intravenöz olarak verilir. Hastaların kardiyak fonksiyonları normal olmalıdır. Normal olgularda salin infüzyon testi sonrası PA düzeyi < 5 ng/dL olmalıdır. Eğer PA düzeyi 10 ng/dL'nin üzerindeyse PHA ile uyumludur.
- Oral Tuz Yükleme Testi: Oral olarak 3 gün, 200 mmol sodyum verilerek veya 3x1 gram (100 mmol) tuz verilerek uygulanır. Testin 3. günü 24 saat idrar toplanır. Toplanan idrarda aldosteron, kreatinin, ve sodyum düzeyine bakılır. İdrar aldosteron düzeyi 12 mikrogram/günden yüksekse ve idrar Na atılımının >200 mmol/24 saat olması PHA tanısı için %96 sensitif, %93 spesifiktir. Ayaktan yapılması nedeniyle daha kolaydır. Kan basıncı yükselme riski veya hipokaleminin uyarılma riski varsa hasta yatırılarak izlenmelidir
- Kaptopril Challenge Testi: 50 mg kaptopril sabah oral yolla verilir, 0. dakika ve 120. dakikada PA ve PRA düzeylerine bakılır. ACEI verilmesi sonucu PRA düzeyinde yükselme ve PA düzeyinde ise düşme beklenir. Kaptopril verilmesi sonrası PA düzeyi 12 ng/dL den yüksek se PHA tanısı olasıyken, 8ng/dL den düşükse PHA düşünülmez (1,2,3,4)

Tablo 2. PHA onaylama testleri

	Kaptopril Challenge Test	Oral Tuz Yükleme Testi	Salin İnfüzyon Testi
Hazırlık	Hipokalemi düzeltilmeli, RAAS etkileyen ilaçlar düzenlenmeli	Hipokalemi düzeltilmeli, RAAS etkileyen ilaçlar düzenlenmeli	Hipokalemi düzeltilmeli, RAAS etkileyen ilaçlar düzenlenmeli
Yöntem	<ul style="list-style-type: none"> Sabah 9.00 öncesi teste başlanmalı -En az 3 gün 7.6gr/g tuz alınmalı Test boyunca ve testten en az 20-30 dakika önceden oturur pozisyonda 50 mg kaptopril verilen olgularda 0.-60.-90. Dakiklarda 25 mg kaptopril verilen olgularda 0.-120. Dakiklarda PA ve PRA düzeyi bakılmalı 	<ul style="list-style-type: none"> İdrar toplamadan en az 3 gün önce en azından 11.7gr/gün olacak şekilde tuz alımı artırılmalı Yüksek tuz alımından 3 gün sonra 24 saatlik idrar toplanması 	<ul style="list-style-type: none"> Tuz alımının artırılması gerekli değildir Testten en az 30 dakika önce ve test boyunca oturur pozisyon Teste sat 09.00 dan önce başlanmalıdır 4 saat boyunca 500 mL/s den 2 litre salin infüzyonu Bazal ve 2. Saat sonunda PA bakılması
Tamamlayıcı ölçütler	Test sonunda PRA baskılı ve PA \geq 12 ng/dL yada ARR \geq 50 ng/dL/mL/h yada PA düzeyi bazal değere göre %30 dan fazla azalıyorsa	İdrar aldosteron atılımı \geq 12 μ g/24s ile beraber idrar sodyum düzeyinin \geq 200 mmol/24 s	2.saat sonunda PA \geq 10 ng/dL PA 5- 10 ng/dL (ara sonuç)
Kontraendikasyon	ACEI alerjisi	Aktif Kalp Yetmezliği Hipokalemi KontROLSÜZ hipertansiyon Koroner hastalık	Aktif Kalp Yetmezliği Hipokalemi KontROLSÜZ hipertansiyon Koroner hastalık
Önleme	Hızlı kan basıncı düşmesi	Aktif Kalp Yetmezliği Hipokalemi KontROLSÜZ hipertansiyon Koroner hastalık	Aktif Kalp Yetmezliği Hipokalemi KontROLSÜZ hipertansiyon Koroner hastalık
Hastaneye yatış	Gerekmez	Gerekmez	Gerekir

Lokalizasyon ve Alt grup sınıflaması

Lokalizasyon için ilk tercih adrenal BT'dir. Adrenal BT adrenal adenoma ve bilateral adrenal hiperplazi ayırıcı tanısında yol gösterir. Aldosteron üreten adenomlar genel olarak 1-2 cm büyüklüğündedir. Adrenal adenom boyutu 4 cm'nin üzerinde ise adrenal karsinom olma olasılığı artar. 40 yaşın üzerindeki olgularda rastlantısal olarak saptanan nonfonksiyone adrenal adenom bulunma olasılığı yaklaşık olarak %10 oranında olduğu için dikkatli bir inceleme yapılmalıdır. 40 yaşından küçük, karşı tarafı normal görünümde hipodens-tek taraflı adenomalarda aldosteronoma tanısı düşünülür Adrenal venöz örnekleme PHA tanısında altın standarttır. Bununla beraber her olguda venöz örnekleme şart değildir. PHA saptanan bir olguda cerrahi tedavi planlanıyorsa bununla beraber BT/MRG de adrenal adenom saptanamamışsa ya da birden fazla adrenal nodül varsa venöz örnekleme planlanır. Adrenal venöz örnekleme teknik olarak zor bir işlemdir, bu nedenle deneyimli bir girişimsel radyolog tarafından yapılmalıdır. (1,2,3,4)

Tedavi

Primer hiperaldosteronizmde tedavinin hedefleri

1. Normal yada fizyolojik aldosteron üretiminin sürdürülmesi
2. Kardiyovasküler olumsuz sonuçların engellenmesi
3. Serum potasyum düzeyinin normale getirilmesi
4. Kan basıncının normale getirilmesi

Cerrahi Tedavi

Adrenal adenomlu olgularda tek taraflı laparoskopik adrenalectomi uygulanır. Esansiyel hipertansiyon zemininde saptanan primer hiperaldosteronizmli olgularda cerrahi tedavi sonrası kan basıncının tamamen normalize olamayacağı unutulmamalıdır. Bu olgularda antihipertansif ilaçlara devam edilmelidir.

Medikal Tedavi

Minerelokortikoid reseptör agonistleri (MRA) hem bilateral adrenal hiperplazili olgularda hem de cerrahi tedavi istemeyen adrenal adenomalı olgularda da uygun bir seçenektir. Medikal tedavide birincil amaç aldosteronun etkilerinin yeteri kadar engellenmesidir. Spironolakton ve eplerenon primer hiperaldosteronizmde kullanılan iki önemli MRA ilaçtır. Spironolakton genellikle 50 mg başlangıç dozunda başlanır ve potasyum düzeyini normale getirecek şekilde 4- 8 haftada bir doz arttırılarak devam edilir. Spironolakton dozu gerekli olan olgularda 200-400 mg/g 'a kadar yükseltilebilir.

Eplerenon spironolaktonun % 50 si kadar etkili olan bir MRA'dır. Genellikle 50 mg dozunda başlanır ve gerekli olgularda 100-200 mg'a kadar dozu yükseltilebilir. Eplerenonun yarı ömrü 6-8 saat olduğundan dolayı dozu ikiye bölünerek verilmektedir. Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği en sık görülen yan etkileridir. Bu nedenle böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyi düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Spirinolaktan androjen reseptörlerine bağlanarak bloke ettiği için erkeklerde jinekomastiye neden olabilir. Kadınlarda ise menstrüel bozukluklara neden olabilir. NSAID sık kullanılıyorsa böbrek yetmezliği ve hiperkalemi görülme sıklığını artırabilir. MRA başlandıktan sonra kan basıncı durumuna göre kullandığı diğer ilaçlar yavaş yavaş kesilir ve MRA dozu artırılır. Medikal tedavi alan olgularda düzenli aralıklarla potasyum ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalıdır. MRA dozunun ayarlanması PRA düzeyine göre yapılır ve PRA düzeyi 1ng/mL/s'in üzerine çıkana kadar doz artırılabilir. Bütün olgularda yaşam tarzı değişikliği, sigara ve alkolün bırakılması, akdeniz tarzı beslenme ve düzenli egzersiz de önerilmelidir.

MRA kullanmaya karşın kan basıncı kontrol altına alınamayan olgularda amilorid, tiazidler, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE'leri kullanılabilir. Yüksek doz spironolakton kullanan olgularda yan etkileri azaltmak için düşük doz tiazid grubu diüretikler, amilorid ve triamteren kullanılabilir.(1,2,3,4,5,6)

|Kardiyovasküler Sonuçlar

PHA'li olgularda kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Bununla beraber MRA ve cerrahi tedavinin kardiyovasküler hastalık üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren bulgular da mevcuttur. Tek taraflı aldosteron üreten adenomlu olgularda cerrahi tedavi ile MRA tedavisinin kardiyovasküler olay üzerine etkisini karşılaştıran çift kör randomize bir çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler olay görülme sıklığının cerrahi yapılan olgularda medikal tedavi uygulanan olgulara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler olayların daha hızlı iyileştiği gösterilmiştir. Cerrahi uygulanan olgularda aynı zamanda total mortalite oranı da daha düşük saptanmıştır. Bununla beraber MRA ile PRA düzeyi 1ng/mL/s'in üzerine çıktığında kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının önemli oranda azaldığını gösteren çalışmalar da vardır.

PHA'li bir olguda tanı ne kadar erken konulursa ve ne kadar erken tedavi edilirse hastalığa bağlı komplikasyonların görülme sıklığı o oranda azalır. Ek olarak hipertansiyonun süresi, kullandığı antihipertansif ilaç sayısı, yaş ve hipertansiyonun şiddeti olgunun medikal ya da cerrahi tedaviye yanıt vermesini etkileyen önemli etkenlerdir.

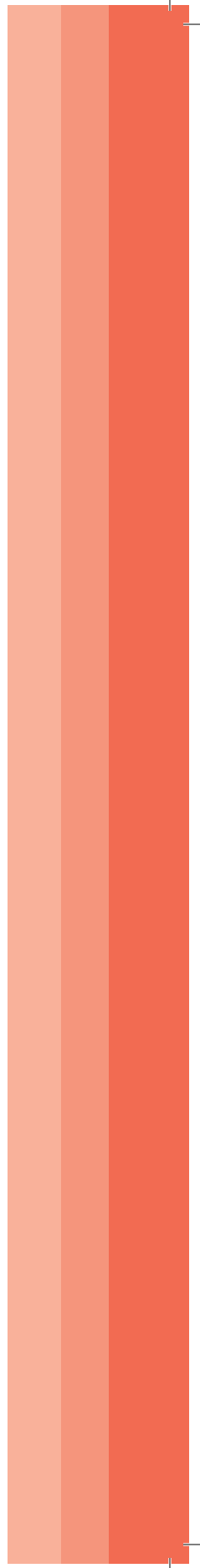
İzlem

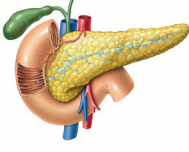
Hipokalemi patognomonik kabul edilmekle birlikte olguların yaklaşık % 37'sinde görülür. PHA tanısında başlangıç tarama testi rastlantısal PA ve PRA ölçümü ile hesaplanan ARR'dir. Pozitif tarama testi olan olgularda kesin tanı için onaylama testi yapılmalıdır. PHA tanısı konulan olgularda lokalizasyon ve subtip ayırıcı tanısı için BT, MRG ve gerekli olgularda da AVS yapılır. Tek taraflı aldosteron üreten adenom tanısı konan olgular da cerrahi tedavi önerilir. İHA saptanan olgularda ve cerrahi önerilmeyen olgularda MRA ile medikal tedavi planlanır. MRA tedavisi alan olgularda PRA düzeyi 1 ng/mL/s üzerinde olmalıdır.

Kaynaklar

1. Lee TF, Elaraj D. Evaluation and Management of Primary Hyperaldosteronism Surg Clin N Am 201; 731–745
2. El-Asmar N, Rajpal A, Arafah BM Primary Hyperaldosteronism Approach to Diagnosis and Management Med Clin N Am 2021;
3. Ruiz-Sánchez JG, Guerra MP, Meneses D, Runkle I. Primary Hyperaldosteronism: When to Suspect It and How to Confirm Its Diagnosis. Endocrines 2022; 3: 29–42
4. Kose L. Hypokalemic Hyperaldosteronism with Unilateral Adrenal Adenoma Proceedings of UCLA Health 2022;26
5. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1889-916.
6. Araujo-Castro M. Treatment of primary hyperaldosteronism. Med Clin (Barc). 2020;155:302–308

DIYABETİK-METABOLİK ACİLLER





BÖLÜM 5

DİYABETİK KETOASİDOZ

Tuğçe APAYDIN¹
Dilek GOGAS YAVUZ²

OLGU

22 yaşında erkek hasta son birkaç gündür olan halsizlik, sersemlik hali şikayetlerine bugün başlayan bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri eklenmesi üzerine acil servise başvurdu. Hasta son 2 haftadır çok fazla su içtiğini ve normalden daha fazla idrar çıkışı olduğunu tarifledi. Bilinen hastalık öyküsü ve kullandığı ilaç yoktu. Fizik muayenede muköz membranlar kuru ve nefesinde meyvemsi aseton kokusu mevcuttu. Kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 120/ dakika ve solunum sayısı 20/dakika olarak saptandı. Laboratuvar incelemesinde; Sodyum: 130 mEq/L, Potasyum : 3.7 mEq/L, Klor :93 mEq/L, pH :7.15 Bikarbonat:10 mEq/L ,Kreatinin : 1.2 mg/dL, Glukoz : 498 mg/dL ,İdrar keton: +++ olarak saptandı.

Diyabetik ketoasidoz tanısı alan hastaya izotonik 1000 mL ilk saatte, takiben 500 mL/saat olacak şekilde başlandı. İdrar çıkışı olan hastanın her 1000 mL mayisine 3 ampul KCL eklendi. İnsülin 0.10 IU/kg/st olacak şekilde bolus uygulandı, takiben i.v. 0.10 IU/kg/st insülin infüzyonu olarak devam edildi. Takipte saatlik kan şekeri takibine göre insülin infüzyon hızı, her iki saatte bir potasyum kontrolü, kan gazına ve idrar takibine göre hidrasyon hızı ve potasyum replasmanı ayarlandı. Kan şekeri 250 mg/dL altına gerileyince %5 dekstroz solüsyonu 100 mL/saat'ten başlandı. Kan şekeri < 200 mg/dL seyreden ve asidoz gerileyen hastanın oral alımı açıldı. Bazal bolus insülin tedavisine geçildi. 0.5 IU/kg/gün olacak şekilde günlük

¹ Uzm. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, tugceapaydin88@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9277-8669

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, dilekgogas@marmara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0075-6313

toplam insülin dozu hesaplandı, total insülin dozunun %50'si uzun etkili insülin s.c. olarak uygulandı, geri kalan doz üçe bölünerek kısa etkili insülin dozu olarak uygulandı. İlk subkutan insülin uygulamasını takiben insülin infüzyonuna iki saat daha devam edildikten sonra kesildi. Hastaya insülin eğitimi verilerek endokrinoloji polikliniğine takibe gelmek üzere taburcu edildi.

Tanı Kriterleri

Diyabetik ketoasidoz (DKA) hiperglisemi, anyon açıklı metabolik asidoz ve ketonemiden oluşan triad ile karakterizedir.

- » Plazma glukoz düzeyi >250 mg/dL
- » Kan pH \leq 7.30
- » Serum bikarbonat (HCO₃) düzeyi \leq 15 mEq/L
- » Artmış anyon açığı (>10-12 mEq/L)
- » Ketonemi \geq 3 mmol/L, idrarda keton \geq 2+

Tanım

DKA insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamadığı için ketonemi ve ketonürinin izlendiği metabolik bozukluktur.

Genel Bilgiler

DKA, yeni tanı Tip 1 diyabetli çocukların çoğunda ilk klinik bulgu olduğu gibi erişkin hastaların da %20-25'inde hastalığın ilk bulgusu olabilir. Ayrıca, tip 2 diyabetli hastalarda veya gestasyonel diyabeti olan vakalarda da DKA görülebilir.

DKA ile başvuran vakalarda hazırlayıcı faktörler eşlik etmekte olup hastalar bu etmenler açısından değerlendirilmelidir;

- » Enfeksiyon (sıklıkla pnömoni veya üriner enfeksiyon)
- » Akut major hastalıklar (myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, sepsis, pankreatit, travma, yanık vb.)
- » İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması vb.)
- » Sürekli subkutan insülin infüzyonu altındaki hastalarda mekanik bozukluklar (pompa fonksiyon bozukluğu, infüzyon set blokajı veya kaçağı vb.)

- » Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı (glukokortikoid, yüksek doz tiazid, sempatomimetik ajanlar (dopamin, terbutalin gibi), ikinci jenerasyon atipik antipsikotik ajanlar), immün checkpoint inhibitörleri, SGLT-2 inhibitörleri
- » Kokain kullanımı (tekrarlayan DKA görülebilir.)
- » Yeme bozuklukları
- » Karbonhidrat metabolizmasını bozan endokrinolojik hastalıklar (hipertiroidi, akromegali, feokromositoma, Cushing sendromu)

Başvuru Şikayetleri

DKA çoğunlukla 24 saatlik bir süre içerisinde hızla gelişir. En erken bulgular hiperglisemiye bağlı poliüri, polidipsi ve kilo kaybıdır. Vakaların çoğu bulantı, kusma ve karın ağrısı semptomları ile başvururlar. Karın ağrısının nedeni metabolik asidoz ve elektrolit bozukluklarına bağlı gecikmiş gastrik boşalma ve ileus olup çoğunlukla metabolik asidoz ciddiyeti ile ilişkilidir. Hipergliseminin derecesi veya süresi ilerledikçe nörolojik semptomlar (bilinç bulanıklığı) gelişebilir ve ileri aşamalarda komaya ilerleyebilir.

Klinik Bulgular/Fizik Muayene

Volüm kaybına bağlı azalmış cilt turgoru, sıcak-kuru cilt, kuru oral mukoza, nefeste aseton kokusu, düşük juguler venöz basınç, taşikardi ve kompensatuvar hiperventilasyona bağlı derin, hızlı solunum (Kussmaul solunumu) izlenebilir. Ciddi vakalarda hipotansiyon-şok, letarji, koma izlenebilir. Enfeksiyon eşlik etmesine rağmen çoğu vakada vazodilatasyon nedeniyle ateş görülmez. Hatta bazı kötü prognozlu hastalar hipotermiktir.

Fizik muayenede kardiyorespiratuvar durum, volüm durumu ve mental durum değerlendirilmeli ve olası eşlik edecek enfeksiyon odaklarına yönelik değerlendirme yapılmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

DKA şüphelenilen vakarda laboratuvar incelemesinde plazma glukoz düzeyi, kan gazı [anyon açığı hesaplanmalı (Serum anyon açığı = Serum sodyum - (serum klorür + bikarbonat))], serum elektrolitleri, üre ve kreatinin, idrar tahlili, plazma osmolalitesi değerlendirilmelidir. Enfeksiyonlar sıklıkla hazırlayıcı etmen olarak eşlik ettiği için destekleyici klinik bulgu varlığında, vaka bazında idrar kültürü, kan kültürü, akciğer grafisi değerlendirilmelidir.

DKA'de izlenen laboratuvar bulguları:

- » Plazma glukoz düzeyi >250 mg/dL
- » Ketonemi ≥ 3 mmol/L, idrarda keton $\geq 2+$

- » Kan pH ≤ 7.30
- » Serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/L
- » Artmış anyon açığı (normalde anyon açığı 7-9 mEq/L arasındadır, anyon açığı $>10-12$ mEq/L ise anyon açığı artmış kabul edilir.)
- » Serum osmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte hiperosmolar hiperglisemik durum kadar yüksek değildir.
- » Dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) izlenebileceği gibi eşlik eden enfeksiyon durumunda da lökositozu izlenebilir.

DKA'da plazma glukoz değeri çoğunlukla 350 – 500 mg/dL arasında seyretmekte olup çoğunlukla 800 mg/dL altındadır. Ancak komatöz hastalarda 900 mg/dL aşan glukoz konsantrasyonları izlenebilir. DKA'lı hastaların yaklaşık %2.6-3.2'si "öglisemik DKA" adı verilen 250 mg/dL altında plazma glukoz değerleri ile de başvurabilir. Bu durum gebelik, hastaneye başvurmadan hemen önce insülin kullanılması, alkol kullanımı, karaciğer hastalıkları, uzun süre aç kalma ve SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile ilişkili olabilir.

DKA'da üç keton cismi üretilir ve birikir: asetoasetik asit; beta-hidroksibutirik asit (asetoasetik asidin indirgenmesiyle oluşan bir hidroksiasit); ve asetoasetik asidin dekarboksilasyonundan türetilen aseton. İdrar keton cisimleri nitroprussid testleriyle tespit edilirken serum ketonları nitroprussid testiyle veya beta-hidroksibutirat seviyelerinin doğrudan analiziyle tespit edilebilir. Özellikle tedaviye yanıtın izlenmesi için beta-hidroksibutirat seviyelerinin doğrudan analizi daha net değerlendirmeye sağlayacaktır.

DKA'lı hastaların çoğu hafif derecede hiponatremiktir. Hipergliseminin yarattığı plazma osmolalite artışı hücrelerden suyu çeker ve bu da plazma Na konsantrasyonunu azaltır. Güncel kılavuza göre glukoz konsantrasyonunda normalin üzerindeki her 100 mg/mL artış için serum sodyum konsantrasyonuna 2.4 mmol/L (2.4 mEq/L) eklenerek "düzeltilmiş Na konsantrasyonu" hesaplanmalıdır.

İnsülin eksikliğine bağlı olarak hücre içi potasyum azalmıştır, fakat potasyumun hücre dışı alana kaçışı, dehidratasyon, hipertonsite, asidoz, böbrek yetmezliği gibi nedenlerle serum potasyum değeri normal veya yüksek ölçülebilir. Ancak DKA'lı hastaların hemen hemen hepsinde, genellikle ozmotik diürez ve sekonder hiperaldosteronizm nedeniyle oluşan idrar kayıplarına bağlı olarak önemli bir potasyum açığı vardır. İlk ölçülen K^+ düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması, ağır bir K^+ eksikliğini düşündürmelidir. Bununla birlikte başlangıç serum potasyum değeri normal olan DKA'lı bir hastada hücre içi potasyumun düşük olduğu ve insülin tedavisi ve hipergliseminin düzeltilmesi ile daha da düşeceği tahmin edilmelidir.

DKA'da ayrıca Ca^{2+} , PO_3^{2-} ve Mg^{2+} eksiklikleri de görülebilir. Hücre içi fosfat düşük olsa da hücre dışı sıvıya kaçış, dehidratasyon gibi farklı nedenlerle fosfat

düzeyi normal veya artmış ölçülebilir. Kontrolsüz hiperglisemisi olan hastalar, fosfat alımının azalması, metabolik asidoz mevcut olduğunda asidozla ilişkili fosfatın ECF'ye kayması ve ozmotik diürezin neden olduğu fosfatüri nedeniyle tipik olarak negatif fosfat dengesindedir. Fosfat tükenmesine rağmen, başlangıçtaki serum fosfat konsantrasyonu genellikle normal veya hatta yüksektir çünkü hem insülin eksikliği hem de metabolik asidoz, fosfatın hücrelerden dışarı kaymasına ve bunun sonucunda ECF hacminin daralmasına neden olur.

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda hafif derecede hiperamilazemi (normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde) saptansa da amilaz yüksekliğine pankreatitin diğer klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları izlenmez. Ancak yine de DKA'nın gastrointestinal bulguları nedeniyle ayırıcı tanıya gidilmesi gereken vakalarda lipaz ölçümü yapılmalıdır, çünkü DKA'da lipaz yükselmesi beklenmez.

Ayrıcı Tanı

Nonketotik hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) öncelikle ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. DKA'dan farklı olarak HHD'da çoğunlukla serum osmolalitesi >320 mOsm/kg olup bikarbonat >18 mEq/L ve pH 7.30 üzerindedir.

Diyabet tanılı hastalar ketozis nedeni ile başvurduğunda diğer ketoasidoz nedenleri de akla getirilmelidir. Bunların başlıcaları açlık ketozu (günde <500 kcal alımı) ve alkolik ketoasidozdur. Ancak açlık ketozunda genelde bikarbonat düzeyi >18 mEq/L, plazma glukoz seviyesi <200 mg/dL ve osmolalite normal sınırlardadır. Kan ve idrar ketonunda sınırdaki yükseklik mevcuttur.

Diğer anyon açıklı metabolik asidoz yapan nedenler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hiperomolar hiperglisemik durum, laktik asidoz, üremik asidoz, alkolik ketozis, salisilat intoksikasyonu, etilen glikol-metil alkol intoksikasyonu, uzamış açlık veya yüksek yağ tüketimi, ve düşük karbonhidrat içeren diyetlerdir.

Tedavi

Sıvı Replasmanı

DKA tedavisinde ilk adım, intra ve ekstraselüler volümü artırmak ve kardiyovasküler durumu stabilize etmek için izotonik salin infüzyonudur. Bu aynı zamanda plazma osmolalitesini düşürerek, vazokonstriksiyonu azaltarak ve perfüzyonu iyileştirerek ve stres hormonu seviyelerini azaltarak insülin duyarlılığını da artırır. DKA'da ortalama sıvı açığı 6 L civarındadır. Kardiyak bir sorunu olmayan şoka eğilimli hastalarda, tedavinin ilk saatinde %0.9 NaCl 1000-1500 mL (veya 15-20 mL/kg/st) verilebilir. Takipte hidrasyon durumuna, serum elektrolit düzeylerine ve idrar

çıkışına bağlı olarak sıvı tedavisi planlanmalıdır. Serumda düzeltilmiş Na^+ düzeyi düşük ise %0.9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş Na^+ normal veya yüksek ise % 0.45'lik NaCl (250-500 mL/st) azaltılarak verilmelidir. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 mL/st'ten az olmamalıdır. Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir.

İnsülin Tedavisi

Serum potasyumu ≥ 3.3 mEq/L olan orta ila şiddetli DKA'lı tüm hastalara düşük doz i.v. insülin uygulanmalıdır. Serum potasyumu 3.3 mEq/L'nin altındaysa insülin tedavisi, potasyum replasmanı başlayana ve serum potasyum konsantrasyonu artana kadar ertelenmelidir. İnsülin, potasyumun hücrelere girmesini sağlayarak hipokalemiyi kötüleştirir ve bu da kardiyak aritmileri tetikleyebilir.

I.V regüler insülin ve hızlı etkili insülin analogları DKA tedavisinde eşit derecede etkilidir. İnsülin başlangıçta 0.10 IU/ kg ile i.v. bolus yapıldıktan sonra sürekli i.v. insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/st (veya 5-7 IU/st) olarak devam edilmelidir. İlk saatte plazma glukoz konsantrasyonunda 50-75 mg/dL (veya başlangıca göre %10) azalma sağlanamazsa ve hidrasyon durumu iyi ise insülin infüzyon dozu klinik duruma göre artırılır. Glisemi 200-250 mg/dL'nin altına indiğinde insülin dozu 0.05 IU/kg/st (veya 2-4 IU/st)'e indirilir ve %5-10 dekstroza infüzyonuna başlanır. Bu aşamada, Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) infüzyonu da pratik olması nedeniyle tercih edilebilir (GİK solüsyonu %5 Dekstroza 10 IU kısa etkili insülin ve 10 mmol KCl konularak hazırlanır). DKA düzelene kadar plazma glukoz düzeyini 150-200 mg/dL arasında tutacak şekilde insülin infüzyon hızı ayarlanmalıdır.

Potasyum Replasmanı

Yeterli idrar çıkışı olduğu sürece (yaklaşık >50 mL/saat) serum potasyumu <5.3 mEq/L ise hemen potasyum replasmanına başlanır.

- » Başlangıçtaki serum potasyumu 3.3 mEq/L'nin altındaysa i.v. potasyum klorür (KCl) 20-40 mEq/saat verilmelidir. (%7.5 KCl ampulde 10 mEq K^+ içermektedir.)
- » Başlangıçtaki serum potasyumu 3.3 ila 5.3 mEq/L arasındaysa, her litre i.v. replasman sıvısına i.v. KCl 20-30 mEq eklenir. Serum potasyum konsantrasyonunu 4 ila 5 mEq/L aralığında tutacak şekilde potasyum replasmanı ayarlanır.
- » Başlangıçtaki serum potasyum konsantrasyonu 5.3 mEq/L'nin üzerindeyse, potasyum replasmanı konsantrasyonu bu seviyenin altına düşene kadar ertelenmelidir.

Değişen potasyum dağılımı, insülin verilmesiyle hızla tersine çevrilir ve potasyum replasmanına rağmen serum potasyum konsantrasyonunda sıklıkla belir-

gin bir düşüş görülebilir, bu sebeple serum potasyumunun 2-4 saatte bir takibi gereklidir.

Bikarbonat ve Metabolik Asidoz Tedavisi

DKA tedavisinde bikarbonat verilmesi genellikle önerilmemektedir. Arteriyel pH 7.0'ın üzerindeki vakalarda insülin ve volüm replasman tedavisiyle lipoliz baskılanacağı için metabolik asidoz büyük ölçüde bikarbonat tedavisine gerek kalmadan düzelir.

Arteriyel pH'ı ≤ 6.9 olan hastalarda kalp kontraktilitesinin ve vazodilatasyonun azalmasının doku perfüzyonunu bozabileceği 400 mL steril su içerisinde 100 mEq sodyum bikarbonatı iki saat süreyle verilmelidir.

Venöz pH ve bikarbonat konsantrasyonu her iki saatte bir izlenmeli ve pH 7.0'ın üzerine çıkana kadar bikarbonat dozları tekrarlanmalıdır.

Fosfat Replasmanı

İnsülin tedavisi ile potasyuma benzer şekilde serum fosfatı azalır. DKA'lu hastalarda fosfat replasmanı çoğunlukla gerekmez. Bununla birlikte serum fosfat 1.0 mg/dL altında olan hastalarda hipofosfateminin kardiyak, iskelet kasları ve solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinden ve rabdomiyoliz riskinden kaçınmak için kardiyak disfonksiyon, hemolitik anemi, solunum depresyonu gibi klinik bulgular varsa fosfat replasmanı yapılabilir.

İzlem

Serum glukozu başlangıçta stabil olana kadar her saat ölçülmeli, serum elektrolitleri ve venöz pH hastalığın ciddiyetine ve klinik cevaba bağlı olarak her iki ila dört saatte bir ölçülmelidir. DKA tedavisinde ketoneminin düzeltilmesi, hipergliseminin düzeltilmesinden daha uzun zaman alır. Yaygın olarak kullanılan nitroprussid yöntemi b-hidroksibütirat ölçemez; sadece asetoasetik asit ve asetonu ölçer. DKA seyrinde tedavi ile b-hidroksibütirat asetoasetik asite dönüştüğünden, takipte nitroprussid yöntemi kullanıldığında, DKA yanlış olarak ağırlaşmış izlenimi verir.

Glukoz düzeyi <200 mg/dL, bikarbonat ≥ 15 mEq/L, venöz pH >7.30 ve anyon açığı ≤ 12 mEq/L olduğunda DKA düzelmiştir. Hasta ağızdan gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz s.c. insülin injeksiyon tedavisine başlanır. Hasta yemek yiyemiyorsa i.v. insülin infüzyonuna devam edilmesi tercih edilir. Subkutan insüline geçiş için en uygun zaman yemek öncesidir. Kısa veya hızlı etkili subkutan insüline başlandıktan sonra i.v. insülin infüzyonuna iki ila dört saat daha devam edilmelidir çünkü i.v. insülinin aniden kesilmesi insülin düzeylerini akut olarak azaltır ve hiperglisemi ve/veya ketoasidozun tekrarına neden olabilir. Bazal insülin

(NPH, U-100 glargin veya detemir) ile hızlı etkili insülinin ilk enjeksiyonu aynı anda uygulanabileceği gibi bazal insülin daha erken (örneğin, önceki akşam) uygulanabilir. Eğer bazal insülin daha erken uygulanacaksa i.v. insülin infüzyon hızında azaltım yapılmalıdır. Yarı ömrünün çok uzun olması ve kararlı duruma ulaşması için gereken süre 2-3 gün olması nedeniyle i.v. insülinde geçiş sırasında genellikle degludec veya U-300 glarjin'i bazal insülin olarak uygulanmamalıdır. Yeni tanı almış tip 1 diyabet vakalarında s.c. insülin dozu 0.5-0.8 IU/kg/gün olarak hesaplanmalıdır. Yeni tanı almış tip 2 diyabet vakalarında da en az birkaç ay süreyle insülin tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Diyabeti olduğu bilinen ve daha önce insülin tedavisi gören hastalar için, DKA öncesi insülin rejimi yeniden başlatılabilir. İnsülin pompası ile tedavi edilen hastalar için önceki bazal hıza devam edilebilir. Ancak i.v. insülin gereksinimleri normal insülin gereksinimlerinden önemli ölçüde yüksekse bazal hızı geçici olarak artırılması önerilir.

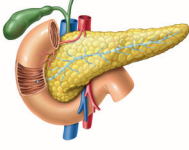
Komplikasyonlar

DKA'da en sık görülen komplikasyonların arasında insülin ve bikarbonatla aşırı tedaviye bağlı hipoglisemi ve hipokalemi yer alır. DKA'nın iyileşme aşamasında hastalarda genellikle kısa süreli hiperkloremik anyon açığı olmayan asidoz gelişir, bu DKA gelişimi sırasında genellikle bikarbonata metabolize olan büyük miktarlarda ketoanyonların kaybı ve tedavi sırasında klorür içeren sıvıların aşırı infüzyonundan kaynaklanmaktadır.

DKA'nın sıklıkla ölümcül bir komplikasyonu olan beyin ödemi, özellikle yeni tanı konmuş diyabetli çocuklarda % 0.7-1.0 oranında görülür. Ayrıca 20 yaşın altındaki çok genç erişkinlerde de ortaya çıkabilir. Klinik olarak serebral ödem, bilinç düzeyinde bozulma, uyuşukluk, azalmış uyarılma ve baş ağrısı ile karakterizedir. Baş ağrısı, beyin ödeminin en erken klinik belirtisidir. Bunu değişen bilinç düzeyi ve uyuşukluk takip eder. Nörolojik bozulma nöbetlere, idrar kaçırmaya, pupiller değişikliklere, bradikardiye ve solunum durmasına neden olabilir. Beyin sapı herniasyonu nedeniyle başlangıç son derece hızlı olabilir ve papil ödem bulunamayabilir. Beyin ödemi tedavisinde mannitol infüzyonu ve mekanik ventilasyon kullanılır. Yüksek riskli hastalarda serebral ödem riskini azaltmaya yönelik aşırı hızlı hidrasyondan ve plazma osmolalitesinin hızla azaltılmasından kaçınılmalı ve yakın hemodinamik izlem yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Miles, J.M., and Fisher, J.N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care* 32, 1335-1343.
2. Nyenwe, E.A., and Kitabchi, A.E. (2011). Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* 94, 340-351.
3. Kitabchi, A.E., Umpierrez, G.E., Fisher, J.N., Murphy, M.B., and Stentz, F.B. (2008). Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93, 1541-1552.
4. Spasovski, G., Vanholder, R., Allolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., Decaux, G., Fenske, W., Hoorn, E.J., Ichai, C., et al. (2014). Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 29 *Suppl* 2, i1-i39.
5. Nasa, P., Chaudhary, S., Shrivastava, P.K., and Singh, A. (2021). Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World journal of diabetes* 12, 514-523.
6. Umpierrez, G., and Freire, A.X. (2002). Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *Journal of critical care* 17, 63-67.
7. Goguen, J., and Gilbert, J. (2013). Hyperglycemic emergencies in adults. *Canadian journal of diabetes* 37 *Suppl* 1, S72-76.



BÖLÜM 6

HİPEROZMOLAR NONKETOTİK DURUM

Gülşah YENİDÜNYA YALIN¹
Serpil SALMAN²

OLGU

Altmışsekiz yaşında kadın hasta, genel durum bozukluğu ve sürekli uyku hali nedeni ile acil dahiliye polikliniğine getirildi. İki haftadır halsizlik, çok idrara çıkma, iki gündür bulantı, yan ağrısı şikayetleri olan hastanın son bir aydır insülin tedavisini düzenli kullanmadığı öğrenildi. Onbeş yıldır tip 2 diyabet ve hipertansiyon tanıları mevcut olan hasta, insülin Aspart 3x6IU, insülin Glarjin 2x20IU, Metformin 2x1000mg, Atorvastatin 10mg, Perindopril 5mg tedavileri almaktaydı. Sigara, alkol kullanımı, bağımlılık öyküsü yoktu. Fizik muayenede; uykuya meyilli, cilt ve mukozalar kuru, turgor azalmış, ateş 36,4°C, nabız 96/R, kan basıncı 110/80mmHg, solunum sayısı 20/dk, kalp ve solunum sesleri normal saptandı. Kostovertebral açı hassasiyeti olan hastada batında defans, rebound görülmedi. Ense sertliği, taraf seçen bulgu izlenmedi. PA akciğer grafisi ve EKG normal bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde; Glukoz: 1046mg/kg, Sodyum: 137mmol/L (135-146), Potasyum: 4.2mmol/L (3.5-5.1), serum ozmolalitesi: 332mOsm/kg (285-295 mOsm/kg), BUN: 64mg/dL (0-20), Kreatinin: 1.1mg/dL (0.7-1.4), pH: 7.38 (7.35-7.45), Bikarbonat: 21mmol/L (21.8-26.9), Anyon Açığı: 10mmol/L (12 ± 2 mmol/L), WBC: 12000 µl, Hgb: 14 g/dL, Hct: %42, PLT: 445000µl, CRP: 86 mg/L (0-5), tam idrar tahlilinde keton (-), piyüri ve bakteriüri tespit edildi. Amilaz, lipaz ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hiperozmolar nonketotik durum (HND) tespit edilen ve belirgin sıvı açığı olan hastaya (düzeltilmiş Sodyum düzeyi: 158 mmol/L⁻¹) saatlik idrar

¹ Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, gulsah_y@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9013-5237

² Prof. Dr., Medica Tıp Merkezi- İstanbul, salmanserpil@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4867-3725

çıkışı takibi yapılarak ilk saat içinde %0.9 NaCl 1000cc/saat, sonrasında %0.45 NaCl 250-500cc/saat'ten hidrasyon tedavisi, tedavinin birinci saatinde 20mEq K replasmanı ile birlikte 0,1 IU/kg/saat kısa etkili (regüler) IV insülin infüzyonuna başlandı (hasta 70 kg- 7 IU/saat). Saatlik kan glukozu ve 2-4 saatte bir elektrolit takibine devam edildi. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılan hastaya idrar yolu enfeksiyonu için antibiyoterapi düzenlenerek batin görüntülemesi istendi, kan, idrar kültürleri gönderildi. İmmobil olan hastaya profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi düzenlendi.

Tanı Kriterleri

- » Plazma glukoz düzeyi >600 mg/dL
- » Serum ozmolalite ≥ 320 mOsm/kg
- » Plazma ya da idrarda keton cisimlerinin negatif ya da eser miktarda olması (bazı olgularda hafif dereceli artış izlenebilir)
- » pH >7,3 ve serum bikarbonat >18 mEq/L olması (ancak bazı olgularda eşlik eden metabolik asidoz ve değişken derecelerde anyon açığı artışı görülebilir) (1)

Tanım

Hiperozmolar nonketotik durum (HND); diyabetik hastalarda ileri derecede hiperglisemi ve dehidratasyon ile karakterize, letarjiden komaya kadar değişen derecelerde bilinç bozuklukları ve mortalite artışıyla seyreden acil bir metabolik dekompansasyon tablosudur. Terminolojide "Hiperozmolar hiperglisemik nonketotik koma", "Hiperozmolar hiperglisemik durum" gibi farklı isimlendirmeler mevcuttur.

Genel Bilgiler

Diyabet tanısı olsun ya da olmasın, bilinç durumunda akut değişiklik gelişen ve dehidrate görünümdeki yaşlı hastalarda mutlaka HND araştırılmalıdır. Genellikle 50 yaş üzerindeki tip 2 diyabet tanılı hastalarda görülmekle birlikte nadiren gençlerde ve tip 1 diyabette de görülebilmektedir (2,3). Hastaların yaklaşık %20 kadarında önceden bilinen diyabet tanısı yokken özellikle susama hissi azalmış ya da sıvı alımı iyi olmayan yaşlı kronik bakım hastalarında diyabetin ilk prezentasyon şekli olarak da ortaya çıkabilmektedir (4). Belirgin kan şekeri yüksekliği (>600 mg/dL), hiperozmolalite (≥ 320 mosm/kg) ve dehidratasyon ile

karakterizedir. DKA tablosundan farklı olarak, bu hastalarda lipolizi baskılamaya ve ketogenezi önlemeye yetecek kadar insülin rezervi vardır, dolayısı ile serum pH ve bikarbonat düzeyleri genellikle korunmuştur ve keton cisimleri idrarda ya da serumda negatif ya da eser miktardadır (1). Ancak bir grup hastada hafif dereceli asidoz ve ketonemi ile birlikte HND ve diyabetik ketoasidoz (DKA) kliniklerinin bir arada bulunabileceği de unutulmamalıdır (1). Genellikle altta yatan enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, pankreatit, travma, hipertiroidi, tedavi uyumsuzluğu, alkol veya ilaç kullanımı (glukokortikoidler, antipsikotikler vb.) gibi tetikleyici bir faktör bulunmaktadır (4) (Tablo-1). HND gelişiminde en sık görülen predispozan faktörler yetersiz insülin tedavisi veya insülin tedavisine uyumsuzluk (%21-41) ve enfeksiyonlardır (%32-60) (5). Mortalite oranları %5-20 arasında bildirilmekte olup ileri yaş, bilinç bozuklukları ve eşlik eden komorbiditelerin varlığı mortalite oranlarını artırmaktadır (1).

Tablo 1. HND için predispozan faktörler

İnsülin tedavisindeki yetersizlik ya da tedaviye uyumsuzluk

Akut hastalık durumu: Enfeksiyon (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, vb.), inme ya da geçici iskemik atak, akut miyokard enfarktüsü, akut pankreatit, pulmoner emboli, intestinal obstrüksiyon, mezenter trombozu, akut böbrek yetersizliği.

Endokrin hastalıklar: Tirotoksikoz, akromegali, Cushing Sendromu

İlaçlar: Beta blokerler, Kalsiyum kanal blokerleri, Diazoksid, Olanzapin, Fenitoin, Glukokortikoidler, Tiyazid diüretikler, Total parenteral nutrisyon tedavisi, İmmün supresif ajanlar vb.

Daha önce tanı konulmamış diyabette ilk prezentasyon bulgusu olarak

Başvuru Şikayetleri

Genellikle hastane başvurusundan önceki günler ya da haftalar içinde poliüri, polidipsi ve kilo kaybı, halsizlik, güçsüzlük gibi semptomlar ortaya çıkmış olabilir. Eşlik eden ketoasidozu olmayan hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı kliniği geriplanda olduğundan, DKA'daki akut başlangıçtan farklı olarak, HND'ye ait semptom ve klinik bulguların daha yavaş seyirli başlaması ve hastane başvurusuna kadar geçen sürenin uzaması gibi faktörler de mortalite oranlarında artışa neden olabilmektedir (1,4). Eşlik eden dehidratasyon ve hiperozmolalitenin derecesine paralel olarak bilinç bozukluklarının şiddeti de ağırlaşmakta olup klinik tablonun ilerlemesiyle birlikte psikomotor tepkilerde yavaşlama, somnolans, letarji, fokal nörolojik bulgular (hemiparezi, hemianopsi), konvulziyon ve komaya kadar varabilen geniş bir spektrumda ortaya çıkabilmektedir (1).

Klinik Bulgular

Bilinç durumu ve bilinç bozukluğunun derecesi mutlaka değerlendirilmelidir. Fokal nörolojik bulgular ve konvülsiyon klinik tabloya eşlik edebilir. Dehidratasyon ve hipovolemiye bağlı olarak cilt turgorunda azalma, aksilla ve müköz membranlarda kuruluk, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon ve taşikardi tespit edilebilir ya da önceden hipertansif olduğu bilinen hastalarda kan basıncının normal değerlere ulaştığı görülebilir. Yaşı ileri ya da demansı olan hastalarda susama hissinin azalması ile birlikte dehidratasyonun daha ağır olmasının yanı sıra eşlik eden komorbiditelere bağlı olarak da akut böbrek yetersizliği kliniği gelişebilir.

HND'yi presipite etmiş olabilecek altta yatan faktörler mutlaka araştırılmalıdır (enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, pankreatit, travma, hipertiroidi, glukokortikoidler ya da antipsikotikler vb. ilaç kullanımı). Eşlik eden enfeksiyon varlığına rağmen normotermi ya da hipotermi de görülebileceği unutulmamalı ve ateş bulgusu olmayan hastalar da altta yatan enfeksiyon odağı açısından mutlaka araştırılmalıdır (5).

Laboratuvar Bulguları

Başvuruda plazma glukoz düzeyi >600 mg/dL ve serum ozmolalite ≥ 320 mOsm/kg üzerindeki değerlerdedir. Kapiller glukoz ölçümü saatlik, plazma glukoz, elektrolit, BUN, kreatinin, ozmolalite düzeyleri ise başlangıçta ve ardından hastanın durumuna göre her 2-4 saate bir kontrol edilmelidir. HND'de belirgin sıvı ve elektrolit kayıpları ön plandadır. Ortalama sıvı açığı 8-10 litre civarında olabilir (1,3). İleri yaş, eşlik eden ek sorunlar ve dehidratasyona bağlı prerenal azotemi tespit edilebilir. Dehidratasyon ile birlikte hemokonsantrasyona bağlı olarak lökositoz ve hematokrit yüksekliği görülebilir. Ağır hiperglisemi ve hiperozmolalite nedeniyle hücre içindeki suyun hücre dışı alana kaymasıyla birlikte dilüsyonel hiponatremi görülebileceğinden (psödohiponatremi) plazma glukoz düzeyine göre *düzeltilmiş Na düzeyi* hesaplanmalıdır (glukozun 100 mg/dL'nin üzerinde olduğu her 100 mg/dL kan şekeri artışı için serum sodyumuna 1.6 mmol/L eklenir, 400 mg/dL'nin üzerindeki kan glukoz düzeylerinde ise bu katsayının 2.4 mmol/L olması önerilir) (5). Hiperglisemi ile birlikte eşlik eden hipernatremi ciddi dehidratasyon varlığına işaret eder. Bilinç bozuklukları genel olarak hiperozmolalitenin derecesiyle paralel seyretmektedir. Belirgin ozmolalite yüksekliği olmayan hastalardaki bilinç bozukluklarında santral sinir sisteminin diğer organik patolojileri de mutlaka tetkik edilmelidir (1).

Ozmotik diürezle birlikte böbreklerden potasyum kaybına bağlı olarak vücutta belirgin potasyum açığı olmasına rağmen hiperozmolaliteye bağlı olarak potas-

yumun hücre içinden hücre dışına doğru kaymasıyla birlikte hastalarda serum potasyum düzeyi normal hatta yüksek görülebilir. Sıvı ve insülin tedavisi sonrası potasyum tekrar hücre içine döneceğinden ciddi hipokalemi tablosu gelişebileceği akılda tutulmalı, tedavi sırasında potasyum uygun şekilde replase edilmeli (bkz. Tedavi) ve düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. HbA1c düzeyi altta yatan kronik kontrolsüz hipergliseminin süresiyle ilgili fikir vermesi açısından kullanılabilir. Hiperozmolalitenin ağır olduğu bazı vakalarda pankreas enzimlerinde hafif dereceli artış izlenebilir (1).

HND gelişimini tetikleyen faktörler açısından altta yatabilecek enfeksiyon odağının araştırılması açısından hemogram, tam idrar tahlili, PA AC grafisi, kan ve idrar kültürü yapılmalı; koroner arter hastalığı, akut miyokard enfarktüsü, ritm bozuklukları ve elektrolit imbalanslarının değerlendirilmesi açısından EKG çekilmeli, altta yatan hipertiroidizm açısından TSH düzeyleri değerlendirilmelidir.

Ayrırcı Tanı

Hastaların yaklaşık %30 kadarında HND ve DKA birarada bulunabileceğinden eşlik edebilecek DKA ayrırcı tanısı açısından kan gazı, serum ve idrar ketonları değerlendirilmelidir (1,5). İzole HND olan hastalarda pH >7.30, bikarbonat >18 mEq/L, plazma ve idrarda keton cisimleri negatiftir (ancak bazı olgularda hafif dereceli ketonemi eşlik edebilir) (1). HND'de, DKA'dan farklı olarak başvuru sırasında çoğu kez plazma glukoz düzeyi düzeyi 1000 mg/dL' civarında olup serum ozmolalite 380 mOsm/kg gibi oldukça yüksek değerlere ulaşabilir (5).

Tablo 2. HND ve DKA ayrırcı tanı kriterleri

	HND	DKA
Plazma Glukoz (mg/dL)	>600	>250
pH	>7.3	≤7.30
Plazma Bikarbonat (mEq/L)	≥18	<18
İdrar ketonu	Negatif ya da eser miktarda	Pozitif
Serum Ketonu	Negatif ya da eser miktarda	Pozitif
Efektif serum ozmolalitesi* (mOsm/kg)	>320	Değişken
Anyon açığı** (mEq/L)	<12	>12

*Efektif serum ozmolalitesi= $2 \times [\text{ölçülen (düzeltilmiş değil) Na}^+ \text{ (mEq/L)}] + \text{glukoz (mg/dL)} / 18$ (285-295 mOsm/kg)

**Anyon açığı= $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$ (12 ± 2 mmol/L).

Tedavi

Öncelikle hava yolu, solunum, dolaşım, bilinç durumu değerlendirilmeli ve desteklenmelidir. HND'de volüm açığı ve dehidratasyon çok belirgin olduğundan bu hastalarda sıvı-elektrolit tedavisi büyük önem taşımaktadır. Dehidratasyonun düzeltilmesi; plazma ozmolalitesi ve vazokonstriksiyonun azalması ile doku perfüzyonunun iyileşmesini sağlayarak ve kontrinsüliner sistem hormonlarının düzeylerini azaltarak insülin tedavisine daha iyi yanıt alınmasına da katkıda bulunmaktadır (6).

Tedavi Hedefleri:

- » Dehidratasyon tedavisi ve dolaşımın düzeltilmesi
- » Elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi
- » Hiperglisemi ve hiperozmolalitenin kademeli olarak düzeltilmesi
- » Altta yatan hazırlayıcı faktörlerin bulunması ve tedavi edilmesidir.

Sıvı- Elektrolit Tedavisi

Kardiyak ya da renal yetersizlik olmayan hastalarda başlangıçta ilk bir saat içinde 1000-1500 ml olacak şekilde %0.9 NaCl infüzyonu yapılır. Düzeltilmiş serum Na düzeyi normal ya da yüksek ise hidrasyona %0.45 NaCl ile devam edilir (sıvı açığının durumuna göre 2-4 saat 500-750 mL/saat; sonrasında 250-500 mL/saat). Düzeltilmiş serum Na düzeyi düşükse (<135 mEq/L) %0.9 NaCl infüzyonu ile devam edilebilir (sıvı açığının durumuna göre 2-4saat 500-750 mL/saat; sonrasında 250-500 mL/saat olarak devam edilebilir) (3,6). Toplam sıvı açığının (genellikle 100-200 ml/kg civarında olabilir) 24 saate yayılarak verilmesi hedeflenir.

Serum K düzeyi <5.3 mEq/Lnin altında olan hastalarda yeterli idrar çıkışı da olduğu müddetçe (>50 mL/saat) replasman sıvılarının içine mutlaka potasyum eklenmelidir. Serum potasyum düzeyi K <3.3 mEq/Lnin altında ise insülin tedavisine başlamadan önce hastaya 30-40 mEq/saat KCl replasmanı yapılmalıdır (1 amp %7.5 KCl, 10 mEq). İnsülin uygulamasına başlamadan önce hastanın K düzeyinin >3.3 mEq/L olması hedeflenmelidir. Serum potasyum düzeyi 3.3-5.3 mEq/L ise infüzyon sıvılarının içine 20-30 mEq K eklenmeli ve K düzeyi 4-5 mEq/L aralığında tutulmaya çalışılmalıdır. Serum potasyum düzeyi >5.3 mEq/L ise K replasmanı yapılmaz, ancak 2 saatte bir takip edilerek K bu düzeyin altına düştüğünde replasmana başlanmalıdır (6).

İnsülin Tedavisi

Hastanın dehidratasyon durumuna göre öncelikle hidrasyon ve potasyum replasmanı yapıldıktan sonra (K düzeyi >3.3 mEq/L), 0.1 IU kg/IV bolus kısa etkili

(reguler) insülin (Humulin R) ya da hızlı etkili analog insülin (Humalog, Novorapid) uygulanır ve 0.1 IU/kg/saat dozundan IV insülin infüzyonu açılır (70 kg bir hasta için 7 IU/saat kısa etkili reguler ya da hızlı etkili analog insülin) (6).

İzlem

Hastanın bilinç durumu, ateş, kan basıncı, kalp tepe atımı, dakika solunum sayısı ve solunum tipi gibi vital bulguları yakından izlenmeli; saatlik glukoz takibi yapılmalı, elektrolit, BUN ve kreatinin düzeyleri ise hastanın klinik bulgularına göre her 2-4 saatte bir takip edilmelidir. Serum ozmolalitesinin takibi için; Etketif serum ozmolalitesi = $2 \times \text{Na (mEq/L)} + \text{glukoz (mg/dL)}/18$ formülü kullanılabilir (formülde glukozu göre düzeltilmiş sodyum düzeyi değil biyokimyasal olarak ölçülen sodyum düzeyi kullanılmalıdır) (6).

Toplam sıvı açığının (genellikle 100-200 ml/kg) 24 saate yayılarak verilmesi hedeflenir. Yaşlı ve kardiyak ya da renal sorunları olan hastalarda yüklenme bulguları ve santral venöz basınç takip edilerek dikkatli sıvı replasmanı yapılmalıdır. Kardiyak ya da renal yetersizlik varsa verilecek sıvı miktarını azaltmak gerekebileceği akılda tutulmalıdır. Hidrasyon sırasında idrar sondası takılarak saatlik idrar çıkışı takip edilmelidir. Serum K düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gereken vakalarda EKG monitorizasyonu yapılmalıdır. K desteği hastanın durumu stabil hale gelinceye, oral alımı başlayıncaya kadar ve insülin infüzyonu devam ettiği müddetçe sürdürülmelidir.

İnsülin infüzyonu sırasında glukoz düzeyleri saatlik olarak takip edilmeli; birinci saat sonunda kan glukoz düzeyleri 50-70 mg/dL azalmaz ise, insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılmalıdır. Hiperglisemi ve hiperozmolalitenin aşırı hızlı düzeltilmesini önlemek için kan glukoz seviyesi <250-300 mg/dL'nin altına düştüğünde insülin infüzyon hızı yarıya inilmeli (0.05-0.1 IU/kg/saat) ve verilen sıvıya 150-200 mL/saat %5 dekstroz eklenip hiperozmolalite ve hastanın bilinç durumu düzeleneye kadar serum glukoz düzeyi 250-300 mg/dL civarında tutulmaya çalışılmalıdır (aksi takdirde hiperglisemi ve hiperozmolalitenin hızlı düzeltilmesine bağlı serebral ödem ortaya çıkabilmektedir) (3,6).

Plazma ozmolalitesi <315 mOsm/L olduğunda, hastanın bilinç durumu düzeldiğinde ve oral beslenebilecek hale geldiğinde son 24 saatte verilen toplam insülin dozu hesaplanarak subkutan insülin uygulamasına geçilebilir. Son 24 saatte verilen insülin dozunun %70'i toplam verilecek insülin dozu olarak hesaplanır (ya da 0.3-0.5 IU/kg/gün olarak hesaplanabilir). Toplam dozun yarısı uzun etkili bazal insülin olarak (glarjin ya da detemir insülin) kalan yarısı ise öğünlerden önce üç doz halinde kısa (reguler) ya da hızlı etkili (analog) insülin olarak verilebilir. İlk subkutan insülin uygulaması yapıldıktan sonra insülin etkisi başlayana kadar mut-

laka 1-2 saat daha insülin infüzyonuna devam edilmelidir. Subkutan insülin etkisi başlamadan önce insülin infüzyonu kesilecek olursa hiperglisemi yeniden ortaya çıkacaktır (3,6).

Magnezyum düzeyleri takip edilmeli ve magnezyum eksikliği de böbreklerden potasyum kaybını artırabileceği için gereğinde replase edilmelidir. Potasyuma benzer şekilde, insülin tedavisi ve volüm replasmanından sonra hücre dışına çıkmış olan fosfor da tekrar hücre içine gireceğinden hipofosfatemiyi geliştirebilir. Bu durum genellikle kendiliğinden düzelen asemptomatik hipofosfatemiyeye neden olmakta ve HND tedavisi sırasında rutin fosfat replasmanı önerilmemektedir (1,6). Ancak şiddetli hipofosfatemiyede ($P < 1$ mg/dL), özellikle kardiyak disfonksiyon, hemolitik anemi ve/veya respiratuvar depresyon gelişmesi durumunda potasyum fosfat veya sodyum fosfat 20-30 mEq ile fosfat replasmanı yapılabilir (1 L izotonik solüsyonu içinde 4-6 saatlik yavaş infüzyon, kardiyak disfonksiyon veya solunum sıkıntısı olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır). Fosfat replasmanı sırasında hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi yan etkileri nedeni dikkatli olunmalı, hastanın durumu stabilize olunca parenteral tedavi yerine oral fosfor alımı desteklenmelidir (1,6).

HND tedavisi sırasında alta yatan hazırlayıcı faktörler de (enfeksiyon, serebrovasküler olay, akut koroner sendrom, hipertiroidizm vb.) mutlaka uygun şekilde tedavi edilmeli, enfeksiyon şüphesi olan hastalarda kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra kültür sonuçları beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

HND Komplikasyonları

Serebral ödem: HND tedavisi sırasında nadir görülen bir komplikasyon olup bilinç değişiklikleri, baş ağrısı, kusma, bradikardi, respiratuvar disfonksiyon, fokal nörolojik defisit ve pupilla reflekslerinde bozulma ile karakterizedir. Tedavi sırasında plazma ozmolalitesinin hızlı bir şekilde düşürüldüğü durumlarda hücre içindeki sıvının merkezi sinir sistemine kayması ile ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle serum ozmolalitesi 3 mOsm/kg/saat'ten daha hızlı düzeltilmemelidir. Kan glukoz seviyesi 250-300 mg/dL'nin altına düştüğünde insülin infüzyon hızı yarıya inilmeli ve sıvı tedavisine %5 dekstroz eklenerek hiperozmolalite ve hastanın bilinç durumu düzeline kadar serum glukoz düzeyi 250-300 mg/dL civarında tutulmaya çalışılmalı, bilinç değişiklikleri açısından hasta yakın takip edilmelidir. Aşırı hidrasyondan kaçınılması, hiperglisemi ve hiperozmolalitenin kademeli olarak düzeltilmesi ile bu durumun gelişmesi önlenir (3,6).

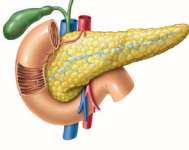
Tromboembolik komplikasyonlar: HND sırasında pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesinde ve trombosit agregasyonunda artışla birlikte dehidratasyon ve hiperozmolalite sonucu artmış viskozite nedeniyle tromboembolik komplikasyonlara

eğilim oluşabileceğinden herhangi bir kontrendikasyon yoksa profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir (3,7).

Rabdomiyoliz: Ağır hiperozmolalite sonucu gelişmektedir. Miyalji, güçsüzlük, idrar renginde koyulaşma ve CK düzeylerinde artış ile karakterizedir. Miyokard enfarktüsü, son dönem böbrek yetersizliği, serebrovasküler olay ve hipotiroidi gibi nedenlerin dışlandığı durumlarda serum CK değerlerinde belirgin artış (>1000 IU/l) olması ile tanı konulur. Akut böbrek yetersizliğine neden olabileceğinden yoğun hidrasyon tedavisi ve bazı durumlarda diyaliz yapılması gerekebilmektedir (1,2).

Kaynaklar

1. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. [Updated 2021 May 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
2. Long B, Willis GC, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Diagnosis and Management of the Critically Ill Adult Patient with Hyperglycemic Hyperosmolar State. The Journal of Emergency Medicine. 2021; 61(4): 365-375
3. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu- Diyabetin Akut Komplikasyonları. TEMD 2022. ISBN: 978-605-66410-5-3
4. Milanese A, Weinreb JE. Hyperglycemic Hyperosmolar State. [Updated 2018 Aug 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
5. Hirsch IB, Emmett M (2022). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. In JE Mulder (Ed.), UpToDate (erişim tarihi: 05.01.2023).
6. Hirsch IB, Emmett M (2022). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Treatment. In JE Mulder (Ed.) UpToDate (erişim tarihi: 05.01.2023).
7. Scott A.R., JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Diabetes UK Position Statement. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. Diabet. Med. 2015;32:714–724.



BÖLÜM 7

ÖGLİSEMİK DİYABETİK KETOASİDOZ

Hava SEZER¹
Oğuzhan DEYNELİ²

OLGU

72 yaşında kadın hasta, iki gündür devam eden nefes darlığı şikâyeti ile acil servise başvurdu. Özgeçmişinde 30 yıldır hipertansiyon ve 4 yıldır tip 2 diyabet mevcuttu. Anti-hiperglisemik tedavi olarak metformin ve empagliflozin kullanılmaktaydı. İdrar yolu enfeksiyonu tanısıyla üç gün önce antibiyotik kullandığı öğrenildi. Bilinci açık olan hastanın oryantasyon ve kooperasyonu yerindeydi. Kan basıncı: 140/90 mmHg, ateş: 37.1 °C, nabız: 122 atım/dakika, solunum sayısı: 26/dakika, oksijen satürasyonu: %97'ydi. Cilt turgoru azalmıştı, dil kuruydu ve karın alt kadranda palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Hastanın laboratuvar bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Arteriyel kan gazında yüksek anyon açıklıklı metabolik asidoz mevcuttu. Ketonemisi de olan hastanın eş zamanlı plazma glukozu 150 mg/dL idi. Hastaya empagliflozin kullanımı ve idrar yolu enfeksiyonu zemininde gelişmiş öglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı konuldu. Hemoglobin A1c değeri %13.5 (normal: 4.2-6.3) olan hastanın C-peptid değeri 1.4 ng/mL (normal: 0.8-4.3) saptandı. Glutamik asit dekarboksilaz ve adacık hücre antikoru negatifti. Torax tomografisinde enfeksiyon ya da emboli lehine bulgu yoktu. Oral antidiyabetikleri kesildi. İntravenöz (IV) yolla hidrasyon tedavisi uygulandı. İnsülin infüzyonu ile birlikte kan glukozu 150 mg/dL olan hastaya eş zamanlı %5 dextroz infüzyonu da yapıldı. Tedavinin üçüncü gününde asidozu düzelen, ketonu negatifleşen hastaya insülin infüzyonu kesilerek subkutan (sc) intensif insülin tedavisi başlandı. İdrar

¹ Uzm. Dr. Koç Üniversitesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., hasezer@kuh.ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2730-7307

² Prof. Dr. Koç Üniversitesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., odeyneli@kuh.ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6582-7021

analizinde pyüri olması üzerine antibiyoterapisine devam edildi. Takiplerde c-reaktif protein normalize oldu, pyüri düzeldi. Hasta, insülin glarjin ve insülin aspart tedavisi ile ayaktan poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi.

Tablo 1. Laboratuvar sonuçları

Parametreler (normal)	Sonuç
Plazma glukoz (80-110 mg/dL)	150
Kreatinin (0.6-1.2 mg/dL)	0.6
Sodyum (136-145 mEq/L)	133
Potasyum (3.5-5.0 mEq/L)	5,1
ALT (<33 U/L)	21
AST (<32 U/L)	28
Kalsiyum (8.6-10.5 mg/dL)	8.0
Albümin (35-52 g/L)	34,6
CRP (<5 mg/L)	180
Prokalsitonin (<0.5 ng/mL)	0.92
Lökosit (4.1-11.1 Ku/L)	18.2
Arteriyel PH (7.36-7.44)	7.13
Serum HCO ₃ ⁻ (21-28 mmol/L)	5.8
Serum ketonu (<0.6 mmol/L)	5.4
Anyon açığı (12±2 mmol/L)	30
İdrar ketonu (negatif)	3+
Glukozüri (<50 mg/dL)	2000

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, CRP: c-reaktif protein, HCO₃⁻: bikarbonat

Tanı Kriterleri

Öglisemik diyabetik ketoasidoz (ÖDKA) tanı kriterleri:

1. Plazma keton düzeyi ≥ 3 mmol/L veya idrar ketonu $\geq 2+$
2. Normale yakın plazma glukozu ya da hafif hiperglisemi varlığı (plazma glukozu <250 mg/dL)
3. Yüksek anyon açıklıklı metabolik asidoz [anyon açığı >12, kan pH <7.3, serum bikarbonat (HCO₃⁻) <18 mmol/L] (1).

Tanım

ÖDKA, serum glukozunun normale yakın ya da hafif yüksek olduğu yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve ketonemi varlığı olarak tanımlanır (1).

Genel Bilgiler

ÖDKA, endokrin acillerden biridir ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Hızlı tanı ve tedavi gerektirir. Tüm diyabet tiplerinde görülebilir. Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri; kilo kaybı sağlamaları, insülin duyarlılığını artırmaları, hemoglobin A1c'yi etkin düşürmeleri, hipoglisemi risklerinin düşük olması, kan basıncında düşme sağlamaları, kardiyovasküler sistemi ve böbreği koruyucu etkileri ve insülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden dolayı tüm erişkin diyabet tiplerinde diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılmaktadırlar. Son yıllarda, SGLT2 inhibitörlerinin yaygın kullanımına bağlı ÖDKA insidansı artmıştır (2). ÖDKA; uzamış açlık, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, gebelik, enfeksiyonlar, sepsis, cerrahi işlemler sonrası ve alkol kullanımında da görülebilir (1). Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar arasında mutlak veya rölatif insülin eksikliği, şiddetli insülin direnci, glukagon salınımında artma, glukoz kullanımında azalma, idrarla glukoz atılımında artma, serbest yağ asitlerinin üretiminde artma ve keton cisimciklerinin üretiminde artma yer alır (1). SGLT2 inhibitörleri idrarla keton cisimciklerinin geri emilimini artırır. Bunun yanında keton cisimciklerinin klerensini azaltıcı etkileri de vardır. Kardiyovasküler faydalarının keton cisimciklerinin artmış üretiminden ve enerji kaynağı olarak kalp hücrelerinde kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

Glukozürik etkilerinden dolayı SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda serum glukozu diğer DKA vakalarına göre daha düşüktür (1,2). ÖDKA gelişmesindeki risk faktörleri arasında insülin dozlarının azaltılması veya insülinlerin kesilmesi, insülin ihtiyacını artıran akut metabolik stres (enfeksiyon, serebrovasküler olay, pulmoner emboli, miyokart infarktüsü, akut pankreatit, cerrahi), dehidratasyon, karbonhidrat alımında akut kısıtlama, ketojenik veya düşük karbonhidratlı beslenme (<50 gr), preoperatif/postoperatif açlık, daha uzun süreli kontrolsüz diyabet varlığı, malignite özellikle Whipple operasyonu uygulanan pankreas kanseri varlığı, erişkinin latent otoimmün diyabeti (LADA) varlığı, kokain veya alkol kullanımı, glikojen depo hastalıkları ve gebelik yer alır (1,2,4). Gastroparaziye bağlı mide boşalması uzamış SGLT2 inhibitörü kullanan diyabetlilerde akut bir hastalıkta ÖDKA gelişme riski artar (5). Bir meta-analizin sonuçlarında, cerrahinin en sık presipite eden faktör, canagliflozinin en sık ÖDKA yapan SGLT2 inhibitörü olduğu görülmüştür (6). Bu çalışmada, hastaların %63.6'sının eş zamanlı metformin kullandığı saptanmıştır

(6). Diğer güncel bir çalışmada, kardiyak cerrahi sonrası ÖDKA gelişmiş bireylerin yoğun bakımda yatış süreleri anlamlı daha uzun bulunmuştur (7). SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili DKA vakalarında hastane yatış süresi ve akut böbrek yetersizliği riski anlamlı daha yüksek bulunmuştur (8). Ortalama ÖDKA gelişme zamanı, SGLT2 inhibitörü başlandıktan sonra 2 aydan daha kısadır (2).

Başvuru Şikayetleri

Hastalar tipik olarak bilinç değişiklikleri, bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, nefes darlığı, halsizlik ve yorgunluk şikâyetleri ile başvururlar (1). En sık başvuru gastrointestinal şikâyetlerle olmaktadır (6).

Klinik/Fizik Muayene Bulguları

Hastalar sıklıkla dehidratedir. Taşikardi, takipne, hipotansiyon, kapiller dolunun gecikmesi, mukoza ve membranlarda kuruluk, deri turgor tonusunun azalması, nefeste keton kokusu en önemli fizik muayene bulgularıdır. Kussmaul solunumu siktir (1,2).

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar değerlendirme elektrolitler, glukoz, renal fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, tam kan sayımı, kan gazı ve serum ketonunu içermelidir. Kan gazı ile pH ve HCO_3^- düzeyleri değerlendirilmelidir (1). Keton tespiti için tercihen serum beta hidroksi bütirat (β -OHB) düzeyleri ölçülmelidir (2). SGLT2 inhibitörlerine bağlı idrardaki ketonun reabsorbsiyonu artar. İdrarda keton ölçümü ile yanlış negatif düşük sonuç çıkabilir (2). β -OHB ölçümü mümkün olmazsa serum asetoasetat ölçümü veya idrarda keton ölçümü yapılabilir. Altta kolaylaştırıcı neden olarak enfeksiyon varlığında, dehidratasyona bağlı hemokonsantrasyon ile ilişkili olarak lökositöz görülebilir (1,2).

Radyolojik Değerlendirme

ÖDKA tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ile konabilir (1,2). ÖDKA'a zemin hazırlayan faktörü araştırmaya yönelik görüntüleme yöntemleri (röntgen, ultrasonografi, tomografi, manyetik rezonans) kullanılabilir.

Ayırıcı Tanı

Serum glukozu DKA'da görüldüğü kadar yüksek olmadığından (<250 mg/dL) ÖDKA gözden kaçabilmektedir. Ketoasidozda görülen şikâyetleri olan hastalarda

hiperglisemi olmasa da kan gazı değerlendirmesi ve keton ölçümü yapılmalıdır. Hastadan ayrıntılı anamnez alınması ayırıcı tanıda önemlidir. Açlık ketoasidozu ve alkolik ketoasidoz anamnez ile rahatlıkla ayırt edilebilir. Kronik alkol kullanımında şiddetli insülin direnci görülür ve zamanla pankreas β hücrelerinde harabiyet gelişebilir. ÖDKA'da mutlak ya da rölatif insülin eksikliği vardır. Açlıkta serum HCO_3^- düzeyleri sıklıkla >18 mmol/L'dir (1,2)

Tedavi

Hastaların yoğun bakım takibi önerilir. SGLT2 inhibitörleri kesilmelidir. IV sıvı (serum düzeltilmiş sodyum değeri düşük ise %0.9 NaCl, normal veya yüksek ise %0.45'lik NaCl) ve insülin infüzyonu yapılır. Hipoglisemiden kaçınmak ve keton klerensini artırmak için IV %5 dextroz infüzyonu eş zamanlı insülin infüzyonu ile beraber yapılmalıdır. Ketonemi ve asidozun düzelmesi gecikiyorsa %10 dextroza geçilebilir. Altta yatan kolaylaştırıcı faktör de tedavi edilmelidir (1). İnsülin infüzyonu alan hastalarda potasyum takibi çok önemlidir. Serum potasyumu 3.5-5.5 mEq/L ise potasyum replasmanı 10 mEq/L IV önerilir. Serum potasyumu >5.5 mEq/L ise replasman kesilir, >3.5 mEq/L ise potasyum düzeyi > 3.5 mEq/L olana kadar insülin infüzyonuna ara verilir. Sodyum HCO_3^- infüzyonu pH <7.0 ise önerilir. Keton takibinde kanda direkt olarak β -OHB ölçümü tercih edilmelidir. Altta yatan neden mutlaka tedavi edilmelidir. İkili insülin ve dextroz infüzyonuna ketonemi ve metabolik asidoz düzeline kadar devam edilmelidir. SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili ÖDKA vakalarında standart DKA vakalarından farklı olarak tedaviye dirençli ve daha uzun süreli asidozu ve ketonemisi devam eden vakalar bildirilmiştir (9).

Takip

Serum $\text{HCO}_3^- \geq 18$ mmol/L, kan pH >7.3 olduğunda, keton negatifleştiğinde ve hasta ağızdan gıda alabilecek duruma geldiğinde bazal-bolus SC intensif insülin injeksiyon tedavisine geçilmelidir.

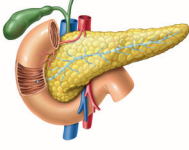
Önleme

SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili ÖDKA, risk oluşturacak bir durumla karşılaşıldığında bu grup ilaçların kesilmesi ile önlenir. SGLT2 inhibitörlerinin ortalama yarı ömrü 11-13 saattir. Bu grup ilaçlar açlık gerektiren bir işlemde ya da yorucu bir fizik egzersizden en az 24 saat önce kesilmelidir (2). Elektif cerrahi (2) ve kolonoskopiden 72 saat önce kesilmelidir (10). Cerrahi geçirmiş hastalar ÖDKA gelişimi açısından takip edilmelidir (2). Bunun yanında hastanede yatan kritik hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Acil hekimlerinin

kronik alkol kullananlarda, gebelik durumunda veya SGLT2 inhibitörü kullanan diyabetik bireylerde kolaylaştırıcı bir etkenin de eklenmesiyle ÖDKA gelişme riski açısından farkındalıkları artırılmalıdır. SGLT2 inhibitörü kullanan tüm hastaların da eğitime ihtiyacı vardır. Bu hastaların akut hastalık süreci, dehidratasyon ya da azalmış kalori alımı gibi durumlarda hekime başvurmaları önerilmelidir. Erken tanı ve hızlı tedavi mortaliteyi ve morbiditeyi azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med.* 2021;44:157-160.
2. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22(6):753-762.
3. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation.* 2019;139(11):1384-1395.
4. Sholevar C, Torjani A, Kavanagh TR, Yudkoff C, Xiao K, Swaminathan V, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis (EDKA) after pancreaticoduodenectomy: an under-recognized metabolic abnormality with outcome implications. *Surgery.* 2023;173(4):888-893.
5. Wojtas C, Rasarmos AP, Naddaf N. Sodium glucose transport protein 2 inhibitors association with euglycemic diabetic ketoacidosis. *Case Rep Endocrinol.* 2023;2023:6835882.
6. Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, Charan J, Varthya SB. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: a systematic review and quantitative analysis. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(3):927-940.
7. Auerbach JS, Gershengorn HB, Aljure OD, Lamelas J, Patel SS, Ferreira TD, et al. Postcardiac surgery euglycemic diabetic ketoacidosis in patients with on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(6):956-963.
8. Almazrouei R, Afandi B, Alkindi F, Govender R, Al-Shamsi S. Clinical characteristics and outcomes of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2023;16:11795514231153717.
9. Rafey MF, Butt A, Coffey B, Reddington L, Devitt A, Lappin D, et al. Prolonged acidosis is a feature of SGLT2i-induced euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019:19-0087.
10. Thiruvengataraman V, Inglis JM, Meyer E, Umaphathysivam MM, Nanjappa N, Wijk RV, et al. Peri-colonoscopy implications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy: a mini-review of available evidence. *Can J Diabetes.* 2023;47:287-291.



BÖLÜM 8

ŞİDDETLİ HİPERGLİSEMİ

Canan ERSOY¹

OLGU

Otuz sekiz yaşında kadın hasta yaklaşık iki aydır devam eden ancak son iki gündür artış gösteren ağız kuruluğu ve sık idrara çıkma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hastanın özgeçmişinde obezite ve dislipidemi, soygeçmişinde tip 2 diyabet öyküsü mevcuttu. Herhangi bir ilaç tedavisi, sigara ve alkol kullanmıyordu. Sistem sorgulamasında ateş, baş dönmesi, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bulantı, kusma, karın ağrısı ve dizüri tanımlamıyordu. Fizik muayenesinde normal vital fonksiyonlar, hafif mukoza kuruluğu, boyun bölgesinde akantozis nigrikans saptanan hastanın boyu 151 cm, vücut ağırlığı 70,8 kg, beden kitle indeksi 31 kg/m² idi. Acil serviste ölçülen plazma glukozu 306 mg/dL, serum ozmolaritesi 298 mOsm/kg idi. Asidoz ve ketonüri yoktu. Acil serviste değerlendirilen hastada asidoz saptanmaması ve idrarda ketonun negatif bulunması ile diyabetik ketoasidoz, plazma ozmolaritesinin <320 mOsm/kg olması, belirgin dehidratasyon bulgularının olmaması ve bilincin açık olması ile hiperglisemik hiperozmolar durum dışlandı. Diyabet semptomlarının seyri, anamnez ve fizik muayene bulguları ile hastada tip 2 diyabet zemininde semptomatik şiddetli hiperglisemi düşünüldü. Vücut ağırlığına göre kilogram başına 0.15 ünite insülin aspart 10 ünite olarak hesaplanarak subkutan uygulandı. Eş zamanlı olarak %0.9 sodyum klorürle saatte 500 cc, toplamda 1000cc intravenöz hidrasyon yapıldı. Oral hidrasyonla 1500 cc kadar ilave sıvı aldı. İnsülin uygulaması sonrası glukoz birinci saatte 226 mg/dL, ikinci saatte 173 mg/dL olarak ölçüldü. Acil şartlarında diyabet eğitim hemşiresi olmadığından bazal insülin başlanması ve eğitimi için hastanın endokrinoloji

¹ Prof. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., ecanan@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4510-6282

polikliniğine başvurması planlandı. Acil hekimi poliklinikte değerlendirecek hekime bilgi vererek hastayı aynı merkezde endokrinoloji polikliniğine yönlendirdi. Endokrinoloji polikliniğinde tetkikleri değerlendirilen hastada tip 2 diyabet tanısı konularak bazal insülin glarjin U100 10 ünite subkutan ve metformin başlandı. İnsülin glarjini her gün aynı saatte, saat 18.00'da uygulaması planlandı. Metformin akşam öğün sonrası günde 1x500 mg başlandı. Haftada 500 mg kademeli olarak artırılarak 2x1000 mg günlük doza ulaşıldı. Tanı anından itibaren diyabet eğitimi verildi, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme, egzersiz programları planlandı.

Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı için (Kriterlerden birinin varlığı yeterli)

- » Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL (Açlık, en az 8 saat kalori alımı olmaması olarak tanımlanır)
- » Oral glukoz tolerans testi sırasında 2 saatlik plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
- » HbA1c $\geq 6,5$
- » Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL

Şiddetli hiperglisemi tanısı için (Sıklıkla hiperglisemi semptomlarıyla birlikte kriterlerden birinin varlığı yeterli)

- » Açlık plazma glukozu > 250 mg/dL
- » Rastgele plazma glukozu > 300 mg/dL
- » HbA1c > 10 (1-3)

Tanım

Şiddetli hiperglisemi sıklıkla semptomatik ve katabolik bir tabloyu ifade eder ancak diyabetik ketoasidoz veya hiperozmolar hiperglisemik durum gibi diyabetin akut metabolik bir komplikasyonu gelişmeden de ortaya çıkabilir. Şiddetli hiperglisemi, var olan diyabet hastalığına eşlik edebilir ya da daha önce diyabeti bilinmeyen bir kişi diyabet tanısını hiperglisemi saptanarak alabilir (1-3).

Acil serviste yoğun çalışma şartları nedeniyle tanı amaçlı diyabet taraması yapılması beklenmez ancak rastgele ölçümlerde şiddetli hiperglisemiye sıkça rastlanmaktadır. Acil hekimleri bu testlerin sonuçlarını dikkatli değerlendirirlerse, diyabet için yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesinde etkin rol oynayabilirler

(4,5). Acil serviste değerlendirilen bir kişide rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (veya en az 8 saat açlık durumunda plazma glukozu ≥ 126 mg/dL) ve klasik hiperglisemi semptomları varlığında diyabet tanısı düşünülmelidir (1,4,5). Daha önce diyabet tanısı bulunmayan şiddetli hiperglisemik olgular acil tedavileri yapıldıktan sonra ileri tetkik ve detaylı araştırma için ilgili bölümlere yönlendirilmelidirler. Diyabet olduğu bilinen şiddetli hiperglisemi ile acile başvuran hastalarda glisemi değerleri istenen düzeylere getirildikten sonra tedavilerinin gözden geçirilmesi ve şiddetli hiperglisemiye neden olan faktörlerin belirlenmesi için ihtiyaca göre rutin polikliniklere ya da kliniklere yönlendirilmelidirler.

Genel Bilgiler

Acil servis hekimi hiperglisemik hastayı değerlendirirken üç soruya yanıt aramalıdır:

1. Hiperglisemik acil akut metabolik bir durum var mıdır?

Acil serviste şiddetli hiperglisemi yönünden değerlendirilen bir hastada öncelikle tip 1 diyabetiklerde daha sık görülmesi beklenen diyabetik ketoasidoz ve tip 2 diyabetiklerde görülmesi beklenen hiperozmolar hiperglisemik durum için ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tanı yaşı ilerlemiş tip 2 diyabetiklerde insülin rezervinin yıllar içinde tükenmesi sonucu diyabetik ketoasidoz da görülebileceği unutulmamalıdır. Şiddetli hiperglisemi tanısı koymak için diyabetik akut metabolik komplikasyon tanısının dışlanmış olması gerekir (Tablo 1) (5,6).

Tablo 1. Şiddetli hiperglisemik hastalarda diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum tanısıl parametreleri (3,7)

	Diyabetik ketoasidoz	Hiperozmolar hiperglisemik durum
Plazma glukoz (mg/dL)	>250	>600
pH	<7.3	>7.3
Serum HCO_3^-	<18	>18
Keton	Kuvvetli pozitif	Negatif ya da hafif pozitif
Serum ozmolaritesi (mOsm/kg)	Değişken	>320
Anyon açığı	>12	<12
Başlangıç	Saatler içinde	Günler haftalar içinde
Bilinç durumu	Uyanık Uyku hali Stupor Koma	Stupor Koma

2. Hiperglisemiye yol açan altta yatan olası bir neden var mıdır?
Diyabeti bilinen hastada antihiperglisemik tedavinin bırakılması veya düzensiz kullanılması, insülin eksikliği (yeni tanı tip 1 diyabet ya da yetersiz egzogen insülin uygulaması), enfeksiyon (özellikle genitoüriner sistem enfeksiyonu), iskemi veya infarkt (miyokart enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, akut koroner sendrom, akut mezenterik iskemi), inflamasyon (pankreatit, kolesistit), intoksikasyon, ilaçlar (steroidler, tiyazidler), malignite ve gebelik gibi olası etiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir (3,5).
3. Diyabet tipi nedir?
Hastanın daha önce konulmuş diyabet tanısı varsa hangi diyabet tipi olduğu öğrenilmelidir. Hastanın bilinen diyabeti yoksa, semptomatik şiddetli hiperglisemi ile başvurmuşsa, hastanın demografik özellikleri, anamnez ve fizik muayenedeki bazı bulguları diyabet tiplendirmesi için önemlidir. Diğer nedenlere ikincil olarak gelişen sekonder ya da tip 3 diyabet ve gebelikte açığa çıkan gestasyonel ya da tip 4 diyabet detaylı anamnezle ayrımlanabilir. Ayırıcı tanıda en temel nokta, insülin yokluğu ile seyreden ve kesinlikle insülin tedavisine ihtiyaç duyan tip 1 diyabeti ve insülin direnciyle ortaya çıkan, en sık görülen diyabet türü olan tip 2 diyabeti ayrımlamaktır. Tip 1 diyabet sıklıkla 30 yaş altı bireylerde görülmektedir ancak daha ileri yaşlarda geç başlangıçlı formlarının da olabileceği akılda tutulmalıdır. Tip 2 diyabet sıklıkla 45 yaş üstü bireylerde görülmekte olup artan obezite sıklığı ile birlikte daha genç yaşlarda da görülmeye başlanmıştır. Eşlik eden insülin direncinin bulguları tip 2 diyabet ayırıcı tanısı için yol gösterici olabilir. Koroner arter hastalığı, abdominal obezite, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, polikistik over sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve akantozis nigrikans gibi eşlik eden durumlar insülin direncinin varlığına işaret etmektedir. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda daha sonra tip 2 diyabet gelişebilir. Hastanın özgeçmişinde otoimmünite ilişkili özellikler ve ailede diyabet veya otoimmün hastalık öyküsü de diyabet tiplendirmesinde önemlidir. Otoimmün hastalıkların sıklıkla tip 1 diyabete eşlik edebileceği unutulmamalıdır (1,3,5).

Başvuru Şikayetleri

Plazma glukoz düzeyi ılımlı yüksek olan pek çok hasta asemptomatiktir. Şiddetli hiperglisemisi olan semptomatik hastalarda semptomlar doğrudan hiperglisemiye ve hiperglisemi sonucu ortaya çıkan glukozüriye ve ozmotik diürece bağlıdır. Başlıca hiperglisemi semptomları halsizlik, yorgunluk, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, sık enfeksiyon geçirme, el ve ayaklarda karıncalanma ve bulanık görmedir. Plazma glukoz düzeyi 180-200 mg/dL'nin üzerine çıktığında

böbrek eşiği aşılır, ölçülen değer eşiği ne kadar aşıyorsa o kadar belirgin poliüri, polidipsi, ozmotik diürez ve kilo kaybı görülür. Kaybedilen sıvı yerine konulamazsa dehidratasyon ve elektrolit imbalansı şiddetlenir ve buna bağlı karın ağrısı, takipne, taşikardi, hipotansiyon, fokal güçsüzlük, nöbet geçirme, letarji, koma gibi bulgular ortaya çıkar (3,5,6).

Semptomların görülme süresi ve şiddeti diyabet tiplendirmesi için önemlidir. Semptomlar kısa süre içinde ortaya çıkmışsa ve gürültülü bir seyir varsa daha çok tip 1, yavaş gelişen sessiz semptomlar varsa daha çok tip 2 diyabet düşünülmelidir (1,3).

Klinik Bulgular ve Fizik Muayene Bulguları

Hiperglisemik hastaların çoğu semptomsuz olarak gelir ve hiperglisemileri tesadüfi bir bulgudur. Şiddetli hiperglisemi ile başvuran hastada başlıca fizik muayene bulguları hiperglisemiye yol açan altta yatan klinik durum ve hiperglisemi sonucu gelişen dehidratasyonla ilişkilidir. Özellikle olası enfeksiyon bulguları dikkatli değerlendirilmelidir.

Genel Görünüm: Dehidratasyona bağlı cilt ve mukozalar kuru olabilir. Turgor ve tonus azalmıştır. Deri muayenesinde akantozis nigrikans, vitiligo, enfeksiyon belirtileri, özellikle ayaklarda enfekte yaralar görülebilir. Normal veya zayıf vücut yapısı tip 1, kilolu veya obez görünüm -özellikle abdominal obezite varlığı- tip 2 diyabet yönünden şüpheyi arttırmalıdır.

Kardiyovasküler sistem: Dehidratasyona bağlı taşikardi ve hipotansiyon saptanabilir.

Solunum sistemi: Taşipne ve pulmoner enfeksiyon belirtileri görülebilir. Kussmaul solunum paterni ve ketotik nefes kokusu asidozun bir göstergesi olduğundan eğer saptanmışsa diyabetik ketoasidozu ve insülin eksikliği ile seyreden tip 1 diyabeti düşündürür.

Genitoüriner sistem: Batında enfeksiyon belirtisi olarak üreter traselerinde hassasiyet görülebilir.

Nörolojik sistem: Hiperglisemi ve dehidratasyona bağlı bilinç değişiklikleri, distal ekstremitelerde duyu değişikliği görülebilir (3,5,7).

Laboratuvar Bulguları

Semptomatik şiddetli hiperglisemik hastalar elektrolit düzensizlikleri, diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolarite için değerlendirilmelidir (Tablo 1 ve 2) (3,5,7,8).

Tablo 2. Glukoz ölçümü ile şiddetli hiperglisemi saptanan hastalarda istenecek tetkikler

Tüm vakalarda istenecek tetkikler

Böbrek fonksiyon testleri
 Tam kan sayımı
 Venöz kan gazı (pH)
 Bikarbonat
 Elektrolitler (sodyum, potasyum ve klor dahil)
 Serum ozmolaritesi
 İdrar analizi
 İdrar ya da kanda keton cisimleri

Vaka bazlı istenecek tetkikler

Elektrokardiyografi
 Troponin
 Kan ve idrar kültürü
 Gebelik testi
 Laktik asit düzeyi

Diyabet tipini belirlemede kullanılan serum c peptid ve insülin düzeylerinin acil serviste ölçülmesi önerilmez. Oral glukoz tolerans testi ve hemoglobin A1c ölçümünün acil şartlarında yapılması gerekli değildir.

Radyolojik Değerlendirme

Hiperglisemik hastalarda rutin olmamakla birlikte enfeksiyonlara yatkınlık arttığı için şüphe halinde akciğer grafisi çekilebilir. Olası enfeksiyon odağı açısından (örn; kolesistit veya apandisit vb.) batın ve pelvik ultrasonografi yararlı olabilir. Gerekli görülürse tanısal amaçlı farklı görüntülemeler yapılabilir (2,3).

Tedavi

Şiddetli hiperglisemisi olan hastalarda tedavi yaklaşımı diyabetin akut metabolik acilerinden olan diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum dışlandıktan sonra olası diyabet tipine ve acil serviste ölçülen plazma glukoz değerine göre planlanmalıdır (3,5,6). Şiddetli hiperglisemide tedavi planı hastanın glukoz düzeyi, biliniyorsa diyabetin tipi ve süresi ve eşlik eden hastalıkların varlığı ile yakından ilişkilidir

Tip 2 diyabet tanısı henüz konulmamış olan ancak tip 2 diyabet zemininde hiperglisemi geliştiği düşünülen asemptomatik bir hastada rastgele plazma glukoz değeri 126-199 mg/dL aralığındaysa, acil servisten taburcu edilerek ayaktan takip edilmesi uygundur. Hastanın tip 2 diyabet ön tanısı ile tanı kriterleri gözden geçirilmeli, diyabet olasılığı hakkında bilgilendirilerek ileri araştırma yapılmak üzere

re uygun merkeze yönlendirilmesi sağlanmalıdır. Glisemi düzeyi ne olursa olsun hiperglisemisi saptanan tüm hastalarda anamnezde çok miktarda glukozla tatlandırılmış içecek tüketimi öyküsü varsa, bu tüketimin ve karbonhidrat alımının azaltılması, glukoz içermeyen içecekler ve su ile yeterli hidrasyon sağlanması birkaç gün içinde plazma glukoz seviyelerinin düşmesine yardımcı olacaktır. Bu konuda hastalara bilgi verilmesi önemlidir (2,5).

Tip 2 diyabet tanısı henüz konulmamış olan ancak tip 2 diyabet zemininde hiperglisemi geliştiği düşünülen semptomatik bir hastada acil servise başvurusundaki rastgele plazma glukoz değeri 200-299 mg/dL ve herhangi bir kontrendikasyon (böbrek, karaciğer, kalp yetmezliği, 48 saat içinde intravenöz kontrast madde kullanımı, alkol bağımlılığı) yoksa, acil servisten taburcu edilirken bir oral antidiyabetik ajan olan metforminin günlük 1x500 mg olarak başlanması önerilebilir. Metforminin olası gastrointestinal yan etkilerini önlemek için kademeli doz artışının yanı sıra tok karnına alınması planlanmalıdır. Metformin maksimum günlük dozu 2x1000 mg olacak şekilde haftada bir 500 mg arttırılmalı ve hastanın en kısa sürede aile hekimi, iç hastalıkları veya endokrinoloji uzmanı tarafından ayaktan takip edilmesi sağlanmalıdır. Hastaya acil şartlarında metformin başlanması mümkün olmayacaksa ya da kontrendikasyon varsa en kısa sürede tedavi ve takip için uygun merkeze yönlendirilmelidir (5,10).

Tip 2 diyabet tanısı henüz konmamış olan semptomatik bir hastada tip 2 diyabet zemininde şiddetli hiperglisemi geliştiği düşünülüyorsa, ölçülen rastgele plazma glukoz değeri ≥ 300 mg/dL ise, sıklıkla önerilen yaklaşım Rush Acil Servis Hiperglisemi Müdahalesi (Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention: REDHI) protokolünde olduğu gibi acil serviste subkutan hızlı etkili insülin verilerek glukozun düşürülmesi ve uzun etkili bazal insülin tedavisi başlanarak hastanın taburcu edilmesidir. Hastanın genel durumu, dehidratasyon bulgularının varlığı (kan basıncında ortostatik düşüş, taşikardi) ve derecesine göre sıvı tedavisi intravenöz ya da oral olarak planlanabilir. Şiddetli hiperglisemilerde dehidratasyon belirgin olduğu için intravenöz sıvı tedavisi önerilen yaklaşımdır. İhtiyaca göre değişmekle birlikte ilk 1 saatte 1000 cc takiben saatte 250-500 cc izotonik % 0.9 sodyum klorür verilmelidir. İnsülin başlanmadan yalnızca etkili sıvı tedavisi bile glukoz değerlerinin kontrolünde yararlı olur. Şiddetli hiperglisemik hastada acil serviste intravenöz sıvı tedavisi ve beraberinde subkutan 0.1-0.15 ünite/kg dozunda hızlı etkili insülin (Aspart, lispro ya da glulisin insülin) ile plazma glukozu 200 mg/dL'nin altına indirilmelidir. İnsülin tedavisinin potansiyel dezavantajı hipoglisemiye neden olma olasılığıdır. Bu nedenle hızlı etkili insülin dozu verilirken en az iki saatte bir, tercihen saatte bir, glukoz takibi yapılmalıdır. İlk dozla beklenen etki sağlanamadıysa, glukoz değeri 200 mg/dL'nin altına inmediyse aynı bolus dozu tekrarlanır. Özellikle beden kitle indeksi >35 kg/m² olanlar ve insülin direnci

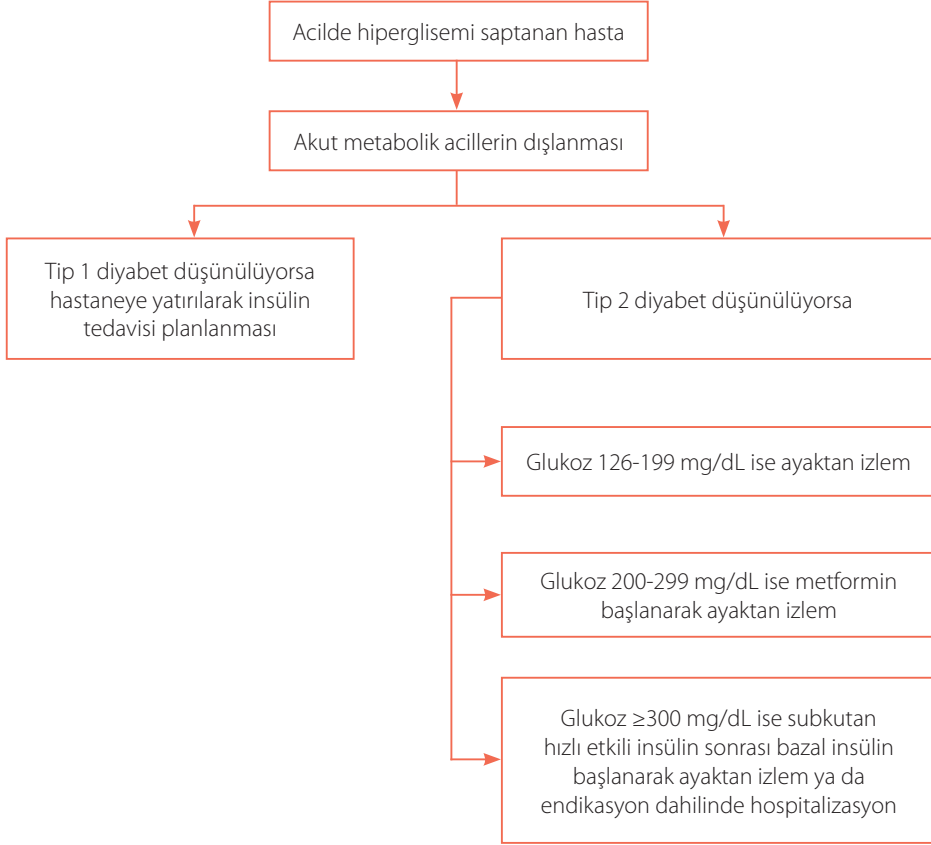
bulguları bulunanlarda (akantozis nigrikans, polikistik over sendromu, steroid tedavisi) daha yüksek bolus dozu gerekebilir (5). Glukoz değeri 200 mg/ dL'nin altına indiğinde uzun etkili bazal insülin (Glarjin ya da detemir insülin) sabit 10 ünite/gün ya da günlük kilogram başına 0.1-0.2 ünite (0.1-0.2 ünite/kg/gün) subkutan olarak planlanmalıdır. İlk doz bazal insülin hasta acil servisten ayrılmadan yapılmalı ve hasta bir süre gözlenmelidir. Bazal insülin dozu her gün aynı saatte yapılacak şekilde ayarlanmalıdır. İnsülin tedavisinin bir başka olası yan etkisi de potasyumun insülin etkisi ile hücre içi girmesi ve hipokalemi gelişmesidir. Acilden ayrılmadan önce potasyum düzeyini kontrol etmek ve glukoz için hedef değer olarak bildirilen 120 ila 180 mg/dL'ye ulaşmak önerilmektedir (5,8).

Bazal insülin tedavisinin başarılı olabilmesi için imkan varsa acil serviste diyabet eğitim hemşiresi tarafından ilk diyabet eğitimi verilmelidir. Hastaya subkutan insülin uygulaması gösterilmeli, insülini hangi dozda, hangi saatte ve vücudunun hangi bölgesine yapması gerektiği öğretilmelidir. Hastanın bir glukometre temin etmesi ve günde en az iki kez düzenli glukoz ölçümü yapması için gerekli eğitim verilmelidir. Hipoglisemi konusunda bilgi verilerek nasıl tedavi edileceği öğretilmelidir. Acil şartlarında diyabet eğitim hemşiresi ile hastayı görüşürme imkanı yoksa eğitim kalemleri, görseller ve video eğitimleri kullanılabilir (5).

Hasta acil servisten taburcu edilirken en kısa sürede aile hekimine veya iç hastalıkları ya da endokrinoloji uzmanına başvurması konusunda uyarılmalıdır. İmkan varsa ayaktan takip edecek hekime bilgi vererek hastanın takibi sağlanmalıdır. Acil şartlarında insülin başlanarak hastanın ayaktan takibe yönlendirilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Şiddetli hiperglisemisi olan hastaların gerekli hallerde endikasyon dahilinde hospitalize edilerek insülin başlanması ve diyabet eğitimi alması daha uygun olabilir (5,9).

Ön tanı olarak tip 1 diyabet düşünülen hastalar, şiddetli hiperglisemi durumunda diyabetik ketoasidoz tanısı konulmamış olsa bile hastaneye yatırılarak daha detaylı değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Hastaneye yatırma imkanı bulunmuyorsa hasta acilden taburcu edilmeden önce endokrinolog görüşü alınmalı, insülin tedavisi de dahil olmak üzere tedavi ve takip planları yapılmalıdır (3,5,6).

Şiddetli hiperglisemi ile acilde görülen hastanın şuuru uykuya eğilimli, stupor veya koma hali bulunuyorsa, oral alımı yetersizse, bulantısı ve şiddetli kusması mevcutsa, belirgin dehidratasyon durumu varsa, tip 1 diyabet ön tanısı konmuşsa veya altta yatan diyabet tanısı bulunuyorsa bu hastalar acil serviste intravenöz sıvı ve insülin tedavisi ile izlenmeli ve mümkünse acil müdahaleden sonra hospitalize edilerek tedavilerine devam edilmelidir. Bilinen diyabeti veya ek özellikleri nedeniyle acil serviste intravenöz tedavi verilmesi gereken şiddetli hiperglisemili hastaya yaklaşım şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Acil serviste hiperglisemi saptanan hastaya yaklaşım (5,9)

Intravenöz hidrasyon, dehidratasyon bulguları belirgin olan hastalarda intravasküler volümü artırmak ve renal perfüzyonu sağlamak açısından önemlidir. İhtiyaca göre değişmekle birlikte altta yatan kardiyovasküler hastalıklar ve idrar çıkışı değerlendirilerek ilk 1 saatte 1000 cc takiben saatte 250-500 cc izotonik % 0.9 sodyum klorür verilmelidir. Hipernatremiye eğilim varsa %0.45 sodyum klorür tercih edilebilir.

İnsülin tedavisi intravenöz olarak planlandığında, 0.05-0.1 ünite/kg regüler insülin intravenöz bolus olarak verildikten sonra, % 0.9 sodyum klorür içerisinde 0.1 ünite/kg/saat dozunda uygulanmalıdır. Bu durumda saatlik kan glukoz takibi yapılmalıdır. Hedeflenen glukoz düşüşü saatte 50-75 mg/dL'dir. Saatlik olarak glukoz değeri 50 mg/dL'den daha az düşmüşse verilen doz iki katına çıkılmalı, 75 mg/dL'den daha hızlı düşmüşse verilen saatlik doz yarıya indirilmelidir. Ölçülen glukoz değeri 200 mg/dL düzeyine ulaşınca hipoglisemiyi önlemek için diğer koldan %5 dekstroz verilmeye başlanmalı, saatlik insülin infüzyon hızı 0.05 ünite/kg/

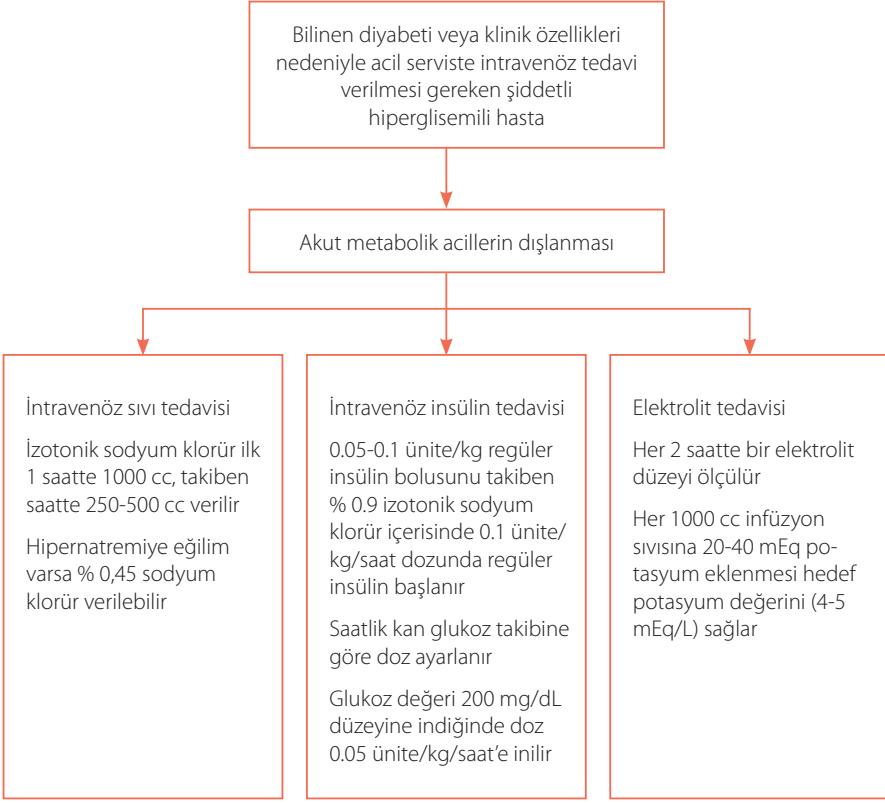
saate indirilmelidir. İntravenöz insülin tedavisine hastanın genel durumu düzeliş, oral alımı sağlanana kadar devam edilmelidir.

İnsülin verilen kişilerde potasyum hücre içine gireceğinden ve hipokalemi gelişebileceğinden her 2 saatte bir yakın elektrolit takibi yapılmalıdır. Ölçülen potasyum değeri < 3.3 mEq/L ise insülin infüzyonu ertelenerek önce potasyumun 3.3 mEq/L'nin üzerinde bir değere çıkarılması için replase edilmesi önerilir. Hedef potasyum aralığı 4-5 mEq/L'dir. Her 1000 cc infüzyon sıvısına ihtiyaca göre 20-40 mEq potasyum eklenmesi hedef potasyum değerini sağlamaya yardımcı olacaktır. Hastaya potasyum verilmesi için öncelikle idrar çıkışının sağlanmış olduğundan emin olunmalıdır (1,3).

Bu hastaların acil servisten taburcu edilmesi uygun olmadığından hastaneye yatırılarak tedavilerine hastane şartlarında devam edilmesi önerilir. Genel durumu düzeldiğinde ve oral alımı yeterli hale geldiğinde intravenöz insülinde subkutan insüline geçilmesi planlanmalıdır.

İzlem

Acilden taburcu edilerek ayaktan izleme alınan ya da hospitalize edilen hiperglisemik hastayı değerlendirecek olan hekim hastanın henüz diyabet tanısı yoksa tanı kriterlerini gözden geçirmeli, uzun vadeli ilaç tedavisi yönünden diyabet tiplendirmesini yapmalı, yaşam tarzı değişikliklerini içeren beslenme ve egzersiz tedavilerinin planlanmasını ve kapsamlı diyabet eğitimi almasını sağlamalıdır. Diyabet eğitimi sırasında hipoglisemi, hiperglisemi, diyabet tedavi seçenekleri, glukoz ölçüm yöntemleri, diyabetin akut ve kronik komplikasyonları hakkında hastaya ve ailesine bilgi verilmelidir. Hipoglisemi anında glukagon tedavisinin uygulanması hasta ve yakınlarına öğretilmelidir (3,5,9). Diyabetik bir hastada kısa dönem izlemde açlık ve tokluk glisemi, uzun dönem izlemde hemogloblin A1c takibinin önemi vurgulanmalıdır. Diyabetik hastalar takipleri konusunda bireysel sorumluluk üstlenmelidir (1).

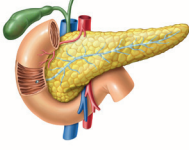


Şekil 2. Bilinen diyabeti olan veya ek özellikleri nedeniyle acil serviste intravenöz tedavi verilmesi gereken şiddetli hiperglisemili hastaya yaklaşım (3)

Kaynaklar

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S19–S40.
2. Wexler DJ. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. Son güncelleme: Ekim, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. [Erişim tarihi: 8 Kasım 2022]
3. Diyabetin Akut Komplikasyonları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022*. 15. baskı (Çevrimiçi yayın): Temmuz 2022 (Güncellenmiş baskı). 2022: 159-172. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf. [Erişim tarihi: 8 Kasım 2022]
4. Sahin L, Ercin D. Evaluation of the diagnosed incidental diabetes mellitus in patients with hyperglycaemia in the emergency department. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14808.
5. Schwartz X, Sullivan A. Management and disposition of adults with new-onset hyperglycemia without hyperglycemic emergency. 2021. <http://www.emdocs.net/management-and-disposition-of-adults-with-new-onset-hyperglycemia-without-hyperglycemic-emergency/>. [Erişim tarihi: 8 Kasım 2022]

6. Pick AJ, Pick DL, Schmeltz LR. Management of acute hyperglycemia in urgent care (Part 1). <https://www.jucm.com/management-acute-hyperglycemia-urgent-care-part-1/>. [Erişim tarihi: 8 Kasım 2022]
7. Lewis D. Non-emergent new onset, symptomatic, severe hyperglycemia. Eylül, 2020. <https://sjrhem.ca/non-emergent-new-onset-symptomatic-severe-hyperglycemia/>. [Erişim tarihi: 8 Kasım 2022]
8. Driver BE, Olives TD, Bischof JE, Salmen MR, Miner JR. Discharge glucose is not associated with short-term adverse outcomes in emergency department patients with moderate to severe hyperglycemia. *Ann Emerg Med*. 2016;68(6):697-705.e3.
9. Munoz C, Villanueva G, Fogg L, Johnson T, Hannold K, Agruss J, ve ark. Impact of a subcutaneous insulin protocol in the emergency department: Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention (REDHI). *J Emerg Med*. 2011;40(5):493-498.
10. McNaughton CD, Self WH, Slovis C. Diabetes in the emergency department: Acute care of diabetes patients. *Clin Diabetes*. 2011;29(2):51-59.



BÖLÜM 9

DİYABETİK HASTADA HİPOGLİSEMİ

Özlem TURHAN İYİDİR¹

OLGU

Elli beş yaşındaki kadın hasta sabah saatlerinde duyduğu gürültüye uyanan kızı tarafından odasında yerde bilinci kapalı olarak bulunuyor. Yaklaşık 10 yıldır Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olan ve günde 1 kez uzun etkili insülin (glarjin U100 ,24 Ünite) kullanan hastanın son 1 aydır hipoglisemi yaşadığını bilen kızı 112'yi arayıp annesinin kan şekeri ölçüm cihazı ile parmaktan kan şekeri ölçüyor. Kan glukoz düzeyini 23 mg/dL olarak buluyor. O sırada eve gelen acil ekibi de ölçümü doğruluyor ve hastaya damar yolu açarak 50 cc %50 dekstroz uyguluyor. Hastanın bilinci kısa sürede açılıyor. On beş dakika sonra tekrarlanan parmaktan kan şekeri ölçümünde hastanın kan glukozunun 75 mg/dL olduğu görülüyor. Hasta son 1 aydır iştahsızlığı ve aralıklı bulantı yakınmasının olduğunu söylüyor. Özellikle geceleri soğuk terleme ile uyandığı ve bir meyve yeyince yakınmaları azaldığı öğreniliyor. Bu yakınmalarla evde baktığı kan şekerinin en düşük 52 mg/dL olduğunu belirtiyor. Hastanın acil serviste yapılan ileri değerlendirmelerinde kan BUN düzeyi 40 mg/dL (6-24 mg/dL) kreatinin düzeyi 3.5 mg/dL (0.59-1.04 mg/dL), karaciğer fonksiyon testleri normal ve spot idrar tetkikinde proteinüri saptanıyor. Hastanın 1 yıl önceki kontrolünde de kan kreatinin düzeyinin 1.8 mg/dL olduğu ve diyabetik nefropati saptandığı öğreniliyor. Hastanın beslenme eğitimi gözden geçiriliyor, insülin dozu azaltılıyor (14 Ünite) ve Hba1c ve kan şekeri takibi ile dahiliye/endokrinoloji polklinikğine kontrole gelmek üzere acil servisten taburcu ediliyor.

¹ Doç. Dr., Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinolojisi BD., oturhaniyidir@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5305-6807

Tanı Kriterleri

Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin <70 mg/dL altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir.

Hipoglisemi kan şekeri düzeyi ve semptomlara göre 3 evrede değerlendirilir

- » Hafif (evre 1) hipoglisemi: <70 mg/dL ve ≥ 54 mg/dL
- » Orta hipoglisemi (evre 2) <54 mg/dL
- » Ciddi hipoglisemi (Evre 3) ise başka birinin yardımı olmaksızın hipoglisemiden çıkılamayacak kadar mental ve/veya fiziksel fonksiyonlarda bozulmanın olduğu hipoglisemi evresidir,

Rölatif veya psödohipoglisemi ise kişinin hipoglisemiyi düşündürecek belirtiler tarif etmesine rağmen kan glukoz düzeyinin >70 mg/dL olarak ölçüldüğü durumdur [1].

Tanım

Hipoglisemi; otonom ve nöroglikopenik semptomlarla ilişkili olan normal seviyenin altındaki kan glukoz düzeyidir.

Hastaların hipoglisemi semptomları gösterdiği kan glukoz düzeyi değişken olduğundan, hasta semptomatik olsun veya olmasın kendi kendine kan glukoz düzeyinin 70 mg/dL altında olması hastayı veya hastaya bakım veren kişiyi hipoglisemi açısından uyarması gereken seviye olarak kabul edilmiştir (2). Bu düzey hastayı klinik olarak önemli hipoglisemi geliştirme olasılığı konusunda uyarmalı, karbonhidrat alımını ve yeniden glukoz ölçümünü teşvik etmeli ve hasta araba kullanmak gibi kritik görevlerden kaçınmalıdır.

Genel Bilgiler

Hipoglisemi, diyabetik hastalarda glisemik kontrolü zorlaştıran en önemli faktördür. İnsülin sekretegogları (sülfonilüre, meglitinidler) ve insülin bu hastalarda hipogliseminin ana nedenleridir Diyabetik olmayan bireylerde kan glukoz düzeyi düşmeye başladığında bazı fizyolojik mekanizmalar devreye girer. Hipoglisemiye ilk cevap insülin seviyesinin azalması, ikinci cevap ise glukagonun artmasıdır. Kan glukoz seviyesi düşmeye devam ederse kontrregülatuar hormonlar (adrenalin, kortizol) da artar. Bu mekanizmaların sonucunda karaciğerde ve böbrekte glukoz yapımı artar. Ayrıca bu hormonal değişiklikler sonucunda kişide karbonhidrat

tüketme ihtiyacı doğar. Diyabetik hastalarda bu fizyolojik yanıtlar kaybolur veya azalır. Terapötik hiperinsülinemi varlığında düşen glukoz konsantrasyonuna karşın insülin düzeyi azaltılamaz, glukagon artırılmaz ve ayrıca semptoadrenal yanıt da küntleşir. Bu durum zamanla hipogliseminin farkında olunmaması ile sonuçlanır. Bu tablo hipoglisemi ilişkili otonom yetmezlik olarak adlandırılır ve bu hastalarda ciddi hipoglisemi riski yaklaşık 6 kat artar (3).

Diyabetik hastalarda hipoglisemi şu durumlarda gelişir:

1. insülin veya insülin sekretogog dozunun fazla olması;
2. ekzojen karbonhidrat alımının azalması (öğün atlama, uzamış açlık, gastroparezi veya malabsorbsiyon)
3. insülin duyarlılığının arttığı durumlar (egzersiz, kilo kaybı)
4. endojen glukoz yapımının azaldığı durumlar (karaciğer yetmezliği veya alkol alımı)
- 5) insülin klirensinin azalması (böbrek yetmezliği)
6. diyabetik otonom nöropati.

Tip 1 diyabetik hastalar, on yıldan uzun süreli diyabeti olan bireyler, çocuklar, ileri yaşlılar ve hipoglisemi ilişkili otonomik yetmezliği olanlar hipoglisemi açısından riskli gruplardır (4).

Başvuru Şikayetleri

Hipoglisemi semptomları adrenerjik ve nöroglukopenik semptomlar olarak iki grupta sınıflanır.

Adrenerjik semptomlar çarpıntı ve taşikardi, terleme, tremor, açlık hissi, bulantı ve huzursuzluktur.

Nöroglukopenik semptomlar ise halsizlik, letarji, konuşma güçlüğü, bulanık görme, başdönmesi, konfüzyon, nöbet ve komadır.

Adrenerjik belirtiler genellikle nöroglukopenik belirtilerden önce ortaya çıkar. Evre 3 hipoglisemi tanı konulmaz ve tedavi edilmezse bilinç kaybı, nöbet, koma ve ölüme ilerleyebilir. Hipoglisemi aynı zamanda düşmeye veya motorlu araç kazalarına da sebep olarak diyabetik bireye ve etrafındakilere de zarar verir. Nadiren ölümcül epizotların ventriküler aritminin sonucu olduğu düşünülmektedir (4).

Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Hafif ve orta şiddetteki hipoglisemi ataklarının çoğu hastalar tarafından evde aldıkları önlemlerle tedavi edilir. Hastaların acil servis başvuruları genellikle ciddi hipoglisemideyken olur. Bu nedenle diyabetik olduğu bilinen bir hastada yeni gelişen bilinç bulanıklığı mevcutsa aksi kanıtlanmadığı takdirde hipoglisemi

ön planda düşünölmelidir. Hasta veya yakınları hipoglisemiyi presipite edecek faktörler açısından sorgulanmalı, hastanın kullandığı antihiperglisemik ajanlar ve son zamanlardaki doz değışimleri öğrenilmelidir.

Genellikle hipogliseminin spesifik bir fizik muayene bulgusu yoktur ve bulgular santral ve otonom sinir sistemi ile ilişkilidir. Hastanın cildi sıcak ve terli olur (5). Muayenede ayrıca hipotermi, takipne ve taşikardi görölebilir ve. Baş boyun muayenesinde bulanık görme, normal veya fikse veya dilate pupiller saptanabilir.

Eşlik eden karaciğer yetmezliğı varsa ikter bulunabilir. Kardiyak muayenede disritmi saptanabilir. Nörolojik bulgular ise koma, konfüzyon, koordinasyon bozukluğu, tremor, konvülyon ve diplopi olabilir.

Laboratuvar Bulgular

Ciddi hipoglisemisi olan hastaların çoğunda ilk veri parmaktan yapılan glukoz ölçümü ile elde edilir. Hastanın öyküsü ve başvuru yakınması hipoglisemi tanısı ile uyumlu ve glukometre ile ölçölen kapiller kan glukoz seviyesi hipoglisemiyi destekliyorsa ayrıca laboratuvar da kan glukoz değerdirmesi için tedaviyi geciktirmeye gerek yoktur. Ancak şüphe mevcutsa plazma veya serumda glukoz ölçümü yapılmalıdır. Polistemia verada, lösemide ve hemolitik krizde tam kandan yapılan glukoz ölçümleri (kapiller glukoz ölçümü) yanlış düşük olduğı unutulmamalıdır. Glukometre ile yapılan ölçümler için glukometrenin özellikle <75 mg/dL altında doğru ölçüm yaptığından emin olunmalıdır. Eğer hipogliseminin etiyojisine dair hikaye kıstlı veya hikâye alınamıyorsa insölin, proinsölin, C-peptid, beta-hidroksibütirat, sülfonilüre-meglitinid düzeyi ve kortizol seviyeleri de değerdendirilmelidir(2).

Ayırıcı Tanı

Diyabetik hastalarda hipogliseminin neredeyse tamamının sebebi diyabet ilaçlarıdır. Bu nedenle hasta veya yakınından alınacak detaylı bir öykü ayırıcı tanıda önemlidir. Diyabeti olmayan hastalarda ise diyabetik ilaçların bilinçli veya kazara uygulanması, alkol kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezliğı, adrenal yetmezlik, insölinoma, nesidioblastozis ve baryatrik cerrahi ilişkili hipoglisemi ayırıcı tanıda akla gelmelidir(6).

Tedavi

Hastaların çoğı evre 1 ve evre 2 hipoglisemiyi glukoz veya karbonhidrat içerikli besinler alarak kendileri tedavi ederler. Yaklaşık 15-20 gr hızlı etkili karbonhidrat

alınması ve 15 dakika sonra yeniden kan şekeri ölçülmesi önerilir. Bu basamakta saf glukoz (3-4 adet glukoz tablet) tercih edilmekle birlikte karbohidratın herhangi bir formu (150-200 ml meyve suyu, 4-5 adet kesme şeker) ile de kan glukozu yükselir. Besin içeriğindeki yağ akut glisemik cevabı yavaşlatacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle çikolata-gofret tercih edilmemelidir. Glukometre ile ölçülen kan şekeri 100 mg/dL üzerinde olana kadar 15 dakikada bir 15 gr karbohidrata devam edilir. Buna 15/15 kuralı denilir. Kan şekeri 100 mg/dL üzerine çıktığına ise kişiye ara veya ana öğün alması önerilir(7)

Ciddi hipoglisemi tedavisi ise Glukagon veya intravenöz (IV) dekstroz uygulanarak yapılır. Glukagon erişkinde 1 mg olarak subkutan veya intramüsküler yoldan hastanın bir yakını tarafından uygulanır. Yaklaşık 15 dakika sonra bilinç düzelir. Uygulama sonrası hiperglisemi, bulantı ve kusma gelişebilir. Bu nedenle bilinç açılır açılmaz, henüz bulantı başlamadan ağızdan da karbohidrat verilmelidir. Glukagon kullanıma hazır sabit dozda glukagon içeren kitler halinde bulunmaktadır. Glukagon kitlerinin son kullanma tarihi uygulama öncesi kontrol edilmelidir(8).

Ciddi hipoglisemide ve bilinci kapalı hastada standart tedavi parenteral IV glukozdur. Intravenöz olarak %50 dekstroz ile 25 gr glukoz (100 ml'de 50 gr dekstroz içeren solüsyondan 50 ml puşe) verilmesi önerilmektedir. Eğer %50 dekstroz elde yoksa %20 dekstroz 125 ml veya %10 dekstroz 250 ml en kısa sürede i.v uygulanmalıdır. Bilinci kapalı hastada ilk uygulamadan sonra bilinç açılmaz ise bu tedaviler tekrarlanmalıdır.

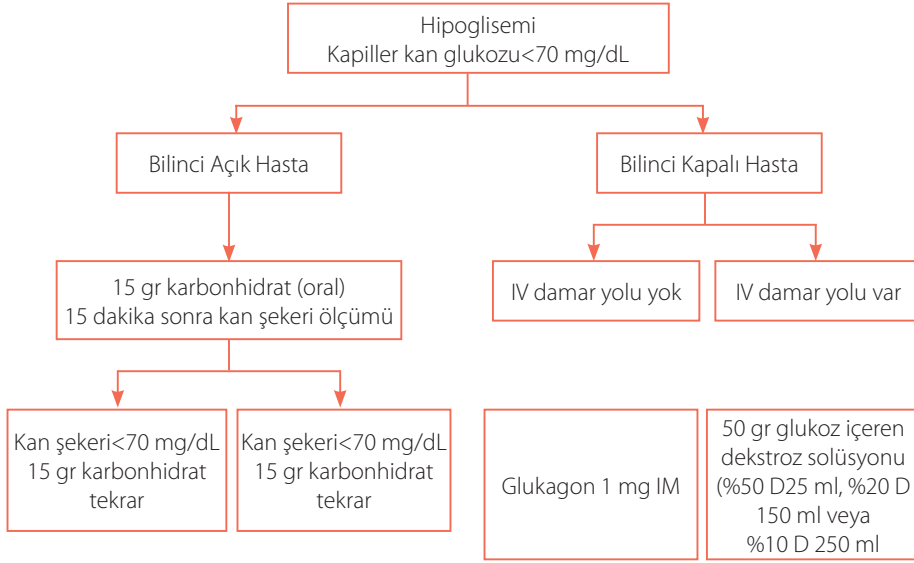
Tedavi algoritması şekil 1 de gösterilmiştir.

Ancak etkisi geçici olacağından öglisemiye sağlamak için daha sonra %5 veya %10 dekstroz ile infüzyona devam edilmelidir. İnfüzyona devam edilirken eğer yüksek volümde mayı alıyorsa hastanın volüm durumu ve elektrolitleri de monitorize edilmelidir(6).

Takip ve Önleme

İnsülin kullanan hasta hipoglisemiye girmişse, kullandığı insülinin etki süresine ve ne sıklıkta insülin uyguladığına bağlı olarak monitorizasyon süresi değişir. Eşlik eden böbrek veya karaciğer yetmezliği varsa ve insülin veya insülin sekretegogu kullanıyorsa daha uzun süre monitorize etmek gerekir.

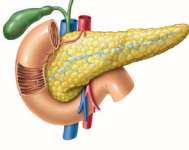
Hasta hipoglisemiden çıktıktan sonra kullandığı diyabetik ajanlar dikkatle gözden geçirilmelidir. Egzersiz, besin tüketiminde azalma veya alkol tüketimi durumlarında ilaçlarını nasıl değiştirmesi gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Kendi kendine glukoz monitorizasyonu, hipoglisemi semptomları ve hipoglisemi tedavisi konularında yeniden eğitilmeli, hastaya glukagon kiti reçete edilmelidir(1).



Şekil 1. Acil serviste hipoglisemi yönetimi

Kaynaklar

1. American Diabetes, A., 6. *Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S55-S64.
2. Blonde, L., et al., *American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update*. Endocr Pract, 2022. **28**(10): p. 923-1049.
3. Cryer, P.E., *Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes*. N Engl J Med, 2013. **369**(4): p. 362-72.
4. Cryer, P.E., *The Prevention and correction of hypoglycemia*, in *Handbook of Physiology*, A.D.C. L.S. Jefferson, Editor. 2001, Oxford University Press New York p. 1057-1092.
5. Cryer, P.E., et al., *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 709-28.
6. Guzman H, W.-H.L.D., *Diabetic Emergencies: Ketoacidosis, Hyperglycemic Hyperosmolar State, and Hypoglycemia*, in *Endocrine Emergencies*, S. AL, Editor. 2022, Elsevier Inc: Philadelphia. p. 167-182.
7. McCall, A.L., *Insulin therapy and hypoglycemia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2012. **41**(1): p. 57-87.
8. Beato-Vibora, P.I. and F.J. Arroyo-Diez, *New uses and formulations of glucagon for hypoglycaemia*. Drugs Context, 2019. **8**: p. 212599.



BÖLÜM 10

NONDİYABETİK HİPOGLİSEMİ

Mustafa CESUR¹

OLGU

37 yaşında erkek hasta, öğlen yemeğinden yaklaşık 5 saat sonra ve bir miktar eforlu aktiviteyi takiben bilinç kaybı ile acil servise başvurdu ve yapılan tetkiklerde plazma glukozu 43 mg/dL olarak bulundu. Hastanın öyküsünde yaklaşık 6-7 aydır, hem açlık döneminde, hem de yemek sonrası dönemde görülen ve zaman zaman olan ağız ve dilde uyuşma, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, terleme ve fenalık hissi gibi bulgular oluyormuş ve birşeyler yiyince düzeliyormuş. Aile öyküsünde benzer şikayetler ve ilişkili bir hastalık mevcut değilmiş. Hasta ve ailesinde diabetes mellitus bulunmuyormuş. Hastada biyokimyasal olarak hipoglisemi tespit edilmesi üzerine 50 cc IV %50 Dekstroz ve takiben %10 dekstroz 100 cc/saat hızıyla toplam 250 cc verildi ve hastanın plazma glukozu 114 mg/dL'ye yükseldi. Şuuru açıldı ve sonrasında yavaş emilen karbonhidrat içeren bir yemek yedirilerek hastanın tedavisi tamamlandı. Hasta nöroloji bölümünce değerlendirildi ve herhangi bir nörolojik bulgu tespit edilmedi. Endokrinoloji bölümüne yönlendirilerek hasta taburcu edildi. Endokrinolojide yapılan tetkiklerde açlık plazma glukozu 33 mg/dL, eş zamanlı insülin düzeyi 16.8 mU/L, c-peptid düzeyi 4.3 µg/L olarak bulundu. Hastaya insülinoma ön tanısıyla dinamik üst abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve pankreas gövde kısmında yaklaşık 1.5 cm çapında bir kitle tespit edildi. Sonrasında endoskopik ultrasonografi ile pankreastaki 1.5 cm çaplı kitle teyit edildi ve hasta operasyona yönlendirildi. Operasyon ile kitle çıkarıldı ve patolojik değerlendirme iyi diferansiye nöroendokrin tümör olarak belirlendi ve insülinoma tanısı netleşti. Hastanın operasyon sonrasında bir daha operasyon öncesi dönemde görülen semptomları ve hipoglisemik atağı olmadı.

¹ Prof. Dr., Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., drcesur@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1029-2604

Tanı Kriterleri

Diyabetik olmayan bireylerde

- » plazma glukoz düzeyi 55 mg/dl altında iken
- » eşik eden klinik semptomlar
- » glukoz ile semptomların düzelmesi

Tanım

Hipoglisemi, plazma glukoz konsantrasyonunda semptom yapacak kadar düşme olmasıdır. Hipoglisemi genellikle 70 mg/dL'nin altındaki bir plazma glukoz konsantrasyonu ile tanımlanır; ancak, plazma glukoz konsantrasyonu 55 mg/dL'nin altına düşene kadar belirgin belirti ve semptom ortaya çıkmayabilir.

Kan şekeri biyokimyasal normaller içinde olduğunda dahi hızlı bir şekilde ani düşüşler semptom yaratabilir. Sonuç olarak hipogliseminin tanımı; düşük serum kan şekerinin varlığı, bu sırada semptomların olması, glukoz alımı ile semptomların düzelmesini içermektedir.

Semptomatik hipoglisemi klinik olarak Whipple triadı kullanılarak teşhis edilir (1). Gerçek hipoglisemi olgularında Whipple triadı bulunmalıdır:

Klasik Whipple Triadı

1. Hipoglisemi semptom ve bulgularının olması
2. Plazma glukozunun 55 mg/dL ve altında olması
3. Glukoz verilmesiyle semptomların kaybolması

Genel Bilgiler

Hipoglisemi, toplumda sıklıkla diabetes mellitus tedavisi sırasında karşılaşılan bir durumdur. Diabetes mellitus tedavisi almayan büyük çocuklarda ve erişkinlerde ender görülür ve çeşitli veya çoklu etiyolojilere bağlı olabilir (1). Sağlıklı kişilerde hipoglisemi semptomları genelde ortalama plazma glukozu <55 mg/dL civarında ise gelişir. Plazma glukozu <60 mg/dL altında ise şüphelidir, eğer 55 mg/dL ise incelenmelidir.

Hipoglisemi; karşı düzenleyici mekanizmalar yani kontregulatuar sistemin iyi fizyolojik etkinliği nedeniyle hipoglisemik ilaç almayan, diabetes mellitus olmayan kişilerde nadirdir. Ancak nondiyabetik hipoglisemi endokrin aciller içinde incelenmesi gereken bir sınıfı oluşturur.

Hipoglisemi Semptomları

Plazma glukozu 70 mg/dL'nin altına düşünce kontregulatuar sistem aktivasyonu başlar, 60 mg/dL'nin altında ise otonomik aktivasyon artışı oluşur ve semptomlar belirginleşir. Ciddi semptomlar genellikle plazma glukozu 50 mg/dL'nin altına inince görülür. Hipoglisemi eşiğinin 55 mg/dL olduğu konusunda bir konsensüs vardır, ancak önemli olan eşik değer değil, düşük kan şekeri seviyesinin eşlik eden klinik belirtilerle ilişkili olmasıdır. Hipoglisemi, çoğunlukla aşağıdaki belirtilerle ilişkilidir:

1. Adrenerjik belirtiler; terleme, titreme ve çarpıntı gibi artmış katekolaminerjik yanıtla bağlantılı belirtiler
2. Nöroglukopenik belirtiler; serebral glukoz konsantrasyonundaki düşüşün neden olduğu dizartri, konfüzyon, epilepsi, görme ve davranış bozukluğundan komaya kadar değişen belirtiler

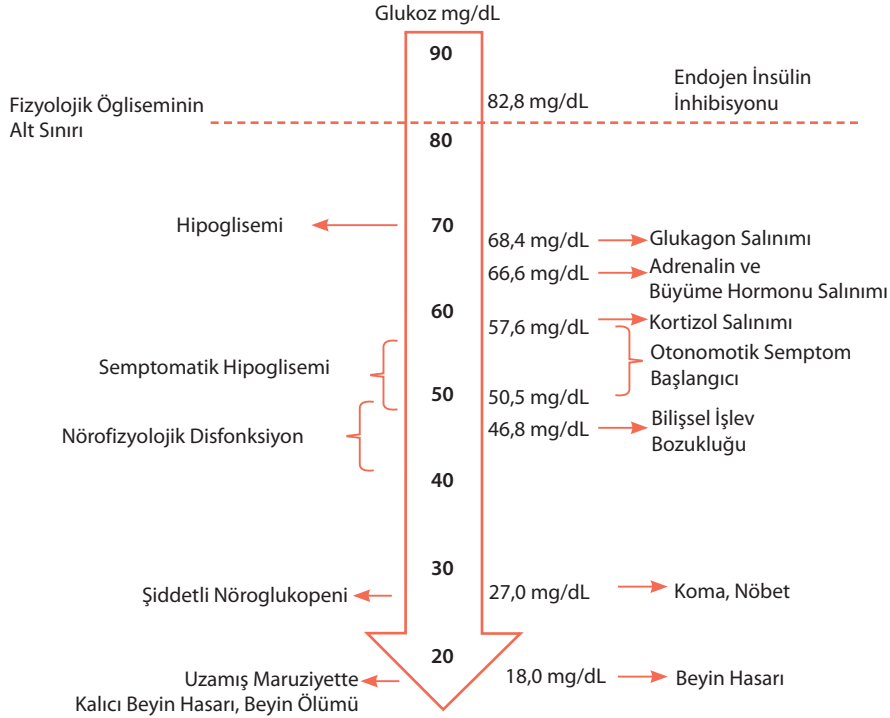
Adrenerjik aktivasyon artışında genellikle hafif ve orta derecede hipoglisemi durumunu içeren minör semptomlar olur. Semptomlar bireyler arasında farklılıklar gösterebilir ancak her birey benzer şekilde atak yaşar. Plazma glukozu daha da fazla düşerse başta beyin olmak üzere sinir sistemine glukoz girişi azalır ve buna bağlı nöroglukopenik semptomlar ortaya çıkar. Ciddi hipoglisemi durumunu içeren majör semptomlar oluşur. Ciddi hipoglisemide EKG değişiklikleri de olabilir ve QT uzaması görülebilir (2). Hipoglisemi asemptomatik olarak sessiz de seyredebilir ve özellikle nondiyabetik akut koroner sendrom durumlarında sık ve çoğu zaman asemptomatiktir. Sessiz hipoglisemi, sessiz kardiyak iskemi ile ilişkilendirilmiştir. Sessiz hipoglisemi akut koroner sendrom hastalarında önemli ölçüde daha yüksek ventriküler ekstra sistol veya sürekli olmayan (nonsustained) ventriküler taşikardi sıklığı ile beraberdir (3). Tablo 1'de hipoglisemide görülen minör ve majör semptom ve bulgular yer almaktadır. Tablo 2'de adrenerjik ve nöroglukopenik semptom ve bulgular görülmektedir. Şekil 1'de kontregulatuar hormonlar için glisemik eşik ve diyabetik olmayan deneklerde hipoglisemiye yanıt olarak hipoglisemi semptomlarındaki değişikliklerin başlangıcı görülmektedir (4).

Tablo 1. Hipoglisemide Görülen Minör ve Majör Semptom ve Bulgular

Minör Hipoglisemi (Kendisi başedebilir)	Majör Hipoglisemi (Başkasının yardımına gereksinim duyar)
<ul style="list-style-type: none">• Açlık hissi• Taşikardi, Çarpıntı• Titreme, Terleme• Solukluk• Huzursuzluk• Baş dönmesi• Görme bozukluğu• Yorgunluk• Esneme	<ul style="list-style-type: none">• Konfüzyon• Kognitif değişiklikler• Kişilik değişiklikleri• Koordinasyon zorluğu• Çift görme• Baş ağrısı• Disoryantasyon• Bilinç kaybı• Koma

Tablo 2. Adrenerjik ve Nöroglukopenik Semptom ve Bulgular

Adrenerjik	Nöroglukopenik
<ul style="list-style-type: none"> • Solukluk • Tremor • Sinirlilik • Anksiyete • İritabilite • Taşikardi • Çarpıntı • Terleme • Güçsüzlük • Açlık hissi • Bulantı 	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopi • Letarji • Konsantrasyon güçlüğü • Konfüzyon • Davranış değişikliği • Paresteziler • Baygınlık • Konvülsyon • Koma • Ölüm



Şekil 1. Kontregulatuar Hormonlar İçin Glisemik Eşik ve Nondiyabetik Bireylerde Hipoglisemi Yanıt Olarak Hipoglisemi Semptomlarındaki Değişikliklerin Başlangıç Değerleri

*4 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır

Nondiyabetik Hipoglisemi Etiyoloji

Nondiyabetik hipoglisemide etiyolojik faktör olarak yer alan oldukça fazla sayıda neden vardır. Genel olarak iki ana gruba ayrılır (5):

1. İnsülin Aracılı Nondiyabetik Hipoglisemi (Hiperinsülinizm)
2. İnsülin Bağımsız Nondiyabetik Hipoglisemi

İnsülin aracılı nondiyabetik hipoglisemide hiperinsülinizm ön plandadır. Endojen ve eksojen nedenler olarak ikiye ayrılır. Endojen nedenler; insülinoma ve adacık hücresi hiperplazisi (nesidioblastoz), post-bariatrik cerrahi, anti insülin antikoru varlığıyla seyreden otoimmün hipoglisemi şeklinde ele alınabilir. Eksojen nedenler; iyatrojenik hiperinsülinizm durumudur ve faktisyöz hiperinsülinemi başta olmak ekzojen insülin veya insülin sekretagolarının (sülfonilüreler ve glinidler) sağlıklı bir kişide alınması sonucu oluşan hiperinsülinemiyi içerir.

İnsülin bağımsız hipoglisemi; alkol, visseral yetmezlik (karaciğer/böbrek yetmezliği), kritik hastalık, primer adrenal yetmezlik, anterior hipofiz yetmezliği, şiddetli sepsis, serebral sıtma, anoreksiya nervoza, kaşeksi, glikojen depo hastalığı, gastrik cerrahi, yüksek insulin-benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) seviyeleri ile seyreden mezenkimal tümörler, anti-insülin reseptör antikoru varlığıyla seyreden otoimmün hipoglisemi, hipoglisemi yapan ilaçları içerir. Tablo 3'de klinik özelliklere dayalı hipoglisemi sınıflaması, Tablo 4'de hipoglisemiye yol açabilecek veya hipoglisemiyi tetikleyebilecek ilaçlar yer almaktadır.

Tablo 3. Erişkinde Klinik Özelliklere Dayalı Hipoglisemi Sınıflaması

Sağlıklı Görünen Bireyler	Hasta Görünen Bireyler
<ul style="list-style-type: none"> • İlaçlar <ul style="list-style-type: none"> • İnsülin veya insülin sekretogoları • Alkol • Diğer ilaçlar • Kazara, gizli veya kötü niyetli hipoglisemi • Endojen hiperinsülinizm <ul style="list-style-type: none"> • İnsülinoma • Fonksiyonel beta hücre bozuklukları (nesidioblastozis) <ul style="list-style-type: none"> • Noninsülinoma pankreatojen hipoglisemi • Postgastrik bypass hipoglisemisi • İnsülin otoimmün hipoglisemi <ul style="list-style-type: none"> • Anti-insülin antikoru • Anti-insülin reseptör antikoru • İdiopatik postprandial hipoglisemi • Fizyolojik <ul style="list-style-type: none"> • Gebelik • Egzersiz 	<ul style="list-style-type: none"> • İlaçlar <ul style="list-style-type: none"> • İnsülin veya insülin sekretogoları • Alkol • Diğer ilaçlar • Kritik hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • Hepatik, renal veya kardiyak yetmezlik • Sepsis • Malnutrisyon • Hormon yetmezliği <ul style="list-style-type: none"> • Kortizol • Glukagon ve adrenalın • Nonislet hücre tümörü

Tablo 4. Hipoglisemiye Yol Açabilen veya Hipoglisemiyi Tetikleyebilen İlaçlar

<ul style="list-style-type: none"> • İnsülin • İnsülin Sekretagogları (Özellikle Sülfonilüreler, Meglitinidler) • Sülfonamidler • Tramadol • Metadon • Topiramet • Tirozin Kinaz İnhibitörleri • Kinolonlar (Özellikle 3. ve 4. Kuşaklar; Moksifloksasin, Levofloksasin, Daha Nadiren Siprofloksasin) • Tigesiklin • Anti-Malariyel İlaçlar (Kinin, Hidroksiklorokin) • Artemisinin Deriveleri (Artesunat, Artemeter) • Kinidin • Salisilat • Disopiramid • Sibenzolin • Pentamidin • Glukagon (Endoskopi Sırasında) • Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri • Anjiyotensin Reseptör Blokerleri • Seçici Olmayan Beta-Blokerler 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinakalset • Kloramfenikol • Ketokonazol • Oksitetrasiklin • İzoniazid • PAS • Etionamid • P-aminobenzoat • Asetaminofen • İndometasin, Propoksifen, Fenilbutazon • MAO İnhibitörleri • Fluoksetin • İmipramin • Lityum • IGF-1 • Gabapentin • Mifepriston • Heparin • 6-Merkaptopürin • Trimetoprim-Sülfametoksazol
---	---

Nondiyabetik Hipoglisemi Sınıflaması

İki tür diyabetik olmayan hipoglisemi vardır; açlık hipoglisemisi ve reaktif hipoglisemi (6,7).

1. Açlık Hipoglisemisi (Postabsortif); sabah, öğün atlandığında veya yemekten 5 saat sonraki zaman diliminde görülür, bir hastalıkla ilişkili olabilir.
2. Reaktif Hipoglisemi (Postprandial); yemek yedikten birkaç saat sonra ortaya çıkar, genellikle yemekten sonraki 1-4 saat içinde görülür.

Geleneksel olarak nondiyabetik hipoglisemik bozukluklar bu şekilde sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, teşhis açısından yararlı olduğu için eleştirilebilmektedir. Bunun sebebi, insülinoma örneğinde olduğu gibi hipogliseminin bazı nedenlerinin hem postabsortif, hem de postprandial hipoglisemi ile kendini gösterebilmesi olarak ele alınır. Faktisyöz hipoglisemi gıda alımından bağımsız olarak düzensiz olarak ortaya çıkan semptomlarla kendini gösterebilir. Klinisyenler için daha yararlı bir yaklaşım, klinik özelliklere dayalı bir sınıflandırmadır (Tablo 3). Sağlıklı görünen insanların, hasta olanlardan farklı hipoglisemik bozuklukları olması muhtemeldir (6).

Nondiyabetik Hipoglisemiye Tanısal Yaklaşım

Whipple tiradının doğrulanması yapılarak tanısal yaklaşıma başlanmalıdır (8). Whipple tiradı tespit edilmiş olan olgularda pankreas dışı nedenler dışlanmalıdır. Renal, hepatik, kardiyak yetmezlik, kortizol ve büyüme hormonu eksikliği, alkol alma durumu, ilaç kullanımı, yakınlarda geçirdiği cerrahi varsa içeriği, özellikle bariatrik cerrahi öyküsü, psikiyatrik öykü ayrıntılı olarak alınmalıdır. Sağlık çalışanları arasında faktisyöz hipogliseminin insidansının yüksek olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Kan testleri semptomatik ataklar sırasında değerlendirilmelidir. Semptom sırasında hipoglisemi tespit edilmişse testler için kan örnekleri alınır ve glikoz, insülin, c-peptid, proinsülin ve beta-hidroksibutirat değerlerine bakılır (8). Kan testleri, endojen (veya ekzojen) insülinin neden olduğu hipoglisemiye diğer mekanizmaların neden olduğu hipoglisemiden büyük ölçüde ayırır. Bununla birlikte, hastalar kliniğe geldiklerinde genellikle asemptomatiktir, bu nedenle bu ayırımı yapabilmek, acil servis ortamları için daha uygundur (7).

Whipple triadı tanımlayan ancak spontan bir hipoglisemi epizodu gözlemlenemeyen olgularda, hipogliseminin tetiklenmesine yönelik uygulamalar yapılabilir. Bu amaçla yapılabilecek en önemli testler 72 saatlik uzamış açlık testi ve karışık yemek (mix meal) testleridir (7). Nondiyabetik hipogliseminin tanısında tetikleyici test olarak oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanımı önerilmemektedir. Uzamış açlık testinin 48 saat ile sınırlandırılmasının da tanıya ulaşmada yeterli olduğuna dair görüşler vardır. Eğer semptomlar sırasında kan şekeri düşüklüğü tespit edilemiyorsa, hipoglisemiye yakından takip ve semptomatik hipoglisemiye daha kolay tespit etmek için sürekli glukoz izlem sistemleri (CGMS)'nin de kullanılabilirliği öne sürülmüştür (8). Roux-en-Y gastrik bypass geçirmiş hastalarda CGM kullanımının karışık yemek testine göre daha fazla hipoglisemi saptadığı bildirilmiştir. Bununla beraber bu cihazlar seçilmiş hastalarda hipogliseminin tespitinde yardımcı olabilirken, diyabeti olmayan kişilerde hipoglisemik bozuklukların teşhisinde kullanılması henüz önerilmemektedir (1). Açlık hipoglisemisini belirlemek için uzamış açlık testi, postprandiyal hipoglisemiye doğrulamak için karışık yemek testinin yapılması önerilir. Uzamış açlık testi 72 saate kadar aç kalmayı gerektirebileceğinden, bu test hipoglisemi gelişiminde oluşacak riskleri azaltmak için hastane ortamında yapılmalıdır (7).

Semptomatik hipoglisemi ile kan testleri eş zamanlı ölçülmeli ve mümkünse oral hipoglisemik ajanlar (sülfonilüreler ve meglitinidler) için bir tarama yapılmalıdır. Daha sonra 1 mg intravenöz (IV) glukagon uyarımı yapılarak, 30 dakika boyunca her 10 dakikada bir glukoz yanıtı izlenebilir ve tanıyı güçlendirir (1). Eğer 30 dakikanın sonunda kan glukoz düzeyi 25 mg/dL'den fazla yükselirse bu has-

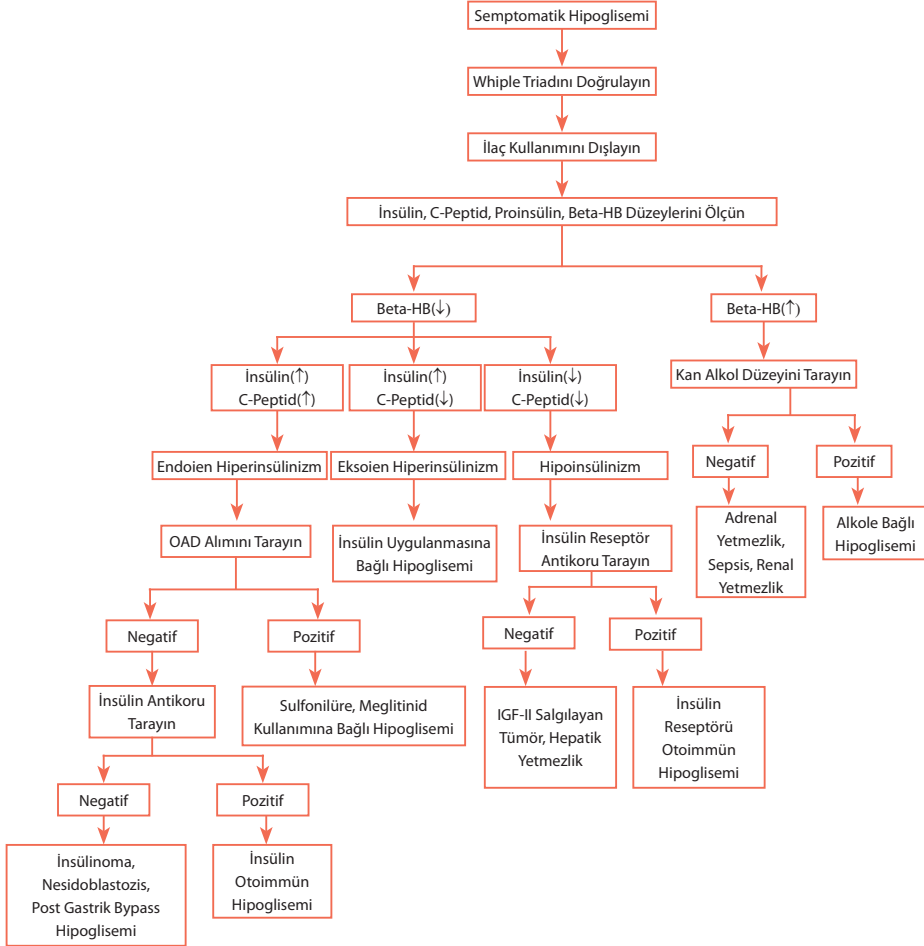
talarda yeterli glikojen deposu vardır ve sonuç insülinoma lehinedir. Glukoz düzeyinde yükselme olmaması hipogliseminin zayıf hepatik glikojen rezervi/karaciğer yetmezliğinden kaynaklandığını gösterir (8). Bu testler, hiperinsülinizme (endojen ve ekzojen) bağlı hipoglisemi ve diğer nedenleri birbirinden ayırır (1). İnsülinin anti-ketojenik etkisi vardır ve insülinomada plazma beta-hidroksibutirat düzeyleri uzamış açlıkta 2.7 mmol/L'nin altında kalır (5). Ayrıca üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, sabah erken kortizölü; belirsizse, o zaman kısa bir ACTH uyarı testi yapılabilir ve IGF-1 seviyeleri, kilo kaybı ve malignite öyküsü varsa IGF-2 seviyeleri, insülin seviyeleri yükselmişse ve kısmen baskılanmış c-peptid varsa insülin-insülin reseptör antikoları ayırıcı tanı amaçlı istenebilir (5).

Endojen hiperinsülinizmin temel patofizyolojik özelliği, plazma glukoz konsantrasyonu hipoglisemik seviyelere düştüğünde insülin sekresyonunun uygun olmayan şekilde yüksek olmasıdır. Hipoglisemi ile ilişkili semptomların, bulguların veya her ikisinin varlığında, plazma konsantrasyonları; glukoz 55 mg/dL (3mmol/L)'den az, insülin en az 3 mU/L (18 pmol/L), c-peptid en az 0.6 µg/L (0.2 nmol/L), proinsülin en az 5.0 pmol/L ise, endojen hiperinsülinizm belgelenmiş demektir (7). Tablo 5'de uzamış açlıkta semptomatik hipogliseminin ayırıcı tanısı, Şekil 2'de spontan hipoglisemi için tanısal algoritma yer almaktadır.

Tablo 5. Açlık Hipogliseminin (Glukoz < 55 mg/dL) Ayırıcı Tanısı

İnsülin (mU/L)	C-Peptid (µg/L)	Proinsülin (pmol/L)	Sulfonilüre	Antikor	Beta-HB (mmol/L)	Glukagona Glukoz Cevabı (mg/dL)	TANI
↑ ≥3	↓ <0.6	↓ <5	-	-	↓ <2.7	↑ >25	Eksojen İnsülin Alımı
↑ ≥3	↑ ≥0.6	↑ ≥5	-	-	↓ <2.7	↑ >25	İnsülinoma, NİPHS, PGBH
↑ ≥3	↑ ≥0.6	↑ ≥5	+	-	↓ <2.7	↑ >25	Sülfonilüre Alımı
↑ ≥3	↑ ≥0.6	↑ ≥5	-	+(İnsülin)	↓ <2.7	↑ >25	İnsülin Otoimmün Sendromu
↓ <3	↓ <0.6	↓ <5	-	+(İnsülin Reseptörü)	↓ <2.7	↑ >25	İnsülin Reseptör Otoimmün Sendromu
↓ <3	↓ <0.6	↓ <5	-	-	↓ <2.7	↑ >25	IGF-2 Salgılayan Tümör

* NİPHS: Noninsülin Pankreatojen Hipoglisemi Sendromu, PGBH: Post-Gastrik Bypass Hipoglisemisi



*Beta-HB: Beta-Hidroksibütirat, *8 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır

Şekil 2. Spontan Hipoglisemi İçin Tanısal Algoritma

Görüntüleme

İnsülinomadan şüphelenildiği durumlarda görüntüleme işlemleri yalnızca hiperinsülinemik hipogliseminin biyokimyasal olarak doğrulanmasından sonra anlamlıdır. Kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), pankreas protokollü abdominal MRG uygun görüntüleme seçenekleridir (8). Bununla birlikte nöroendokrin tümörlerin neredeyse %30'unu ultrason, BT, MRG gibi geleneksel görüntüleme yöntemleriyle lokalize etmek mümkün olmamaktadır. Endoskopik ultrasonografi ise insülinoma odağını tespit etmede daha duyarlı ve başarılı bir yöntemdir. Nükleer görüntüleme yöntemleri ile pozitron emisyon tomografi

(PET)/ BT)'nin birlikte kullanımı da insülinomların çoğunun tanımlanmasında duyarlı bir yöntemdir. 68Ga-DOTATATE-PET/BT, tüm görüntüleme işlemleri negatif olduğunda ve minimal invaziv bir cerrahi yaklaşım planlandığında yardımcı bir görüntüleme çalışması olarak düşünülebilir. Klinik semptom ve bulgular açıkça bir insülinoma düşündürüyorsa, kitlenin lokalize edilmesinde rezeksiyon anında yapılan intraoperatif Doppler ultrasonografi basit ama en duyarlı tanı yöntemi gibi görünmektedir. İnsülinomaların çoğu, kesitsel ve nükleer görüntüleme ile invaziv olmayan bir şekilde lokalize edilebilir. Seçilmiş olgularda, noninvaziv teknikler sonuçsuz kaldığında selektif arteriyel kalsiyum stimülasyonu (SAKS) ve hepatik venöz örnekleme, insülinoma lokalizasyonu için etkili ve güvenli minimal invaziv bir yöntemdir ve kullanılabilir.

SAĞLIKLI GÖRÜNEN BİREYLERDE NONDİYABETİK HİPOGLİSEMİ

Nondiyabetik bireylerde hipoglisemi nadir görülen bir metabolik acil durumdur. Hastaneye başvuran bireylerde görülme oranı bir çalışmada %0.26 olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru %90'dan fazla oranda acil servise olurken plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altında bulunduğu olgular en siktan en aza doğru; böbrek hastalığı %32, sepsis %30, alkol %21, pnömoni %16, karaciğer hastalığı %16, konjestif kalp yetmezliği %16, faktisyöz hipoglisemi %11, kanser %5 şeklinde sıralanmıştır (9).

Post Gastrik Bypass Hipoglisemi (PGBH)

Bariatrik cerrahi uygulamaları obeziteli bireyler için bir tedavi seçeneği olarak giderek artan sayıda kullanılmaktadır. Bariatrik cerrahi sonrası hipoglisemi, tedavinin olası komplikasyonlardan birisidir. Bu durum hafif hipoglisemik semptom ve bulgulardan, nöroglukopeniye kadar varan değişkenlikte semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir.

Tipik olarak, postbariatrik hipoglisemi ile başvuru ilk olarak ameliyattan 1 yıl ve daha sonraki sürede ortaya çıkar, semptomlar genellikle yemekten 1 ila 3 saat sonra görülür. Postoperatif dönemde çok erken (<6 ila 12 ay), açlık durumunda veya kalori alımından 4 saat sonra ortaya çıkan semptomatik hipoglisemi tipik değildir ve bu durumların varlığında diğer hipoglisemi nedenleri akla gelmelidir (10). Nadir olarak gastrik bypass sonrasında noninsülinoma pankreatojen hipoglisemi sendromu (NIPHS) ve insülinoma olgularının da görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Bariatrik cerrahi sonrası postprandiyal hiperinsülinemik hipoglisemi, bariatrik cerrahinin yaygın olmayan ve nadiren bildirilen bir metabolik komplikasyondur ve en yaygın olarak Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ile ilişkilidir. Açlık hipoglisem-

misinden, yemekten sonra ortaya çıkması ve postprandiyal hiperinsülinemi ve hipogliseminin biyokimyasal tespiti ile ayırt edilir. Başlangıçta oluşum nedeninin artan beta hücre kütlelerine bağlı hiperfonksiyonel adacık hücrelerinden kaynaklanan endojen hiperinsülinemi olduğu düşünülmüştür, ancak günümüzde pankreatik beta hücre kütlelerindeki doğal bir değişiklikten kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Esas nedenin bariatrik cerrahi sonrası oluşan anatomik değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan; glukoz kinetiğindeki değişiklikler ile glukoz homeostazında yer alan gastrointestinal ve pankreatik hormon seviyelerindeki değişiklikler olduğu konusunda fikir birliği oluşmaya başlamıştır. RYGB sonrası beta hücresinin artan glukoz duyarlılığı ve başta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) olmak üzere, inkretin hormonlarının artan açlık ve postprandiyal sekresyonu sonucu insülin sekresyonunda fonksiyonel artışlar olur.

RYGB ameliyatından sonra görülen postprandial hiperinsülinemik hipoglisemi, tarihsel olarak "geç dumping sendromu" olarak anılmıştır. Bu, RYGB'den sonra sık görülen ve genellikle yüksek kalorili yoğun gıdaların (özellikle rafine şekerler ve yağlar) alınmasından sonraki dakikalar ila 1 saat içinde meydana gelen "erken dumping sendromu" olarak adlandırılan antiteden farklıdır. Cerrahi olarak değiştirilmiş anatomi nedeniyle yiyeceklerin jejunuma hızlı bir şekilde boşaltılmasının bir sonucu oluşan erken dumping, vazomotor semptomlar (kızarma, taşikardi), karın ağrısı ve ishal ile karakterize edilir. Geç dumping ise bir "reaktif hipoglisemi" biçimidir. Yemekten 1-3 saat sonra ve proksimal ince bağırsaktan basit şekerlerin hızlı emilmesinden kaynaklanan hiperglisemiye verilen yoğun insülin yanıtının bir sonucudur.

Dumping Sendromu

Dumping sendromu, bir yemeğin yenilmesinden sonra ortaya çıkan gastrointestinal ve vazomotor semptomları içerir. Erken dumping sendromu yemek alımından 15 dakika ila 1 saat sonra ortaya çıkan bir durumdur. Takip eden semptomlar esas olarak gastrointestinal sistemle ilgilidir ve kandan lümene ozmotik olarak yönlendirilen sıvı kaymalarından kaynaklanır. Geç dumping sendromu semptomları yemekten 1 ila 3 saat sonra ortaya çıkar ve esas olarak vazomotor semptomları içerir. Bunlara, portal dolaşıma iletilen glukoz yükünü fazlasıyla dengeleyen insülin sekresyonundaki bir artışın neden olduğu reaktif hipoglisemi neden olur. Bir dizi peptid ve vazoaaktif madde, her iki dumping tipinin patogenezine katkıda bulunur; nörotensin, vazoaaktif intestinal peptid, katekolaminler, serotonin ve substans P (11).

Her iki dumping sendromu bariatrik cerrahi prosedürleri sonrasında görülebilir ve prevalans %10'a yakındır. Gerek sleeve gastrektomi, gerekse gastrik bypass cerrahilerinden sonra ortaya çıkabilir ancak gastrik bypass sonrasında anlamlı

olarak daha fazla oranda görülür (11). Erken dumping sendromu total veya parsiyel gastrektomi, total veya parsiyel özofajektomi, fundoplikasyon, gastroözefajial reflü veya hiatal herni operasyonu, mide ülser tedavisi için uygulanan vagotomi operasyonu, pilor stenozu tedavisi için uygulanan piloroplasti operasyonu sonrasında da görülebilir. Ayrıca normal gastrik anatomiye sahip hastalarda primer hızlanmış mide boşalmasına bağlı olarak postprandial reaktif hipoglisemi, erken doyma ve ishal gibi belirti ve bulgular görülebilir ve Middleton sendromu olarak tanımlanmıştır (12). Gastrit sonrasında oluşan mide yapısındaki değişiklikler bu tarz postprandial semptomatik hipoglisemi gelişiminde rol oynayabilir ve gastritin düzeltilmesi ile de semptomlar gerileyebilir (7).

Dumping sendromunda beslenmenin düzenlenmesi ile semptomlar genellikle düzelir. Alfa-glukozidaz inhibitörlerinin de faydalı olabileceğine dair yayınlar vardır.

İnsulinoma

İnsülinoma, aşırı insülin salınımına yol açan ve sonuç olarak hastalarda hipoglisemi semptomlarına neden olan nadir bir nöroendokrin tümördür, yıllık insidansı her 1 milyon kişide 4'tür. Bununla beraber pankreasın en yaygın nöroendokrin tümürüdür. İnsülinomalar, normalde açlıkla ilişkilendirilen ancak postprandiyal olarak da ortaya çıkabilen hipoglisemi atakları ile karakterizedir. Karakteristik semptomlar yanlış teşhis edilebilir, insülinoma çoğu zaman geç teşhis edilir. Şüphelenilirse, test ve doğrulayıcı teşhis için uzman merkeze erken sevk uygundur, çünkü olguların çoğunda cerrahi tedavi ile kür olma oranı orani oldukça yüksektir (13).

Noninsülinoma Pankreatojen Hipoglisemi Sendromu (NIPHS) - Nesidioblastoz

NIHPS, endojen hiperinsülinizme yol açan pankreatik beta hücre hipertrofisi ve beta hücre fonksiyon artışı sonucu oluşan nöroglükopeni nöbetleri ile karakterize, erkeklerde sık görülen, nadir bir sendromdur (8). Bununla birlikte NIPHS görülme sıklığı, özellikle bariatrik cerrahi prosedürlerin artışıyla beraber göreceli olarak artmaya başlamış, gastrik bypass cerrahisinin kronik komplikasyonları arasında yerini almıştır. Erişkin başlangıçlı nesidioblastozun klinik özellikleri; ağırlıklı olarak postprandial hiperinsülinemik hipoglisemi, negatif 72 saatlik açlık testi, insülinoma için negatif preoperatif lokalizasyon çalışmaları, pozitif SAKS şeklinde belirlenebilir.

Faktisyöz Hipoglisemi

Faktisyöz hipoglisemi insülin veya oral insülin sekretagoları gibi hipoglisemik ajanların uygunsuz kullanımından kaynaklanır; kazara, gizli veya kötü niyetli olabilir.

Sağlık çalışanları ile ailede diyabet tedavisi alanların yakınları veya psikiyatrik komorbidite öyküsü olanlarda daha yaygın olarak görülür (8). Gizlice ilaç alımında bireyler "hasta" statüsünü elde etmeyi amaçlarlar. Bu amaçla invaziv prosedürleri, hatta laparotomiye, bazen pankreasın rezeksiyonunu bile kabul edebilirler. Sülfonilürelerin plazma düzeylerinin değerlendirilmesi, her hiperinsülinemik hipoglisemi olgusunda, özellikle hastanın işyerinde veya ailesinde ilaca erişiminin olma olasılığı varsa yapılmalıdır. Oral ajanlar içinde çoğunlukla sülfonilüre kullanımına bağlı olarak görülür. Olguların yaklaşık yarısından insülin kullanımı diğer yarısından ise sülfonilüre kullanımı sorumludur (9). Meglitinid kullanımına bağlı da daha nadir olarak tanımlanmıştır. Kazara oluşan hipoglisemi ise özellikle eczane hatalarında örneğin başka bir ilaç için yanlış bir şekilde sülfonilüre verilmesi şeklindeki tıbbi tedavi hataları veya ilaç hataları olduğunda ortaya çıkar. Kötü amaçlı hipoglisemi ise, kriminal olarak insülin veya hipoglisemik ajanların başka birine uygulanması ile oluşur (7).

Faktisyöz hipoglisemi, morbidite ve mortalitesi olan ciddi bir hastalıktır. Takipteki hastalar zaman içinde, özellikle ilgili klinikte hastalıktan şüphelenildiğinin anlaşılmasından sonra takipten kaybolur ve başka merkeze başvururlar. Olayları yakalamanın karmaşıklığı, ortaya çıkmaması ve yanlış tıbbi öykü nedeniyle zorlukla tanı konulur. Faktisyöz bozuklukların genel prevalansının %0,5-%2 olduğu tahmin edilmektedir. Bunların içinde kendi kendine indüklenen hipoglisemi oranı ise %7 civarındadır. Nondiyabetik hipoglisemiler içindeki oranı ise %11-16 arasında bildirilmiştir (9).

Genel olarak, faktisyöz bozukluğu olan bireyler hikayelerini dramatik bir şekilde anlatırlar, ancak daha fazla ayrıntı vermeleri istendiğinde oldukça belirsiz ve tutarsızdırlar. İnsülin veya hipoglisemik ajanın gizlice kendi kendine uygulanmasından kaynaklanan faktisyöz hipoglisemi, genellikle düzensiz olarak ortaya çıkan nöroglikopenik semptomlarla kendisini gösterir. Hastalara uygun rehberliği sağlamak ve destekleyici bir takip sağlamak için aşamalı bir yaklaşım ve psikiyatrik değerlendirme gereklidir (9).

Ayrırcı tanı özellikle hiperinsülinemik hipoglisemi durumları ile yapılmalıdır. İnsan insülini preparatları verildiğinde, endojen hiperinsülinizm durumundan farklı olarak, c-peptid seviyeleri baskılanır çünkü eksojen insülin, c-peptid (aynı zamanda proinsülin) içermez. Bununla birlikte, rekombinant insülinlerin (insülin analogları) tayini, özel olarak insülin molekülünün belirli epitoplari ile çapraz reaksiyona giren kitleri kullanan laboratuvarlarda zor olabilir. Bu gibi durumlarda, sadece c-peptidin değil, insülinin de baskılandığı yanlış bir şekilde varsayılabilir (14). Faktisyöz olarak kullanılan etkenin oluşturacağı farklı laboratuvar parametreleri nedeniyle diğer nondiyabetik hipoglisemi nedenleri ile ayrırcı tanı yapmak gereklidir. Ancak olguların belirgin kısmında etken sülfonilüre olduğu için şüphe varlığında ayrırcı

tanı amaçlı plazma sülfonilüre tayini önemli bir tanı yöntemidir. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gerekenler; insülinomaya bağlı endojen hiperinsülinizm, otoimmün β -hücre hipersekresyonu, otoimmün bozukluklar, bariatrik cerrahi sonrası durum, hipokortizolizmde hipoinsülinemik hipoglisemi ve IGF-2 üreten tümörler, nadir olgularda yetişkin hastalarda genetik olarak belirlenmiş glukoz metabolizması ve insülin sekresyonu bozukluklarıdır (14).

Nonislet Hücre Tümörlerinin Hipoglisemisi

Nonislet hücre tümör hipoglisemisi (NİHTH), bir tümörün yüksek moleküler ağırlıklı IGF-2 (Big IGF-2) salgılayarak hipoglisemiye neden olduğu, nadir fakat ciddi bir paraneoplastik sendromdur. NİHTH en yaygın şekilde mezenkimal veya hepatik orijinli tümörlerde görülür, ancak çok çeşitli tümör tipleri büyük IGF-2 üretimine neden olabilir (15). Özellikle soliter fibröz tümörlerde sıklıkla görülebilir. Soliter fibröz tümörler benign veya malign mezenkimal hücreli tümörlerdir. Fibrosarkom, leiomyosarkom, hemanjioperisitom ve mezotelyoma NİHTH'nin en sık rastlandığı tümörlerdir. Daha nadir olarak farklı sarkom türleri; sinoviyal sarkom, miksoid liposarkom, kondrosarkom, Ewing sarkomu ve farklılaşmamış pleiomorfik sarkomda da görülebilir.

NİHTH'nin klinik özellikleri, tekrarlayan açlık hipoglisemi ataklarından ve tümörün büyümesinden ve yayılmasından kaynaklanır. NİHTH tanısı, düşük glukoz (serum glukozu <55 mg/dL) düzeyi ile eş zamanlı düşük insülin/proinsülin/c-peptid/ β -hidroksibutirat seviyeleri ve oral hipoglisemik ajan taramasında pozitif sonuçların olmamasını içerir. Ayrıca olgunlaşmamış bir IGF-2 formunun paraneoplastik sekresyonunun varlığı temelinde konulur. Tanı için IGF-2:IGF-1 oranının 10'dan büyük olması klinik olarak belirgin anlamlıdır ve NİHTH için patognomonik olduğu kabul edilir. Özellikle benign soliter fibröz tümörlerde tedaviye yanıt iyidir ve tam rezeksiyon sonrasında hipoglisemik ataklar sona erer.

Alkol Nedenli Hipoglisemi

Alkol bir toksik hipoglisemi nedenidir. Alkol intoksikasyonu mevcut nondiyabetik bireylerin sadece %1'inde ciddi hipoglisemi görülür. Yaş, cinsiyet ve ırk gibi epidemiyolojik faktörler arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Tüketilen alkolün türü veya genetik faktörler gibi diğer faktörler rol oynayabilir. Alkol özellikle insülin ve sülfonilüre kaynaklı hipoglisemiyi şiddetlendirebilir (16).

Alkol glikojenolizi inhibe etmez. Alkol tüketiminde hipoglisemi gelişimine katkıda bulunan ana faktörlerin başında alkolün glukoneogenez üzerindeki inhibitör etkisi gelir. Bu etki tüketilen alkol miktarına ve bireyin altta yatan beslenme durumuna bağlıdır. Normal glikojen rezervine sahip, sağlıklı bir kişide alkolün nadiren 8-12 saat içinde (gece açlığı) hipoglisemiye yol açtığı gösterilmiştir. Bununla bir-

likte, 3 ila 4 gün aç kaldıktan sonra akut alkol alımı, sağlıklı bireylerde ciddi ve uzun süreli hipoglisemiye neden olabilir. Diyabetli, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve kötü beslenmesi olan bireyler daha yüksek risk altındadır. Aç karnına veya uzun süreli açlık dönemlerinde aşırı miktarda alkol içilmemelidir. Önemli miktarda alkol tüketiminden sonra yorucu fiziksel aktivitelerden kaçınmak uygun olur (16).

Postprandiyal Reaktif Hipoglisemi

Gıda alımından sonra ortaya çıkan, yemek sonrası hipoglisemiye reaktif hipoglisemi denir. Postprandiyal hipoglisemi kendi başına bir tanı değildir; postprandiyal hipoglisemi şeklinde hipogliseminin zamanlaması (yemeklerden sonraki dört saat içinde) tanımlanır. Postprandiyal hipogliseminin varlığında, hipogliseminin spesifik nedenini belirlemek için bir araştırma yapmak gerekir. Birçok durum postprandiyal hipoglisemi ile ilişkili olabilir (12).

Postprandiyal sendrom terimi, hipoglisemiye düşündürülen tokluk semptomları olan ancak eş zamanlı olarak hipogliseminin biyokimyasal kanıtı olmayan, genellikle yüksek karbonhidratlı bir öğünün alınmasından sonra görülen ve diyet değişikliğinden sonra semptomların ortadan kalktığı bireylerde gözlenen bir bozukluğu tanımlamak için kullanılır. Postprandiyal durumda sempatik veya nöroglikopenik semptomlar gelişen hastalarda sıklıkla reaktif hipoglisemi düşünülür. Bu tanıya varılmadan önce, hipogliseminin semptomlarla ilişkili olduğunun gösterilmesi zorunludur (12). Aslında bu sendromu tanımlamak için daha önce kullanılan "reaktif hipoglisemi" terimi artık kullanılmamaya başlamıştır, çünkü düşük glukoz düzeylerinin semptomlara neden olduğu düşünülmemektedir. Sonuçta reaktif hipoglisemi fonksiyonel bir hipoglisemidir ve gerçek bir hipoglisemik bozukluk değildir. Glukozun plazmada hızla azalması ile oluşan fizyolojik bir cevaptir. Reaktif hipoglisemi, abartılı insülin salınımından ve insülin direncinden etkilenebilen bir olgudur. Reaktif hipogliseminin gelişiminde insülinin etkisinin var olup olmaması, hipogliseminin oluş süresi ve mekanizması ile ilgilidir. Basitçe geç ve erken reaktif hipoglisemi diye ikiye ayrılır.

Geç reaktif hipoglisemi genellikle insülin direnci sendromunun bir parçası olarak karşımıza çıkar; gecikmiş insülin sekresyonu sonucu gelişir. Glukoz yüklenmesini takiben 3. ve 4. saatlerde ortaya çıkar. Prediyabetik bireylerde bozulmuş glukoz toleransı varlığında oluşabilir ve muhtemelen gecikmiş insülin sekresyonunun bir nedenidir. Birinci faz insülin sekresyonunun inhibisyonu, 90-120. dakikaya kıyasla 60-90. dakikalarda plazma glukozunda artışa neden olur, ikinci faz insülin sekresyonundaki abartılı nispi artış nedeniyle geç reaktif hipoglisemi ile sonuçlanabilir.

Erken reaktif hipoglisemi, glukoz yüklenmesinin ilk 1-2 saatinde ortaya çıkar. Hızlandırılmış gastrik boşalma veya abartılı inkretin etkisinden kaynaklanabilir.

Hızlandırılmış gastrik boşalmanın inkretin artışına yol açması da mümkündür (12). İnkretin etkisi, oral glukoz olgusunu, insülin salınımı için eşit konsantrasyondaki parenteral glukozdan daha güçlü bir uyaran olarak açıklar. Buna bağırsak hormonları GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) da aracılık eder. İnsülin salınımına ek olarak, GLP-1, glukagonu baskılayarak hipoglisemiye yetersiz yanıt ve hızlanmış mide boşalmasına neden olarak erken hipoglisemi oluşumuna katkı sağlar. Daha yüksek oral glukoz yükleri, artan bir inkretin etkisine yol açar ve bu da daha ciddi reaktif hipoglisemi ile sonuçlanabilir (12).

Tedavi

Non diyabetik hipoglisemi yaşayan bireylerde mortalite oranında göreceli bir artış vardır ve daha yaygın olarak bilişsel işlev bozukluğuna bağlı trafik kaza oranında artış ve QT uzaması gibi ölümcül aritmiler görülebilir ve morbiditeyi etkiler. Bu nedenle hipoglisemi durumlarında kan şekerinin hızlıca yükseltilmesi önemlidir. Hipogliseminin acil tedavisinin mümkünse karbonhidrat alımıyla veya mümkün değilse parenteral glukozla yapılması uygundur.

Hipogliseminin Akut Tedavisi

Tedavi, semptomların şiddetine ve hastanın oral alımı tolere etme yeteneğine bağlıdır. Glukoz uygulamasına bağlı düşük yan etki riski göz önüne alındığında, kan şekeri düzeylerinin doğrulanması için tedaviyi geciktirmemek gerekir (8). Bilinci açık nöroglukopenik semptomları olan hastada glukoz oral olarak verilebilir. 10-20 gram glukoz verilip semptomlar takibe alınır. Kesme şeker, glukoz tabletleri, portakal suyu gibi meyve suları uygun seçeneklerdir. Bir kesme şeker 2.5 gram glukoz içerir ve 4-8 kesme şeker hızlı bir şekilde tüketilir. Hızlı etkili glukoz tabletleri 4-5 gram glukoz içerir yine 3-5 adet tüketilir. 1 bardak portakal suyu 200 cc olup 29 gram glukoz içerir. 15 dakika sonra kan şekeri ölçümü tekrarlanır ve 70 mg/dL'nin altındaysa tedavi tekrarlanır.

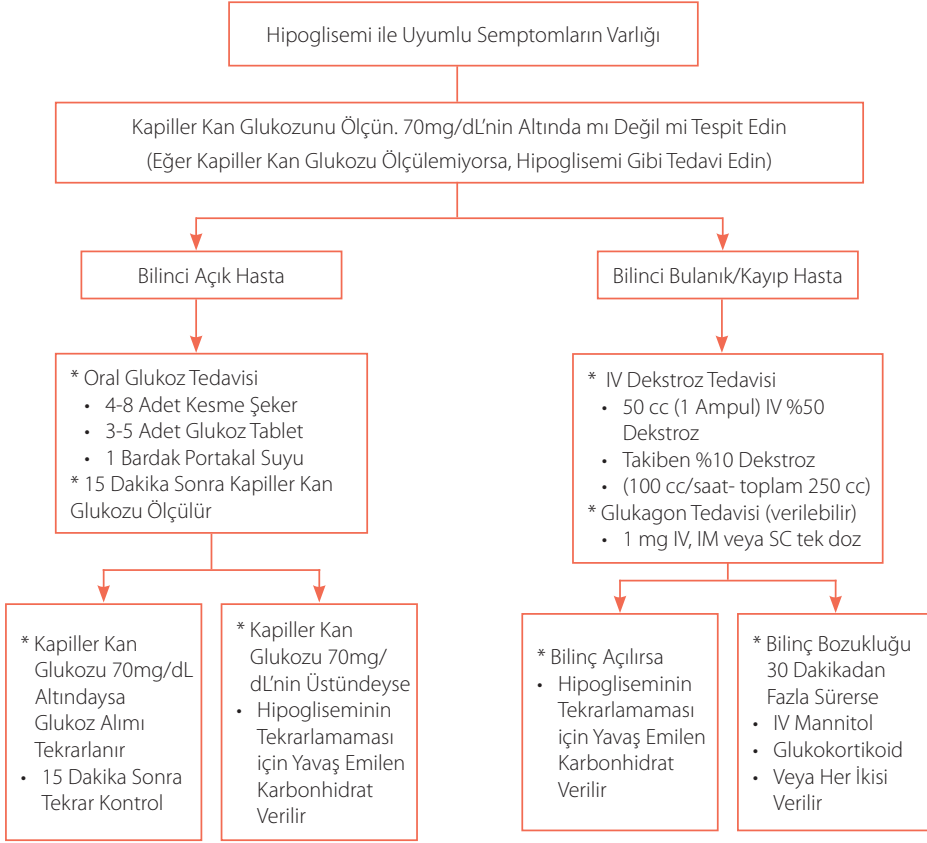
Bilinç bulanıklığı veya bilinç kaybı varsa IV dekstroz tedavisi uygulanmalıdır. 50 cc (1 ampul) IV %50 dekstroz, ardından tekrarlayan hipoglisemi ataklarını önlemek için 100 cc/saat hızında %10 dekstroz infüzyonu uygun tedavi seçeneğidir. 1 mg IV, intramüsküler veya subkutan glukagon veya tek doz 3 mg intranasal glukagon da önerilen tedaviler arasındadır (8). 50 cc %50 dekstroz 25 gram glukoz içerir. 250 cc %10 dekstroz genelde yeterli olur. İnfüzyon tedavisi %5 dekstroz ile 500 cc, %20 dekstroz ile 125 cc olacak şekilde de yapılabilir. Gerek oral, gerekse parenteral tedavi sonrasında hipoglisemi ve bilinç durumu düzeldikten sonra hipogliseminin tekrarlamaması için hastaya oral olarak yavaş emilen karbonhidratlar verilir.

Şiddetli uzamış hipoglisemisi olan hastalarda serebral ödem nedeniyle hipoglisemik koma gelişebilir. Bu, hipogliseminin düzeltilmesine rağmen >30 dakika devam eden azalmış bilinç düzeyi olarak tanımlanır. Böyle bir durumun varlığında 20 dakikada %20'lik bir çözelti halinde 40 g IV mannitol, glukokortikoidler (örneğin 10 mg IV deksametazon) veya her ikisi uygulanır (8). Şekil 3'de hipogliseminin akut tedavisi görülmektedir.

Hipogliseminin Uzun Vadeli Yönetimi

Altta yatan neden göz önünde bulundurulmalı ve hipogliseminin uzun vadeli yönetimi buna göre yapılmalıdır. Hipogliseminin yönetiminde hasta refahı ve hasta tercihleri dikkate alınmalı ve tedavi spesifik hipoglisemik bozukluğa uyarlanmalıdır. Çoğu hipoglisemik bozukluk özel uzman tedavisi gerektirir, örneğin soliter insülinomaları tedavi etmek için cerrahi eksizyon yapılması gibi. Bununla birlikte, postprandiyal reaktif hipoglisemi veya postgastrik bypass hipoglisemisi gibi durumlarda uygun beslenme tedavisi tavsiyeleri, günlük iş ve aktiviteleri yönetmeye yardımcı olabilir (7).

Reaktif hipoglisemi yaşayan bireylerde tedavinin temelini azaltılmış glisemik yük ve düşük glisemik indeksli diyet oluşturur. Düşük glisemik indeksli diyetler, yüksek glisemik indeksli diyetlere göre postprandiyal dönemde önemli ölçüde daha düşük plazma glukozu, serum insülini ve plazma GLP-1 düzeyinin oluşmasını sağlar. Düşük glisemik yüklü besinler de daha düşük insülin ve glukoz düzeyi ile daha azalmış yeme isteği ile ilişkili bulunmuştur. Postprandiyal otonomik semptomları olan böyle durumlardaki bireylerde glukoz oranı yüksek gıdalardan kaçınılması, lif oranı yüksek gıdaların tüketilmesi, sık (her üç saatte bir) küçük öğünler veya atıştırmalıklar ile düzenli bir egzersiz rejimi semptomların giderilmesinde önemli katkı sağlayabilir. Diyet modifikasyonu semptomları azaltmada başarılı olmazsa, karbonhidrat emilimini geciktirmek ve böylece bir öğüne verilen insülin yanıtını azaltmak için alfa-glukozidaz inhibitörlerinin denenmesi bazı bireylerde yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bu bağlamda alfa-glukozidaz inhibitörlerinin etkinliğini destekleyen çok az veri vardır.



Şekil 3. Hipogliseminin Akut Tedavisine Yaklaşım

Tedavi Amaçlı Beslenmenin Düzenlenmesi

Roux-en-Y gastrik bypass hipoglisemisi olan hastalar da dahil olmak üzere insülinoma dışı pankreatojen hipoglisemide diyet müdahaleleri yardımcı olabilir. Sık beslenme ve düşük karbohidrat diyeti yaygın önerilerdir. Düşük karbohidratlı diyetler, literatürde geniş bir şekilde tanımlanmış olup, makrobesin içeriği karbohidratlardan %2 ila %30 arasında değişmektedir. Roux-en-Y gastrik bypass hipoglisemisinde karbohidratların kısıtlanması, glisemik indeksi yüksek besinlerden ve basit şekerlerden kaçınılması, her öğüne protein ve yağ eklenmesi önerilir. Diyet değişikliklerine dirençli Roux-en-Y gastrik bypass sonrası hipoglisemisi olan hastalarda gastrostomi tüpü ile beslenme düşünülebilir (1).

Medikal Tedavi

Hiperinsülinizm mevcut bireylerde rezeksiyon mümkün değilse veya geçici bir önlem olarak, alfa-glukozidaz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, diazoksit veya somatostatin analogları ile medikal tedavi uygulanabilir.

Alfa glukozidaz inhibitörleri, alınan karbonhidratların sindirimini geciktirerek, yemeklerden sonra daha düşük kan şekeri konsantrasyonlarına neden olur. Akarboz, Roux-en-Y gastrik bypass sonrası hipoglisemide hiperinsülinizmi azaltmak için kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokerleri, pankreas beta hücrelerinden glukozla uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ederek hipogliseminin tedavisinde yardımcı olabilir; verapamil 80 mg günde iki kez literatürde bildirilmekle birlikte diltiazem ve nifedipin gibi diğer ajanlar da kullanılmıştır. Diazoksit, pankreas beta hücrelerinin ATP'ye bağlı potasyum kanallarını açarak insülin sekresyonunu inhibe eder. Diazoksit ağızdan 3-8 mg/kg/gün şeklinde 8-12 saatte bir 1200 mg/güne kadar verilir. Böbrek yetmezliği varlığında doz azaltılmalıdır. Somatostatin analogları (oktreotid ve lanreotid) yüksek dozlarda verildiğinde insülin sekresyonunu inhibe eder ancak diazoksit kadar etkili olmayabilirler. Oktreotid, günde iki kez 100 mikrogramdan günde 1500 mikrograma kadar deri altı enjeksiyon olarak verilirken, daha uzun etkili lanreotid aylık olarak verilir. Kemoterapi, gerektiği durumlarda insülinomaları ve adacık hücre dışı tümörleri tedavi etmek için kullanılabilir. Adacık hücre dışı tümörlerde radyoterapi de yapılabilir (1). Özellikle malign insülinoma varlığında kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyonu, radikal kitle küçültme (debulking) ameliyatı, verapamil tedavisi, oktreotid tedavisi ve kemoterapi gibi tedaviler uygulanabilir.

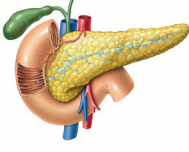
İzlem

Nondiyabetik hipoglisemi çeşitli farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilen ve gürültülü kliniği nedeniyle hızla tedavi edilmesi gereken önemli bir durumdur. Özellikle tedavi edilmeyen açlık hipoglisemisi şiddetli nöroglükopeni sekeli oluşturabilir, hatta ölümle sonuçlanabilir.

Endokrin aciller içinde önemli bir yeri bulunan ve hızla tespit edilip, tedaviye başlanması gerekli olan hipoglisemik durumlarda, acil tedavi ile normoglisemi sağlandıktan sonra mutlaka nedene yönelik araştırma yapmak gereklidir.

Kaynaklar

1. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. 2020 May 20. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
2. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M. High risk of abnormal QT prolongation in the early morning in diabetic and non-diabetic patients with severe hypoglycemia. *Ann Med*. 2015;47(3):238-44.
3. Zhang JW, Zhou YJ. Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:75.
4. Yun JS, Ko SH. Avoiding or coping with severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2015;30(1):6-16.
5. Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Non-diabetic Hypoglycemia. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
6. Eckert-Norton M, Kirk S. Non-diabetic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):39A-40A.
7. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence. *Aust Fam Physician*. 2010;39(6):399-404.
8. Cox A, Prebtani APH. Nondiabetic Hypoglycemia. *McMaster Textbook of Internal Medicine*. Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B31.11.24.10>. Accessed February 06, 2023.
9. Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, Narendran P, Deeks J, Coleman JJ, Ferner RE. Hypoglycemia in non-diabetic in-patients: clinical or criminal? *PLoS One*. 2012;7(7):e40384. doi: 10.1371/journal.pone.0040384.
10. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2815-2826. doi: 10.1210/jc.2018-00528
11. Ramadan M, Loureiro M, Laughlan K, Caiazzo R, Iannelli A, Brunaud L, Czernichow S, Nedelcu M, Nocca D. Risk of Dumping Syndrome after Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: Early Results of a Multicentre Prospective Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2570237.
12. Altuntas Y. Postprandial Reactive Hypoglycemia. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2019;53(3):215–220.
13. Wolfenden T, Dashora U, Carroll P. Hypoglycaemia in a patient who is non-diabetic. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2013203260.
14. Yukina M, Katsobashvili I, Platonova N, Troshina E, Mel'nichenko G. Munchausen syndrome with factitious hypoglycemia due to deliberate insulin analog administration and factitious hyperglycemia in a patient with hypothyroidism. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2022;8(1):8.
15. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):713-22.
16. Kalaria T, Ko YL, Issuree KKJ. Literature review: drug and alcohol-induced hypoglycaemia. *J Lab Precis Med* 2021;6:21.



BÖLÜM 11

HİPERTRİGLİSERİDEMİ İLİŞKİLİ AKUT PANKREATİT

Eren İMRE¹
Dilek GOGAS YAVUZ²

OLGU

36 yaşında, hiperlipidemi dışında kronik hastalığı olmayan endokrin polikliink takipli erkek hasta, gemfibrozil tedavisi altında trigliserit (TG) düzeylerinin 600–1800 mg/dL arasında seyrederken 2 gündür olan, akut başlangıçlı ve şiddeti gittikçe artan karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle ile acil polikliniğe başvurdu. Hasta karın ağrısının öğle yemeği sonrasında ani ve keskin bir şekilde başladığını, karnına ve sırtına yayıldığını tariflemekteydi. Karın ağrısı ile birlikte bulantı ve kusmanın da başladığını ifade etti.

Acil serviste fizik muayenede batında epigastrik bölgede palpasyonla hassasiyet mevcuttu, hepatosplenomegali saptanmadı. Her iki alt ekstremitte 2+ ödem vardı ama döküntü yoktu. Kan basıncı 104/72 mm Hg, kalp hızı 104 /dk, ateş 36.7 C, solunum hızı 18/dk ve vücut kitle indeksi 39.8 kg/m² idi.

Laboratuvar testlerinde serum sodyum, 139 mEq/L; potasyum, 4.3 mEq/L; bikarbonat, 12 mEq/L; glukoz, 276 mg/dL; anyon açığı, 11; ve kreatinin, 0.8 mg/dL saptandı. Plazma TG düzeyi 2058 mg/dL saptanan hastanın amilaz değeri normalin 1,5 kat ve lipaz düzeyleri normalden 5 kat yüksek bulunması üzerine tirlgliserid ilişkili pankreatit ve kötü kontrolü diyabet tanısı düşünüldü.

Bilgisayarlı batın tomografisi incelemesinde, karaciğer boyutu 16 cm ölçülmüş olup, artmıştı. Karaciğer parankim dansitesi steatoza sekonder azalmıştı, pankreas başı çevresinde, mide antrum ve duodenum duvarlarını içine alan geniş

¹ Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., erenimre@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4044-7133

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., dilekyavuz2004@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0075-6313

bir inflamasyon sahası mevcuttu ve pankreas çevresi ile bilateral parakolik alanda pankreatite sekonder olduğu düşünülen serbest sıvı izlendi. Pankreas parankiminde nekroz alanı izlenmedi.

6 ay önce de benzer şikayetlerle acil başvurusu olan ve akut pankreatit tanısıyla hastane yatışı öyküsü olan hastanın bu dönemde oral alımın kısıtlanması, intravenöz hidrasyon ve analjezik tedavisi ile kliniğinin gerilediği ve TG düzeyi 2008 mg/dL düzeyinden 509 mg/dL'ye gerilediği, gemfibrozil 2x1 ve omega-3 tablet ile taburcu edildiği öğrenildi.

Muayene ve tetkiklerin sonucunda APACHE II skoru 4 saptandı fakat asidozu mevcuttu. Bu nedenle oral alımı kesilerek hasta hidrate edildi. i.v insülin tedavisi başlandı. Tirgliserid düzeylerinin ve klinik tablosunun 6 saat içinde düzlememesi nedeni ile lipaferez planlandı. Lipaferez, yatıştan sonraki 24 saat içinde %5 albümin replasmanı kullanılarak yapıldı. İlk seanstan sonra hastanın trigliserit düzeyi 1126 mg/dL'ye düşürüldü. Ertesi gün ikinci lipaferez ile trigliserit seviyesini 660 mg/dL'ye düşürüldü. İlk değişimden çıkan sıvı, iki seanstan sonra lipemik ve opaktan yarı şeffaf olarak izlendi. Hastanın klinik tablosu geriledi. Nihai ölçülen trigliserid seviyesi 380 mg/dL ve serum lipazı normalin 2,5 katı idi. Yatışının 5. gününde karın ağrısı olmadan katı bir diyeti tolere ediyordu ve subkutan insüline geçiş yapıldı. Hastanın tedavisi omega-3 EPA-DHA 3 gr/gün, gemfibrozil 2x600 mg/gün, olarak düzenlendi ve 1800 kalori yağdan fakir beslenme önerildi. İki hafta sonraki değerlendirmede TG: 1020 mg/dL, HDL: 146 mg/dL, AST: 40 u/Lt, ALT: 16 u/Lt, amilaz ve lipaz normal sınırlarda saptandı. Hasta omega3 alamadığını ifade etti. Diyet ve ilaç uyumsuzluğunun hiperlipidemik tabloyu kötüleştirdiği düşünüldüğünden yakın takip önerildi. Laboratuvar değerlendirme sonucu hiperlipidemi etyolojisinin ailevi disbetalipoproteinemi olabileceği düşünüldü ve tetkiklerine bu yönde devam edildi.

Tanı Kriterleri

Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit (HBAP) tanısı, trigliserid yüksekeliklerine eşlik eden akut pankreatitin diğer etiyolojileri ile aynı kriterlerle konur. Aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığını gereklidir (1):

Serum trigliserid düzeyi ≥ 500 mg/dL +

1. Akut başlangıçlı, kalıcı, sıklıkla sırtta yayılan şiddetli epigastrik ağrı
2. Serum lipaz veya amilazda normalin üst sınırının üç katına veya daha fazlasına yükselme
3. Görüntülemelerde (kontrastlı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya transabdominal ultrasonografi) akut pankreatitin karakteristik bulguları.

Tanım

Akut pankreatit, pankreasın akut inflamatuvar hasarıdır ve komşu dokularda ya da uzak organda değişik düzeyde tutulumlarla birlikte olabilir (2). En sık karşılaşılan iki neden biliyer sistem taşları ve alkol kullanımındır. Hipertrigliseridemi akut non-biliyer pankreatitin önemli, fakat sıklıkla gözden kaçabilen bir sebebidir. Hiperlipidemik hastaların %12-38'inde akut pankreatit görülür (3).

Genel Bilgiler

Hipertrigliseridemi (HTG) akut pankreatitin sık görülen (%1-14) nedenlerinden birisidir ve gebelik sırasındaki akut pankreatit vakalarının da %56'sına neden olur (2). Akut pankreatit riski, 500 mg/dL'nin üzerindeki serum trigliserit düzeyleriyle artmaya başlar ve 1000 mg/dL'nin üzerindeki düzeylerle belirgin şekilde artmış risk vardır. Risk, >1000 mg/dL düzeyinde serum trigliseridi ile yaklaşık % 5 ve >2000 mg/dL düzeyinde trigliseridi ile % 10 - 20'dir (4). Akut pankreatit riski, önceki akut pankreatit ataklarının sayısı ile de artış gösterir ve hatta daha düşük trigliserit seviyelerinde dahi akut pankreatit meydana gelebilir (5).

Tablo 1. Hipertrigliseridemi nedenleri

Hipertrigliseridemiler
Primer
Famlyal hipertrigliseridemi (Tip IV-V)
Famlyal kombine hiperlipidemi (Multipl Tip) (Tip IIa, Tip IIb, Tip IV)
Famlyal LPL eksikliği (tip 1)
Hereditör Apo C2 eksikliği
Famlyal Diabetaliipoproteinemi (Tip III)
Sekonder
Obezite
Diabetes Mellitus
Akut Stress
Üremi
Nefrotik Sendrom
Hipotiroidizm
Kronik alkol alımı
Cushing Sendromu
Hipopitütarizm _ Akromegali
Lipodistrofiler
Glikojen depo hastalıkları
Disglobulinemiler
Sistemik lupus eritematozus
Waldenstrom makroglobulinemisi
İlaçlar (Tiazidler, Beta blokürler, estrogenler, oral kontraseptifler, glukokortikoidler)

Lipoprotein metabolizmasının hem birincil (genetik) hem de ikincil bozuklukları, hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit (HBAP) ile ilişkilidir. Ailesel şilomikronemi genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkar ve LPL gen ürünü ya da LPL düzenleyicilerindeki eksiklikler (6) veya kompleks genetik bozukluklar (7) nedeniyle lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesindeki bir azalma sonucu meydana gelir (7). Bu hastalar indükleyici bir durum yokluğunda bile akut pankreatit ile başvurabilir. Hastalık sıklıkla yaşamın erken döneminde ortaya çıkar, ancak tanı genellikle gecikir ki median tanı yaşı 24'tür. Tekrarlayan akut pankreatit ve kronik pankreatite ilerleyen akut pankreatit gelişebilir; bu hastaların bir kısmında da Tip 3c diyabet gelişecektir.

Ailesel HTG, HBAP 'nın nadir bir nedenidir çünkü şilomikronsuz çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ile trigliserit seviyeleri nadiren pankreatit riskinin arttığı seviyelere ulaşır. Hastalar genellikle yetişkin dönemde akut pankreatit ile başvururlar. HBAP genellikle alkol ve çok yağlı bir yemekle veya HTG'ye neden olan bir ilacın başlanmasıyla tetiklenir (8). Miks hiperlipidemili (artmış şilomikronlar ve VLDL) hastalarda akut pankreatit riski yüksektir. Bununla birlikte, bu hastalarda, katkıda bulunan çevresel veya hormonal faktörler olmadığında, akut pankreatite neden olacak kadar yüksek serum trigliserit düzeyleri ortaya çıkmaz.

Çeşitli koşullar, özellikle altta yatan genetik riske sahip kişilerde trigliserid düzeylerini yükseltebilir ve HBAP'ye yol açabilir. İyi kontrol edilemeyen diabetes mellitus (tip 1 ve 2) ve diyabetik ketoasidoz (DKA) HBAP 'yi tetikleyebilir. İlaç tedavileri ile serum trigliserid düzeylerinde yükselme görülebilir ve buna örnek olarak Oral östrojen ile hormon tedavisi ve seçici östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen söylenebilir. Artmış serum trigliserit seviyeleri ile ilişkili görülen diğer ilaçlar arasında klomifen, proteaz inhibitörleri, antiretroviral ajanlar, propofol, olanzapin, mirtazapin, retinoidler, tiazid diüretikler ve beta blokerler yer alır. Alkol alımıyla da özellikle altta yatan genetik hiperlipidemisi olan hastalarda trigliserit düzeyleri yükselebilir (5). Alkol, doza bağımlı bir şekilde serum trigliserit konsantrasyonlarını yükseltir. Fakat altta genetik sorun bulunmadığı takdirde hastaların çoğunda, alkol alımıyla trigliserit yükselmeleri geçicidir.

Başka bir hipertrigliseridemi nedeni olan gebelik, özellikle üçüncü trimesterde zirve yapacak şekilde serum trigliserid düzeylerinde artışa neden olsa da, toplam serum trigliserit düzeyi nadiren 300 mg/dL'yi aşar ve bu konsantrasyon akut pankreatite neden olmak için yeterli değildir. Hamilelik sırasında ortaya çıkan çoğu HABP vakasında altta yatan genetik nedenler mevcuttur (9).

Başvuru Şikayetleri

Hipertrigliseridemi ile indüklenen akut pankreatitin (HTGP) prezentasyonu, genellikle sırta v göğüse yayılan persistan şiddetli epigastrik veya sağ üst kadrant

karın ağrısı, bulantı ve kusma ile olup diğer nedenlere bağlı akut pankreatite benzerdir. Paralitik ileus, sarılık, iştahsızlık, ateş görülebilir. Şiddetli olgularda fasyal alanlara kanama sonucu sırtın iki yanında (Grey-Turner belirtisi) ve göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ekimozlara rastlanabilir. Ağrının şiddeti ve lokalizasyonu pankreatitin şiddeti ile korele değildir.

Klinik Bulgular /Fizik Muayene Bulguları

HTGP'li hastalarda altta yatan hipertrigliseridemiyle (HTG) ilişkili fizik muayene bulguları mevcut olabilir. Bunlar, yağ infiltrasyonundan kaynaklanan hepatosplenomegali ile kolların, bacakların, kalçaların ve sırtın ekstansör yüzeyindeki küçük sarı papüller şeklinde erüptif ksantomları içerir. Trigliserit konsantrasyonu 4000 mg/dL'yi geçen hastalarda lipemi retinalis görülebilir. Lipemia retinalis, retinanın sarı- turuncu renkte ve damarların süt renginde görülmesi ile karakterizedir. Görme etkilenmez ve lipemia retinalis, trigliserit düzeylerinin düşmesiyle geri dönüşümlüdür. Hipertrigliseridemiye düşündüren bu spesifik fizik muayene bulguları hızlı tanı koymada yardımcı olabilir.

Karın muayenesinde peripankreatik inflamasyon nedeniyle barsak anslarının etkilenmesi sonucu batında hassasiyet, barsak peristaltik seslerinde azalma ve epigastrik distansiyon saptanabilir. Pankreatik yatakta sıvı sekestrasyonu nedeniyle taşikardi ve hipotansiyon gelişebilir. Enfeksiyon eşlik etmese bile, inflamatuvar sitokinlerin salınımı veya geç dönemde (48-72 saat sonra) pankreatik nekroz gibi komplikasyon gelişmesi nedeniyle ateş görülebilir. Plevral effüzyon ve buna bağlı yüzeyel ve hızlı solunum paterni saptanabilir, solunum seslerinde azalma ve matite saptanabilir.

Retroperitoneal alanda eksuda birikmesi, vasküler permeabilitedeki artış, hemorajik pankreatit, vazodilatasyon ve kusma gibi nedenlerle hastalarda şok bulguları gelişebilir.

TG düzeylerinin 2.000 mg/L'nin üzerini aştığı durumlarda şilomikronemi sendromu ile ilişkili nörolojik bulgular (irritabilite, hafıza kaybı, demans) görülebilir (10).

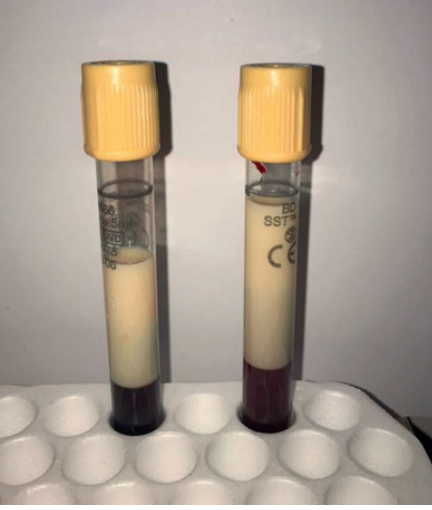
Laboratuvar Bulgular

Serum trigliserid düzeyi 500 mg/dL üzerinde bulunur. Genel olarak, HTGP'yi tetiklemek için serum trigliserid seviyelerinin > 1000 mg/dL olduğu düşünülmele birlikte HTG'nin tetiklemesi için kesin bir eşik bilinmemektedir. 443 mg/dL ile 885 mg/dL arasında trigliserid seviyelerine sahip 116.500 bireyin yer aldığı bir prospektif çalışmada, akut pankreatit insidans oranı %0,12 olarak bulunmuştur (5).

Yüksek trigliserit düzeylerinde şilomikron varlığı nedeni ile serum süt renginde izlenir (resim 1). Hastadan kuru tüpe kan alınıp kan tüpü birkaç saat dik olarak

bekletilirse serumun bulanık süt rengi izlenebilir. Bu test hiperşilomikromeni/hipertrigliseridemi için patognomiktir.

Yüksek trigliserid seviyeleri rutin sodyum, glukoz, amilaz ve düşük yoğunluklu lipoprotein ölçümlerini değiştirebilir ve psödo-hiponatremiye neden olabilir. Serum trigliserid düzeyi >500 mg/dL olduğunda muhtemelen kalorimetrik okumayla etkileşimden dolayı yanlış şekilde normal bir amilaz düzeyi saptanabilir. Serum amilaz örneğinin seri olarak dilüe edilmesi, trigliserit etkileşimini azaltabilir.



Resim 1. Hipertrigliseridemik hastada bekletilen serum örneği

AST, ALT, total bilirubin, direk bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) seviyesi ayırıcı tanı açısından bakılmalıdır ve yüksek ölçülmesi safra taşına bağlı pankreatit olabileceğini düşündürür.

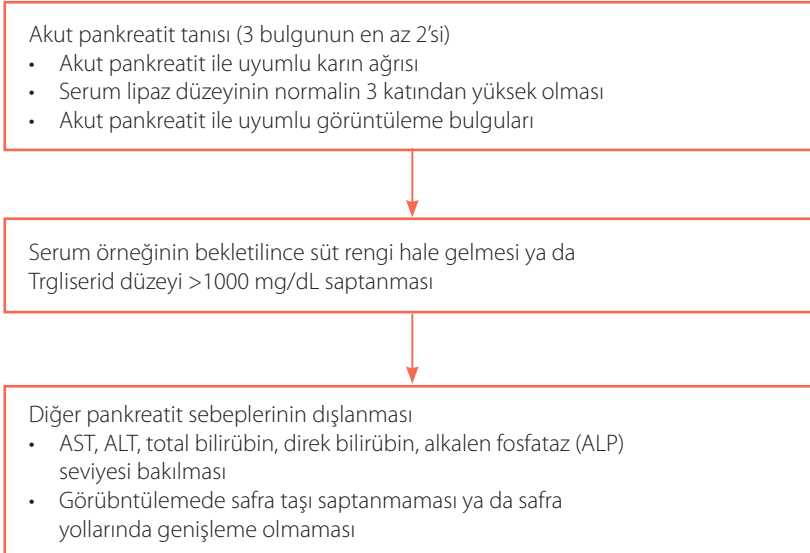
Hastalarda üçüncü boşluğa sıvı kaybı olur. Bu nedenle kan üre azotu, BUN, kreatin, elektrolit düzeyleri ölçülmeli ve takip edilmelidir. Serum kalsiyum, kolesterol ve trigliserid düzeyleri etiyolojinin belirlenmesi için faydalı olabilir (1). Tam kan sayımı hem lökositozu hem de hemokonsantrasyonu gösterir. Takip için önemli olduğu gibi hemotokritin %44'den büyük olması halinde kötü prognozu veya komplikasyon geliştiğini de gösterebilir (1). C-reaktif protein (CRP) düzeyi hastalığın prognozu öngördürebilecek diğer bir laboratuvar tetkikidir (1). LDH, bikarbonat, albumin ve BUN seviyeleri hem başvuru esnasında Ranson kriterlerini belirlemek açısından ölçülmelidir. Hastalarda takipne veya dispne saptanıyorsa arter kan gazı bakılmalıdır. Prokalsitonin bakteriyel, fungal enfeksiyonda ve sepsiste hızlıca yükselen akut faz reaktanı olup enfeksiyonun tabloyu komplike hale getirdiği düşünüldüğü takdirde yardımcıdır (1).

Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisi ile hemidiyafram yüksekliği, plevral effüzyon, bazal atalektazi, pulmoner infiltrat, ARDS, sol veya 2 taraflı plörezi gibi komplikasyonlara dair bulgular saptanabilir. Direk batın grafisi ise öncelikle **intestinal perforasyon** gibi batında ağrıya yol açan diğer hastalıkların ayırımında yardımcıdır. Abdominal ultrasonografi incelemesi de etiyolojiyi belirlemede kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir.

Abdominal Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesi, tanıyı koymada klinik ve laboratuvar verilerinin güvenilir olmadığı durumlarda önemli bir görüntüleme yöntemidir. Alternatif tanıları dışlamayı ve komplikasyonları saptamayı sağlar. Akut pankreatitte abdominal BT incelemesi; pankreasta izole, fokal veya diffuz genişleme, peripankreatik yayılım gösteren pankreatik sıvı koleksiyonu, şiddetli pankreatik nekroz gibi bulgular gösterebilir. Semptomların başlamasından sonraki ilk 3 gün gibi Hastalığın erken döneminde çekilen abdominal BT pankreatit atağının şiddetini gözden kaçırabilir. Bu nedenle bu inceleme ilk 3 gün (**<48-72 saat**) önerilmemektedir (1). Ama akut hemoglobin / hematokrit düşme, hipotansiyon, taşikardi, takipne, ateş eğrisinde ani değişim, WBC'de artış gibi klinik durumda ozulmaya dair emareler saptandığı takdirde BT incelemesi önerilir.

Magnetik rezonans görüntülemesi ise kontrast alerjisi, kontrast nefropatisi riski yüksek ise ya da gebelerde tercih edilmektedir.



Şekil 1. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit için tanı algoritması

Tedavi

Akut pankreatitin tedavisi agresif hidrasyon, analjezi, elektrolit imbalansının düzeltilmesi ve potansiyel nedene yönelik tedaviden (trigliserid düşürücü tedaviler) oluşur. Serum trigliserid düzeyini düşürmeye yönelik olarak insülin, heparin, anti-hipertrigliseridemik ilaçlar ve terapötik plazmaferez tedavileri kullanılır. Nekrotizan pankreatit ve organ yetmezliğini önlemek ana hedeflerdir ve trigliserit düzeylerinin 500 mg/dL'nin altında tutulması klinik iyileşmeyi hızlandırabilir (4).

HBAP'li hastalarda tedavinin planlanması için kliniğin kötüye gidişini gösteren bulgular başlangıçta ve takipte değerlendirilmelidir ve tedavi planı bu bulgulara göre planlanmalı ya da değiştirilmelidir. Bu bulgular şunlardır:

- » Hipokalsemi
- » Laktik asidoz
- » Kötüleştiren sistemik inflamasyon belirtileri (iki veya daha fazla):
 - » Sıcaklık $>38,5^{\circ}\text{C}$ veya $<35^{\circ}\text{C}$
 - » Kalp atış hızı >90 atım/dk
 - » Solunum hızı >20 nefes/dk veya kısmi karbondioksit basıncı (PaCO_2) <32 mmHg
 - » Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı >12.000 hücre/mL, <4000 hücre/mL veya $>$ yüzde 10 olgunlaşmamış (bant) formlar
- » Kötüleştiren organ disfonksiyonu veya çoklu organ yetmezliği belirtileri

Konvansiyonel Tedaviler

Sıvı Replasmanı

Akut pankreatitli bir hastanın yönetiminde ilk basamak, sıvı resüsitasyonu ve ağrı kontrolü ile destek tedavisinden oluşur. üçüncü boşluğa sıvı kaçağı olduğundan dolayı ilk 12-24 saat içinde agresif sıvı replasmanı ölüm ve morbititeyi azaltmaktadır (11). Kardiyovasküler, renal ve diğer komorbid durumlar dışında agresif hidrasyon saatte 250-500 ml olacak şekilde izotonik kristaloid enjeksiyonlarla (Serumun fizyolojik, ringer laktat vb) yapılır. Sıvı replasmanının miktarı hastanın klinik durumuna, serum hematokrit ve kan üre azotu (BUN) değerlerine göre ayarlanır. Yeterli sıvı replasmanı ile vital bulgular stabilleşmesi sağlanmalıdır.

Pankreatik oksijenizasyon ve nekrozun yayılımının önlenmesi için O_2 saturasyonunun %95 ve üzerinde olması gerekir. Hipoksemi önceden bilinen bir pulmoner hastalığı olmayan hastada, alveolar kapiller permeabilite artışına bağlı gelişen interstisyel ödemin neden olduğu akut respratuvar distres sendromunun habercisi olabilir (12).

Tedavinin önemli bir diğer parçası da ağrı tedavisidir. Kontrol altına alınmadığında santral sinir sisteminin uyarılması sonucu pankreatik sekresyonlar artar ve hemodinami daha da bozulur. Yeterli sıvı replasmanı ağrının azaltılmasında yardımcıdır. Sıvı replasmanına rağmen ağrı devam ediyorsa opioid analjezikler kullanılabilir. Morfin ve benzeri opiyat türevleri Oddi sfinkterinde basıncı arttırdığı için meperidin tercihi daha uygundur.

Antibiyotik tedavisi kolanjit, bakteriyemi, pnömoni gibi ekstrapankreatik enfeksiyon varlığında uygulanır. Fakat enfeksiyon kaynağı belli değilse antibiyotik tedavisi uygulanmaz. Ayrıca ağır pankreatit varlığında veya steril nekrotizan pankreatitte enfekte nekroz gelişimini önlemek amacıyla profilaktik olarak da antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Enfekte nekroz gelişirse karbapenem, kinolon veya metronidazol gibi pankreas dokusuna geçişi iyi olan antibiyotikler kullanılır.

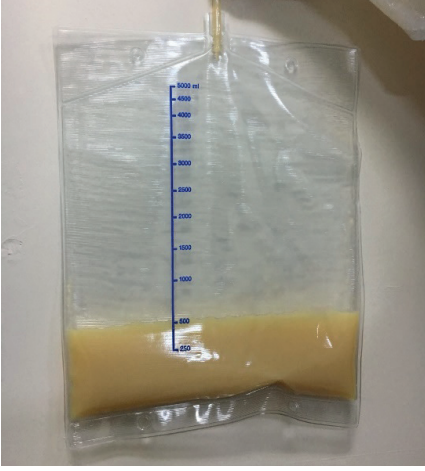
Akut pankreatitte artmış protein katabolizması, lipoliz ve glukoz intoleransı karakterize hipermetabolik durum ortaya çıkar. Artmış katabolizma ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu sonucu yüksek oranda katabolik stres durumu gelişir. Bu durumda oral beslenmeye ne zaman geçileceğini belirlemek zordur. Hafif pankreatitte sıvı ve elektrolitler başlangıçta parenteral olarak verilmeli, ağrı kesildiğinde ve amilaz - lipaz değerleri düşmeye başladığında oral beslenmeye geçilmelidir.

Ağır pankreatitte de oral beslenmeye geçiş mümkün olduğunca erken ve kademeli olarak sağlanmalıdır ve klinik durumun gidişatına göre uygun bir zamanlama yapılmalıdır. 24-48 saatlik ağrısız bir süre olması ve amilaz-lipaz değerlerinde normale doğru düşüşün başlaması oral beslenmeye geçiş zamanlaması açısından önemlidir.

HBAP'li hastalar ağızdan beslenmeyi tolere edebildiklerinde, trigliserit seviyeleri <1000 mg/dL olana kadar diyet içeriğindeki yağ oranı ciddi şekilde kısıtlanmalıdır (< % 5 yağ) (3).

Hipertrigliseridemiye Spesifik Tedaviler

Plazmaferez tedavisi kötü gidişatı öngördüren özellikleri olan, multi-organ yetmezliği, asidoz ve hipokalsemi ile seyreden HBAP'li hastalarda kullanılır (13). Plazmaferez kategori III endikasyon olarak kabul edilmektedir. Bu plazmaferezin etkinliğinin bu hastalarda tam gösterilemediği anlamına gelmektedir. HBAP'li hastalarda plazmaferez kullanımını destekleyen kanıtlar gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir, randomize çalışmalar eksiktir. Tek bir plazmaferez seansı ile trigliserit düzeylerini yüzde 50 ila 80 oranında azaltılabildiği bildirilmiş olmakla birlikte, HBAP'li hastaların sonuçlarında bir iyileşme gösterilememiştir. Erken dönemde plazmaferez tedavisinin de yararı tutarlı bir şekilde gösterilememiştir.



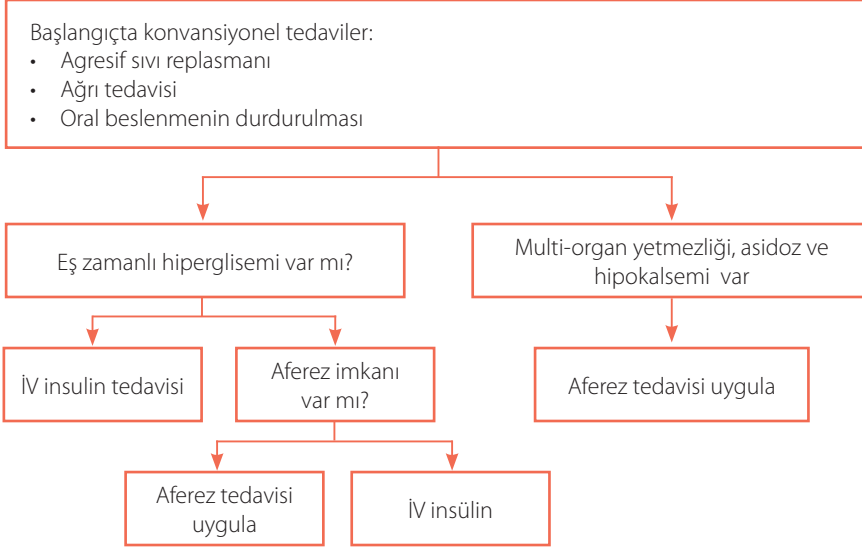
Resim 2. Hipetrigliseridemik hastada plazmaferez işlemi sırasında alınan plazma

Hiperglisemik Hastada İnsülin Tedavisi

HBAP'nin kötü gidişatını düşündürecek özelliklerin olması halinde ve plazmaferezin endike olduğu ancak mevcut olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda intravenöz (IV) insülin uygulanabilir. İnsülin hem trigliserit hem de glukoz seviyelerini azaltabildiğinden, hiperglisemiyi, yani > 180 mg/dL plazma glukozunu yönetmek için diyabetli HTGP hastalarında insülin tedavisi uygulanmaktadır. Kan şekeri düzeylerini yakından izleyerek sıklıkla 0,1 ila 0,3 ünite/kg/saat hızında regüler insülinin IV infüzyonu başlanır. Kan şekeri 150-200 mg/dL arasında olan hastalarda insülin infüzyonuna bağlı gelişebilecek hipoglisemiyi önlemek için ayrı bir yüzde 5 dekstroz infüzyonu uygulanır. Trigliserit seviyeleri için her 12 saatte bir izlem yapılmalıdır. Serum glukozu ise saatte bir ölçülmeli ve insülin/ % 5 dekstroz infüzyonu şeker takibine göre ayarlanmalıdır. Trigliserit seviyeleri < 500 mg/dL olduğunda IV insülin durdurulur.

Hamilelikte HBAP tedavisine yaklaşım hamile olmayan hastalarla aynıdır. Afez, intravenöz insülin, heparin ve fibratlar (Gemfibrozil) kullanılabilir.

Anti-Lipidemik Tedavide Ne Zaman Hangi İlacı Yazalım?



Şekil 2. Hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit için tedavi algoritması

İzlem

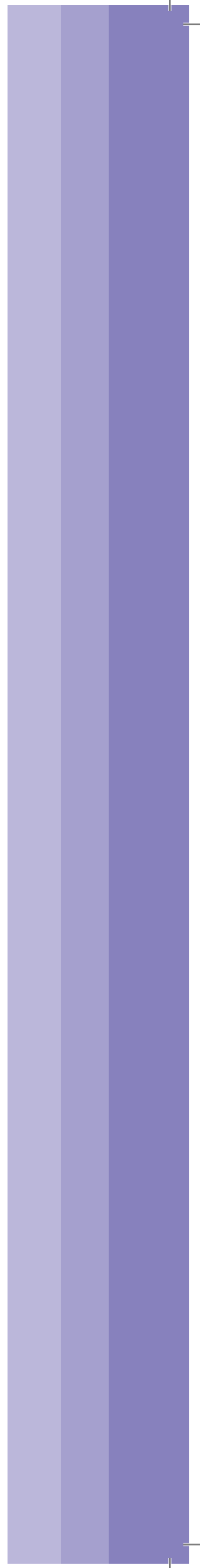
Akut pankreatitin tekrarlamasını engellemek ve HTG'nin diğer komplikasyonlarını önlemek için uzun süreli tedavi gereklidir ve tedavide hem farmakolojik tedavi (örn. günde iki kez oral gemfibrozil 600 mg) hem de yağ içeriğinin diyetin yüzde 10 ila 15'i ile sınırlandırıldığı ve konsantre şekerlerden kaçınıldığı diyet modifikasyonu uygulanmalıdır. Diğer farmakolojik olmayan müdahaleler arasında obez hastalarda kilo kaybı, aerobik egzersiz, serum trigliserit düzeylerini yükselten ilaçlardan kaçınma ve diyabetiklerde sıkı glisemik kontrol yer alır. Hipertrigliserideminin indüklediği akut pankreatit hastalarında alkol tüketiminden kaçınılmalı veya sınırlandırılmalıdır. Alkol, trigliserit düzeylerini artırabilir ve akut pankreatiti şiddetlendirebilir (1).

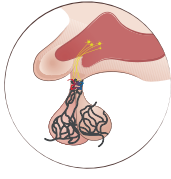
Akut pankreatit rekürrensini önlemek için, yağ kısıtlı ve glisemik indeksi düşük karbonhidrat içeren diyet, kilo vermek ve oral antihiperlipidemik ilaçlar gibi yöntemlerin yanında komplike olgularda periyodik aferez de kullanılabilir. Genetik olarak doğrulanmış familial hiperşilomikronemi sendromunda pankreatit için yüksek riskli olgularda Apolipoprotein C3 antisense oligonükleotid volanesorsenin tıbbi beslenme tedavisi yanında kullanımı EMA tarafından onaylanmıştır (14).

Kaynaklar

1. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jun 13;14:27.
2. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2134.
3. Searles GE, Ooi TC. Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis. *CMAJ* 1992;147:1806-8
4. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:195.
5. Sanchez RJ, Ge W, Wei W, et al. The association of triglyceride levels with the incidence of initial and recurrent acute pancreatitis. *Lipids Health Dis* 2021; 20:72.
6. Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:593931.
7. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 2019; 13:80
8. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med* 2012; 272:185
9. Eskandar O, Eckford S, Roberts TL. Severe, gestational, non-familial, non-genetic hypertriglyceridemia. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33:186.
10. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
11. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
12. Polyzogopoulou E, Bikas C, Danikas D, et al. Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 150-4.
13. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* 2019 Jun;34(3):171-354
14. Rocha NA, East C, Zhang J, et al. ApoCIII as a cardiovascular risk factor and modulation by the novel lipid-lowering agent volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:62

ACİLDE HIPOFİZ HASTALIKLARI





BÖLÜM 12

PİTÜİTER APOPLEKSİ

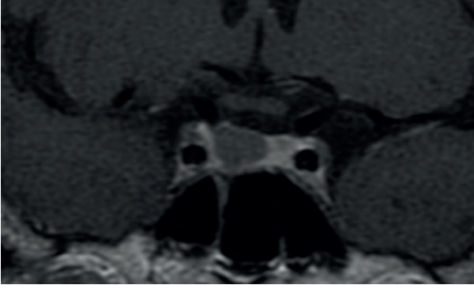
Güzin FİDAN YAYLALI¹

OLGU

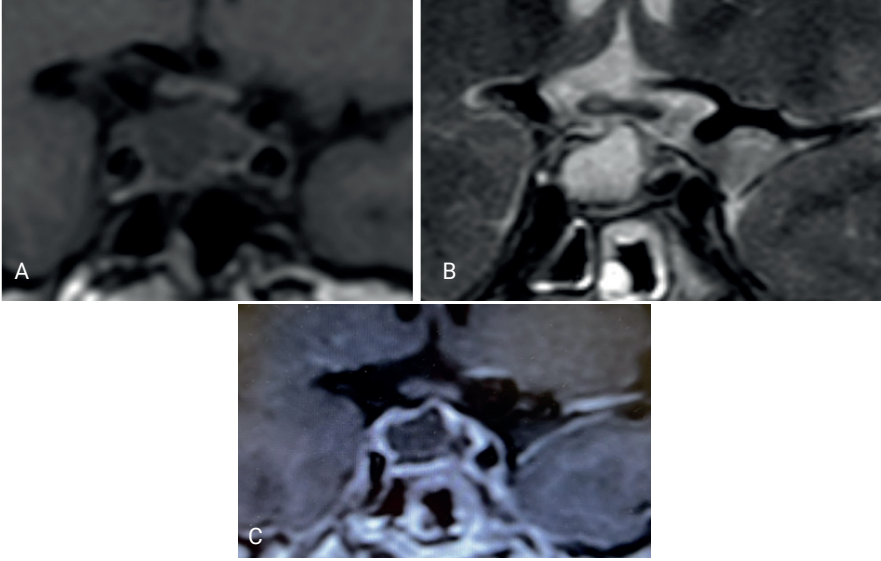
66 yaş kadın hasta, 4 gündür giderek artan, başından enseye vuran zonklayıcı tarzda ve ağrı kesicilere cevap vermeyen baş ağrısı şikâyeti ile acile başvuruyor. Eşlik eden görme problemi ve ek şikâyeti yok. Tip 2 diyabetes mellitus nedeni ile metformin, hipertansiyon nedeni ile telmisartan+hidroklortizide almakta, son 4-5 gündür antihipertansif ilacını almadığı halde kan basıncı 120/80 mm/Hg civarında seyretmiş. Bunun dışında 1 yıl öncesinde tespit edilen hipofiz adenomu öyküsü mevcut. Pitüiter fonksiyonların normal saptanması üzerine nonfonksiyone adenom olarak kabul edilmiş, görme alanında defekt olmaması nedeni ile izlem önerilmiş. (Şekil 1) Fizik muayenesinde ateş yok, nörolojik ve oftalmolojik muayenesi olağan. Acil biyokimya testlerinde Açlık kan şekeri: 115 mg/dL, sodyum: 129 mmol/L, potasyum: 3,2 mmol/L, karaciğer ve renal fonksiyonları normal. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MR) 'de ethmoid hücreler ve sfenoid sinüste mukozal doku kalınlaşmaları, hipofiz bezinde ~9 mm çaplı adenom ile uyumlu intensite kavernoöz sinüse dayalı görülmüş. Bu bulgularla nöroloji bölümüne interne edilen hastanın şikayetleri devam ederken 2 gün sonraki sodyum düzeyinin 116 mmol/L olması üzerine endokrinoloji konsültasyonu istenmiştir. Endokrinolojik incelemede sabah 8.00 kortizol: 1,55 ug/dL ACTH: 8,22 pg/mL, ft4: 1,03 ug/dL (0,72-1,52), TSH: 0,397 ug/dL(0,27-4,2), FSH: 4.80 U/L, LH: 0.921 U/L, E2: 0.921 ng/L, Prolaktin: 5.69 ug/L, IGF-1: 5.69 ug/L tespit edildi akut gelişen panhipopituitarizm tablosu pitüiter apopleksi olarak değerlendirildi, acilen iv hidrokortizol 4x 100 mg başlandı. Bunun üzerine çekilen hipofiz MR (Şekil 2) pitüiter apopleksi tanısını desteklemiştir. Övolemik olan hastada takipte sodyum değerlerinin steroid tedavisine rağmen 107 mmol/L'e gerilemesi ve idrar sodyum

¹ Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, guzinf@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0012-4700

değerlerinin de yüksek olması nedeniyle beraberinde uygunsuz antidiüretik hormon sendromunun eşlik ettiği düşünülerek sıvı kısıtlaması da yapıldı. Serum sodyum değerlerinin normal gelmesi 6 günde sağlandı. Takiplerinde poliüri gelişmesi üzerine su kısıtlama testi ile yerine de yapıldı ve diabetes insipidus tanısı teyit edildi. Tedaviye ve desmopressin 60 mcg tb melt 1x1 eklendi. Nörolojik defisitinin hiç olmaması, baş ağrısı şikayetlerinin geçmesi nedeniyle konservatif izlem kararı alındı. 1. ve 6. Ay değerlendirilerinde hipofiz hormon eksiklikleri devam etmekte iken, radyolojik olarak kanama alanlarında belirgin gerileme mevcuttu.



Şekil 1. Adenohipofiz sağ yarımında 9,5x11 mm boyutlarında, sağ ICA'ya temas eden ve sağ kavernöz sinüse grade 1 invazyon bulguları gösteren adenom



Şekil 2. Sellayı dolduran kısmen suprasellar alana uzanan konturları düzensiz, büyük bölümü kistik natürde koronal planda ~22x14 mm boyutlarında lezyon ve periferinde lineer kontrastlanma izlenmektedir. İçyapısı T1'de hafif heterojen hipointens (a), kistik-nekrotik komponentin düzeyinde T2'de hiperintens(b) sinyal değişikliği izlenmektedir. Öncelikle hemorajik komponent lehine değerlendirilmiştir. Postkontrast seride de (c) geniş- kistik nekrotik komponent içeren periferel lineer kontrastlanma içeren lezyon mevcuttur.

Tanı Kriterleri

- » Ani başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısı
- » Kusma ve görmede bozukluk
- » Multipl akut pitüiter yetmezlik
- » Hipofiz görüntülemesinde kanama /enfarkt

Tanım

Klasik olarak PA; pitüiter bezde kanama ve/veya enfarkta bağlı, mental durum değişikliğinin eşlik edebildiği ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, kusma ve görmede bozukluktan oluşan ani gelişen hipofizer yetmezlik ile sonuçlanan klinik sendrom olarak tanımlanır. (1) Pitüiter kanama veya enfarkt semptomlar olmadan da rutin radyolojik görüntüleme ya da histolojik değerlendirme sonrasında tespit edilebilir. Bu durum subklinal ya da asemptomatik durum olarak tariflenip PA tanımı altında değerlendirilmemelidir.

Genel Bilgiler

Pitüiter apopleksi çoğunlukla daha önce tanı almamış pitüiter adenomlarda (~%80) olur. En sık makroadenomlarda, bunların içinde de en sık nonfonksiyone pitüiter makroadenomlardadır. (2) Pitüiter adenomlara ilave olarak Rathke kleft kisti, kraniofarenjioma, pitüiter metastaz veya primitif nöroektodermal tümörlerde de raporlanmıştır. (3)

Başvuru Şikayetleri

PA' da klinik; kanama, nekroz ve ödemin yaygınlığına bağlı olarak değişkendir.

Baş ağrısı: Pitüiter apopleksinin en sık ve genellikle ilk başvuru şikâyeti olup vakaların %80-90'ında görülen ani, şiddetli frontal veya retro-orbital baş ağrısıdır. Baş ağrısı tipik olarak "parlak bir gökyüzündeki gök gürlemesi" veya "hayatımın en kötü baş ağrısı" şeklinde tariflenir. Migren veya paroksizmal hemikranium şeklinde de raporlanmıştır bunun yanında sinsi baş ağrısı sadece birkaç vakada bildirilmiştir. (1) Baş ağrısı muhtemelen dural traksiyona veya kan ve nekrotik dokunun subaraknoid boşluğa ekstrasvezasyonuna bağlı oluşan menenjal irritasyona bağlıdır. Sıklıkla bulantı ve kusma ile de birlikte, mencejit ve migreni taklit edebilir. (2)

Görme Bozuklukları

Pitüiter apopleksi olgularının yarısından fazlasında, tümör kitlesinde ani kanama ilişkili artışa bağlı çevre dokuların (optik kiazm, optik sinirler) kompresyonuna bağlı olarak görülür. Bitemporal hemianopsi en sık olmakla birlikte farklı derecelerde görme alanı defektleri gözlenebilir. Görme keskinliğinde azalma ve körlük nadir olmakla birlikte olabilir.

Kranial sinirlerin (III, IV ve VI) fonksiyonel zarar görmesine bağlı olarak okulo-motor paraliziler hastaların %52'sinde olabilir. Üçüncü kranial sinir paralizisi (karanil sinir paralizilerinin yarısı) en sık olanıdır ve pitoz, göz hareketlerinde addüksiyon kısıtlılığı ve midriazis ile karakterizedir. (4)

Diğer Nörolojik Bulgular

Fotofobi (%40), bulantı, kusma (%57), menenjismus (%25) ve bazen ateş (%16) gibi menenjal irritasyon semptom ve bulgularının varlığı yanıltıcı olabilir. Bilinç değişikliği letarjiden komaya uzanan spektrumda olabilir.

Anterior klinoide karşı karotis arterin mekanik basısı veya serebral vazospazm serebral iskemiye yol açarak hemiparazi, disfazi veya piramidal sendrom gibi bulgularla fokal nörolojik defisite yol açabilir.

Daha nadir olarak görülen bulgular anosmi (olfaktör sinir basısına bağlı), epis-taksis, rinore (sella tursika erozyonuna bağlı) ve yüz ağrısı (V. Kranyal sinir basısına bağlı) dır.

Endokrin Disfonksiyon

Ön hipofiz hasarına veya hipofiz sapında artan intrasellar basınca bağlı olarak multipl akut endokrin yetersizlikler görülebilir.

Kortikotrop Eksikliği

Pitüiter apopleksi hastalarının %50-80'ninde olmak üzere en sık görülen hormon eksikliğidir. Akut sekonder adrenal yetmezliğin apopleksi hastalarında çok sık olması ve hayatı tehdit edici olabilmesi nedeniyle PA bulguları olan her hastada tanısıl süreç tamamlanmadan dahi ampirik parenteral kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır (mümkünse öncesinde kortizol değerlendirmesi için kan alınarak). Ciddi hipotansiyon yanında hiponatremi eşlik edebilir. Hiponatremi kortizol eksikliği neticesinde oluşan uygunsuz antidiürez sonucundadır. Hipotalamus irritasyonuna bağlı da uygunsuz antidiürez sendromu oluşabilir, ikisini ayırt etmede bikarbonat düzeyleri yardımcı olabilir. Serum kortizol seviyeleri yeterlilik açısından değerlendirilirken kritik hastalardaki değerlendiride olduğu gibi hastalığın akut olup olmaması ve ciddiyetine göre yorumlanmalıdır. (1,2)

Diğer pitüiter hormon eksiklikleri:

Sekonder hipotiroidi %35-70, erkeklerde hipogonadizm %60, kadınlarda hipogonadizm %50-75 oranında bulunabilir. Büyüme hormonu eksikliği akut durumda genellikle değerlendirilmediği için gerçek sıklığı bilinmemektedir. Sap basısına bağlı hiperprolaktinemi gözlenebileceği gibi, hipoprolaktinemi (%10-40) de görülebilir ki bu pitüiter adenomla birlikte görülen nadir durumlardandır.

Hastaların az bir kısmında diabetes insipitusa ait bulgular vardır. Adrenal yetmezlik veya hipotiridizmden dolayı maskelenebilen bu durum steroid replasmanı sonrası ortaya çıkabilir.

Eğer altta yatan tümör fonksiyonel bir adenommuşsa hastalar buna ait bulguları da öncesine ait tarifleyebilirler. (1) Bunların içinde en sık görüleni prolaktinomalar (daha çok hemorajik doğaları gereği, özellikle sonraki dönemdeki dopamin agonisti ile ilişkili kanamalarla ilgili literatür bilgisi bu konuda destekleyici değildir) olup nadiren Cushing's hastalığı veya akromegalide de olabilir.

Başvuru anında PA'lı hastalarda nöro-oftalmik belirtilerin şiddetini nesnel olarak ölçmek ve sonraki klinik seyri değerlendirmek için Birleşik Krallık'taki Hipofiz Apopleksi Kılavuzları Geliştirme Grubu tarafından bir pitüiter apopleksi skoru (PAS) önerilmiştir. (1) PAS azalmış görme keskinliği, görme alanı defekti, oküler parali ve Glasgow Koma Skalası kullanılarak belirlenen bilinç düzeyi varlığının değerlendirilip puanlanması ile oluşur. (Tablo 1) Bunun dışında klinik ciddiyeti belirlemek ve sonraki tedaviye karar vermek adına klinik bulgular yanında radyolojik bulguların da değerlendirmeye katılarak oluşturulan bir evreleme sistemi önerisi de yayınlanmıştır. (3)

Tablo 1. Pitüiter Apopleksi Skoru

	Puan
Bilinç düzeyi	
Glasgow koma skoru 15	0
Glasgow koma skoru <8-14	2
Glasgow koma skoru <8	4
Görme keskinliği	
Normal * 6/6	0
Azalmış-unilateral	1
Bilateral	2
Görme alanı defekti	
Normal	0
Unilateral	1
Bilateral	2
Oküler parezi	
Yok	0
Var-unilateral	1
Bilateral	2

*: Hastalık öncesi görme keskinliğine göre değişiklik yok

Tanısal Değerlendirme

Benzer dramatik semptomları olan subaraknoid kanama (SAK), bakteriyel menenjit, kavernoöz sinüs trombozu, midbrain enfarkti ve karotis diseksiyonu da ayırıcı tanı da düşünülmelidir. Lomber ponksiyon SAK ve bakteriyel menenjiti PA'dan ayırt etmede çok az yardımı vardır, BOS kültürü bakteriyel menenjiti dışlayacaktır ve bu tanıdan şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon zorunludur. PA teşhisi için en iyi araçlar bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)'dir. Bu görüntüleme yöntemleri, nekroz veya kanama bulunmasa bile bir hipofiz tümörünü ortaya çıkararak, kesin tanısal doğrulama sağlar. Bu nedenle tanı, PA başlangıcından önce veya sonra, klinik belirtilerin (örneğin, ani baş ağrısı ve görme bozuklukları) ve bir hipofiz adenomunun saptanmasının kombinasyonuna dayanır. (4)

Radyolojik Değerlendirme

PA'da altta yatan patofizyolojik süreçte basit infarkt (yani hemorajik bileşen çok az veya hiç yok), hemorajik infarkt, karışık hemorajik infarkt ve pıhtı veya saf pıhtı olabilir. Bu, görüntülemenin neden nadiren saf kanama veya infarktüs yerine karışık özellikler gösterdiğini açıklar.

Bilgisayarlı Tomografi

Geniş kullanılabilirliği göz önüne alındığında, BT genellikle ani başlayan şiddetli baş ağrısı olan hastalar için ilk istenen görüntüleme yöntemidir. SAK'ı ekarte eder ve vakaların %80'inde intrasellar kitleyi gösterir ancak yine de PA açısından tanı koyduruculuğu %21-28'dir.(1) Birkaç gün sonra kan yoğunluğu azalır ve tespit edilmesi daha zor olabilir. Kontrast maddenin uygulanmasından sonra, hipofiz tümörü homojen olmayan kontrastlanma, bazen halka kontrastlanma gösterir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR semptomların başlamasından sonraki ilk günlerde bile taze kanamayı tespit edebilmesi nedeniyle tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Hastaların %90'ından fazlasında PA tanısını doğruladığı bulunmuştur. MR hemorajik ve nekrotik alanları tanımlayabilir ve tümör ile optik kiazma, kavernoöz sinüsler ve hipotalamus gibi komşu yapılar arasındaki ilişkiyi de gösterebilir. (1,2)

MR'da akut fazda deoksihemoglobin varlığı (kan T1'de izointenstir ve hiperakut aşamada T2'de parlak) nedeni ile kanın karakterize edilmesi zor olabilir. Ancak, 24 -48 saatte, T1 hiperintensite sinyali genellikle intraselüler methemoglobine dönüşüm sonucu artar, 7 -28 gün devam eder. Hemosiderin oluşurken T1 sinyal yoğunluğu düşer (> 14-28 gün). T2 sekanslarda hiperakut fazda parlaklık

görülürken, hipointensite akut ve erken subakut fazlar (1-7 gün) boyunca devam eder. Ekstra hücrel metemoglobin oluşumuyla (7-28 gün) hiperintens hale gelir. Kronik fazda (> 14-28 gün) hemosiderin oluşumuyla, T2 sinyali bir kez daha düşer. (5) PA için başka bir destekleyici radyolojik bulgu akut fazda sfenoid sinüs mukozasında kalınlaşmadır. (6)

Tedavi

PA, akut ve ciddi ön hipofiz hormon eksikliği yaparak elektrolit anormalliklerine ve hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Bu nedenle hayati olabileceği için öncelikli tedavi elektrolit anormalliğini düzeltmek ve hasta stabilizasyonunu sağlamaktır. Öncelik kortizol ve tiroid hormon replasmanıdır. Glukokortikoid replasmanı (örn. intravenöz hidrokortizon 200 mg/24 saat ya sürekli veya aralıklı olarak 6 saatte bir 50 mg) önceliklendirilmeli ve araştırmalar tedaviyi geciktirmemelidir (3). Gerekirse tiroid hormon replasmanı sadece glukokortikoidler verildikten sonra yapılmalıdır. Uygunsuz ADH sendromu veya diyabetes insipitusta başlangıçta ya da seyrinde eşlik edebilir. Bunların tanılarının doğrulanmasıyla da uygun tedavi planlanmalıdır.

- » Pitüiter apopleksili hastaların acil tıbbi yönetiminde öncelikle sıvı ve elektrolit dengesinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, kortikosteroid replasmanının yapılması ve hemodinamik stabilitenin sağlanması gereklidir.
- » Hemodinamik olarak stabil olmayan PA'lı hastalarda kortizol, FT4, TSH, PRL, IGF1, GH, LH, FSH, erkeklerde testosteron, kadınlarda östradiol, elektrolitler, böbrek fonksiyonu, karaciğer fonksiyonu, tam kan sayımı ve pıhtılaşma testleri için kan örneklerinin alınmasının ardından sonuçlar beklenmeksizin steroid tedavisi başlanmalıdır. Yetişkinlerde intravenöz bolus olarak 100-200 mg hidrokortizon uygundur, ardından 2-4 mg/saat sürekli intravenöz infüzyonla veya altı saatte bir 50-100 mg intramüsküler devam edilir.
- » PA hastalarında ampirik steroid tedavisi endikasyonları hemodinamik instabilite, bilinç düzeyinde değişiklik, azalmış görme keskinliği ve ciddi görme alanı kaybıdır.
- » Acil ampirik steroid kriterlerini karşılamayan hastalarda bazal serum kortizol değeri 20 ug/dL (550nmol/Lden) az ise kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.
- » Görme keskinliğini, görme alanı ve oküler paralizi kontrol etmek için ileri nöro-oftalmik değerlendirme hasta stabil olduktan sonra olmalıdır. (1)

Stabilizasyon sonrası optimal tedavi ise vaka sayılarının azlığı nedeniyle randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle literatürde de netlik kazanmamıştır.

Acil cerrahi, ilerleyici bilinç bozukluğu, hipotalamik tutulum ve ilerleyici oftalmolojik kötüleşme olan hastalar için saklanmalıdır. Herhangi bir nörooftalmik bul-

gusu olmayan veya hafif ve stabil belirtileri olan PA hastalarında dikkatli izlem ile konservatif tedavi düşünülebilir.

Çalışmalarda cerrahinin şekli (mikroskopik veya endoskopik transsfenoidal rezeksiyon) ve cerrahinin zamanlaması (erken veya gecikmiş), yanında müdahaleye (konservatif ve cerrahi yönetim) göre klinik sonuçları değerlendirilmiştir.

Erken/Geç Cerrahi

Cerrahi baş ağrısında hızlı bir rahatlama sağlamakla birlikte PA'nın diğer komplikasyonlarının iyileşmesine kadar geçen süre değişkendir. Erken cerrahinin tanımı da çalışmalarda 3 gün, 4 gün veya 1 haftadan az olarak farklı zamanlarda tanımlanmıştır. Cerrahi zamanlamadan bağımsız olarak hastaların %57-95'inde görme kusurlarında, %63- 100'ünde kraniyal sinir paralizilerinde ve %19-57'sinde hipofiz fonksiyonlarında iyileşme görülür. (4,7) %86'sında görme bozukluğu olan 200 hastanın alındığı 12 çalışmayı içeren meta-analizde ameliyata kadar geçen süre 7 günden az olanların %97,8'inde 7 günden fazla olanların %84,8'inde görme alanında düzelme olmuştur. (8) Diğer çalışmalar sadece görme problemlerinde değil, aynı zamanda hipofiz hormonlarındaki ve kranial sinir paralizilerinde iyileşmede de "erken" ve "geç" cerrahi müdahale arasında fark tespit etmemiştir. (9-12)

Bununla birlikte, acil cerrahi olanlar genellikle daha kötü görme semptomlarına sahip, daha büyük tümörü olan hastalar olması nedeniyle aslında verilerde bir seçim yanlılığı söz konusudur. Sonuç olarak, erken veya acil cerrahi müdahale, daha çok önemli görme problemleri olanlarda ve ancak hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra olmalıdır.

Cerrahi/ Konservatif Yaklaşım

Bu konudaki karşılaştırmalı çalışmalarda da başlangıçta zaten cerrahi seçilen hastaların konservatif izlenen hastalara göre bulgularının, kliniğinin daha ciddi olması nedeniyle bir seçim ve değerlendirme yanlılığı söz konusudur. Daha önceki yıllarda cerrahi ilk ve tek tedavi seçeneği gibi düşünülürken, konservatif izleme de spontan klinik iyileşme ve apoplektik hipofiz adenomlarının küçülmesi veya kaybolması da raporlandığı için uygun hastalarda uygun seçenek oluşturmuştur. Karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarında da klinik sonuçları açısından çelişkili sonuçlar vardır.

Bir meta-analizde konservatif olarak tedavi edilenlerde ile cerrahi olarak tedavi edilenlere göre, görme alanı defekti ve oküler paralizi iyileşmesinde cerrahi lehine bir fark bildirilmiştir. (13) Başka bir meta-analizde (n = 14, 457 vaka) (14), endokrin disfonksiyon, görme keskinliği, görme alanı defekti ve oftalmopleji açısından iki tedavi seçeneği açısından fark görülmemiştir. 11 çalışmanın birleştirilmiş analizinde pitiüter hormonlar, görme alanı ve kraniyal sinir anormalliklerinin tam düzelmesi açısından fark bulunmamıştır. (15)

Çalışmalarda cerrahi olarak tedavi edilen veya konservatif olarak izlenen hastalardaki başlangıçtaki doğal farklara rağmen bu 2 tedavi yöntemi arasında görme keskinliği, görme alanı defektleri, oküler paralizi veya ön hipofiz hormon eksikliklerindeki klinik düzelmeler açısından fark raporlanmamaktadır. Bu bilgiler dikkate alındığında, ciddi görme kusurları olan, semptomları kötüleşen veya PAS skoru yüksek olan hastalarda cerrahi önceliklendirilebilir.

- » Hipofiz apopleksili hastalar öncelikle tıbbi olarak gerekirse steroid replasmanı ile stabilize edilmelidir.
- » Herhangi bir nörooftalmik bulgusu olmayan veya hafif ve stabil belirtileri olan PA hastalarında dikkatli izlem ile konservatif tedavi düşünülebilir.
- » Azalmış görme keskinliği veya görme alanı defekti olan hastalarda, görme alanı ve keskinliği düzelmeye gözleneneye dek günlük izlenmelidir.
- » Akut olarak hasta olan hastalarda nörolojik değerlendirme saatlik yapılmalı ve kötüleşme durumunda cerrahi düşünülmalıdır. Nörolojik değerlendirme sıklığı kademeli olarak 4-6 saate bir azaltılabilir.
- » Görme alanı defekti veya görme keskinliğinde azalma olmadan III, IV veya VI kranial sinirlerin tutulumu nedeniyle oküler paralizi tek başına cerrahi için acil bir endikasyon değildir. Konservatif tedavi ile iyileşmesi genellikle günler veya haftalar içinde gerçekleşir.
- » Klinik durum acil müdahale gerektirmediği sürece cerrahinin deneyimli bir hipofiz cerrahi ekip tarafından yapılması uygundur.
- » Ameliyat tercihen semptomların başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde yapılmalıdır.
- » Başlangıçta cerrahi tedavi için endikasyon yoksa konservatif tedaviden cerrahiye geçiş nadirdir. Ancak, 1 hafta sonra steroid tedavisine yanıt vermeyen hastaların da gecikmiş cerrahiden fayda görebileceğine dair kanıtlar vardır. (1)

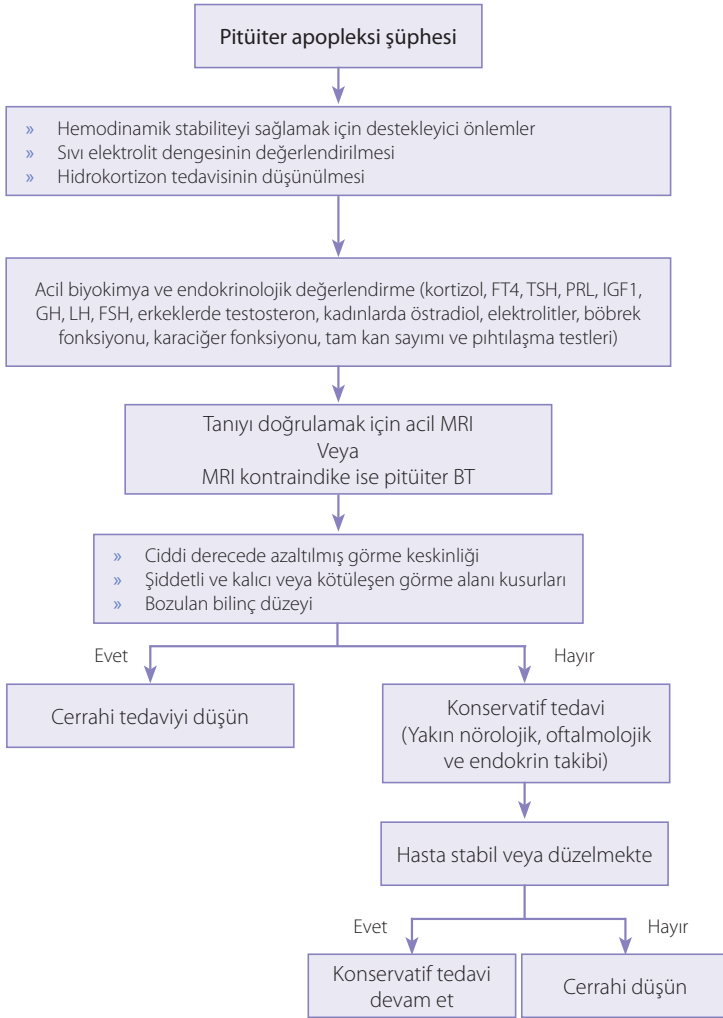
İzlem

PA 'da cerrahi tedavi seçilmişse hastanın postoperatif yönetimi diğer postoperatif hipofiz cerrahilerindeki gibidir.

Seçilen tedavi yönteminden bağımsız olarak PA'yı takiben, ön hipofiz hormon eksikliklerinde kısmi veya tam iyileşme %50 iken tamamen iyileşme ancak %5-37 oranındadır. Hastaların yaklaşık %80'i, apopleksiden sonra bir tür hormon replasmanına ihtiyaç duyacaktır. Büyüme hormonu eksikliği apopleksiden sonra çalışmalarda acil koşullar nedeniyle çok net değerlendirilmemekle birlikte en sık görülen eksikliklerdir. Pitüiter apopleksi olan hastalarda takiben uzun süreli hormon replasman tedavisinin %60-80'inde kortikosteroid, %50-60'ında tiroid hormonu, %10-25'inde desmopressin ve erkek hastaların %60-80'inde testosteron replasmanı gerekmektedir. Pitüiter apopleksi olan tüm hastalarda olaydan 4-8 hafta sonra endokrin incelemesi yapılmalıdır. Hipofiz fonksiyonunun tam biyokimyasal

değerlendirmesi yanında görme keskinliği, göz hareketleri ve görme alanı da değerlendirilmelidir. Sonrasında da yıllık biyokimyasal değerlendirilmesi yapılmalıdır; bu değerlendirmede FT4, TSH, LH, FSH, erkeklerde testosteron, kadınlarda östradiol, prolaktin, IGF1 ve klinik gereklilik varsa dinamik kortizol ve büyüme hormonu testleri gereklidir.

Hem konservatif hem de cerrahi olarak tedavi edilen hastaların yakın radyolojik takibe ihtiyacı vardır ve rezidüel tümör veya nöks saptanırsa, radyoterapi veya tekrar cerrahi gibi ek modaliteler düşünülmelidir. Apopleksiden 3-6 ay sonra bir MR taraması önerilir ve ardından sonraki 5 yıl boyunca yılda bir, ardından iki yılda bir MR taraması düşünülmelidir (1)

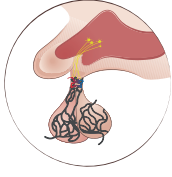


Şekil 3. Pitüiter apoplekside tanı ve tedavi algoritması

Kanama veya enfarktüse bağlı PA nadir bir endokrinolojik acildir ancak önemli morbidite ve olası mortaliteye yol açabilir. PA genellikle görme problemleri, oküler paralizi, bilinç durumunda değişkenlik gibi bulguların eşlik ettiği akut baş ağrısı başlangıcı ile kendini gösterir. Klinik şüphe durumunda MR tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Hormon replasmanının tanınması ve bir an önce tedavinin başlatılarak stabilizasyonun sağlanması öncelikli ve hayati ilk adımdır. Konservatif veya cerrahi tedavi ile devam etme kararı, klinik semptom ve bulguların ciddiyetine, hastanın genel durumuna, eşlik eden hastalıkların varlığına vb. bağlı olarak her hastaya özel olarak verilmelidir. Konservatif tedavi seçilirse, hastanın kötüleşen klinik durumunun belirlenmesi için seri ve yakın takip önemlidir. Tanı ve tedavi algoritması Şekil 3'te verilmiştir. (1) Cerrahi yönetim transsfenoidal rezeksiyondan oluşur. Genellikle hastaların çoğunda görme keskinliği, görme alanı ve oküler paraliziler düzelir. Bununla birlikte, çoğu hastada uzun süreli hormon replasman tedavisi gerekir. PA'nın tekrarlaması nadirdir, ancak özellikle rezidüel bir tümör varsa mümkündür, bu nedenle uzun süreli takip de önemlidir.

Kaynaklar

1. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Marian Lanyon M et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(1):9-20.
2. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocr Rev*. 2015;36(6):622-645.
3. Jho DH, Biller BM, Agarwalla PK, Swearingen B. Pituitary apoplexy: large surgical series with grading system. *World Neurosurg*. 2014;82(5):781-790.
4. Donegan D, Erickson D. Revisiting Pituitary Apoplexy. *Journal of the Endocrine Society*, 2022, 6, 1–10
5. Goyal P, Utz M, Gupta N, Kumar Y, Mangla M, Gupta S et al. Clinical and imaging features of pituitary apoplexy and role of imaging in differentiation of clinical mimics. *Quant Imag Med Surg*. 2018;8(2):219-231.
6. Waqar M, McCreary R, Kearney T, Karabatsou K, Gnanalingham KK. Sphenoid sinus mucosal thickening in the acute phase of pituitary apoplexy. *Pituitary*. 2017;20(4):441-449.
7. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5): R179-R190.
8. Turgut M, Ozsunar Y, Başak S, Güney E, Kir E, Meteoglu I. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(5):749-761.
9. Singh TD, Valizadeh N, Meyer FB, Atkinson JL, Erickson D, Rabinstein AA. Management and outcomes of pituitary apoplexy. *J Neurosurg*. 2015;122(6):1450-1457.
10. Kim YH, Cho YH, Hong SH, Kim JH, Kim MS, Khang KS et al. Postoperative neurologic outcome in patients with pituitary apoplexy after transsfenoidal surgery. *World Neurosurg*. 2018;111: e18-e23.
11. Rutkowski MJ, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Surgical intervention for pituitary apoplexy: an analysis of functional outcomes. *J Neurosurg*. 2018;129(2):417-424.
12. Giritharan S, Gnanalingham K, Kearney T. Pituitary apoplexy— bespoke patient management allows good clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):415-422.
13. Goshtasbi K, Abiri A, Sahyouni R, Mahboubi H, Raefsky S, Kuan EC et al. Visual and endocrine recovery following conservative and surgical treatment of pituitary apoplexy: a meta-analysis. *World Neurosurg*. 2019;132:33-40.
14. Tu M, Lu Q, Zhu P, Zheng W. Surgical versus non-surgical treatment for pituitary apoplexy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016; 370:258-262.
15. Almeida JP, Sanchez MM, Karekezi C, Warsi N, Fernández-Gajardo R, Panwar J et al. Pituitary apoplexy: results of surgical and conservative management clinical series and review of the literature. *World Neurosurg*. 2019;130: e988-e999.



BÖLÜM 13

ACİLDE HİPONATREMİK HASTAYA GENEL YAKLAŞIM

Meral MERT¹

OLGU

Epilepsi nedeniyle 9 yaşından itibaren klobozam, karbamazepin 200 mg ve lamotrijin 100 mg kullanan 23 yaş kadın hasta, bulantı kusma ve uzamış nöbet nedeniyle acil servise getiriliyor. Sodyum değeri 112 mmol/ L saptanan hastada serum glukoz: 112 mg/dL kreatinin: 0.64 mg/dL TSH:1.7 mIU/L kortizol: 9 mcg/dL, ürik asit: 5.1 mg/dL, Klor: 87 mmol/L potasyum: 3.8 mmol/L saptanıyor. Kilo: 66 kg TA: 120/65 mmHg olarak ölçülüyor.

Hiponatremisini düzeltmesi için sodyum ve sıvı açığı aşağıda belirtilen formüller belirtilen formüller ile hesaplanıp hastanın klinik durumu ciddi semptomatik hiponatremi ile uyumlu olduğu için, acil serviste %3 sodyum klorür 150 ml infüzyonu 20 dk da 20 dakikada gidecek şekilde başlanıyor sonra çıkarılacak infüzyon sonrası yapılan sodyum kontrolü: 114 mmol/L gelince aynı işlem 114 mmol/L olarak saptanınca aynı tedavi tekrarlanıyor. Ardından saatte 1 mEq/L olacak şekilde sodyum sodyum infüzyonuna devam ediliyor. Eş zamanlı olarak klinik tablo düzeline kadar parenteral antiepileptik tedavi uygulanıyor. Hastanın nöbetleri ve şuuru 5 saat sonra düzeliyor.

Hastanın laboratuvar değerlendirmelerinde serum osmolalite: 272 mosm/kg, idrar sodyumu: 48 mmol/L, idrar osmolalite 112 mOsm/kg saptanıyor. Üçüncü günde plazma sodyum değeri 136 mmol/ L saptanan hasta, endokrinoloji ile hipokortizolemi açısından konsülte ediliyor. Hastaya yapılan 1 mikrogram ACTH uyarı testinde maksimum kortizol cevabı 21 mcg/dL olarak geliyor ve yeterli kabul ediliyor. Antiepileptik ilaç kullanması, idrar ve serum osmolalitesi ve idrar sodyum düzeyi göz önüne alındığında tanı: ciddi hiponatremi, uygunsuz ADH olarak kabul ediliyor.

¹ Prof. Dr., SBÜ, Bakırköy Dr. Sadi KONUK SUAM, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ORCID iD: 0000-0003-3431-0915

Tanı Kriterleri

Serum sodyum düzeyi < 135 mmol/ L olması hiponatremi dereceleri ;

- » hafif hiponatremi : Na: 130-135 mmol/L
- » orta hiponatremi : Na:125-129 mmol/L
- » Şiddetli hiponatremi Na:< 125 mmol/L

Tanım

Hiponatremi serum sodyum yoğunluğunun 135 mmol/ L'den düşük olması olarak tanımlanmaktadır

Psödohiponatremi: Hiponatremi tespit edildikten sonra gerçek hiponatremi ve psödohiponatremi ayrıcı tanısı yapılmalıdır. Psödohiponatremi, hiperglisemi, mannitol, gliserol, maltoz, sorbitol ve radyokontrast kullanımına bağlı hipersomolar hiponatremi, ciddi hiperosmolar hiponatremi veya ciddi hiperlipidemi nedeniyle gelişen isoosmolar hiponatremi olarak tanımlanır(1).

Hiponatremi değerlendirmesinde önemli formüller

1 mmol/L Na= 1 mEq/L Na

Plazma ozmolalitesi = (2 x [Na+]) + (glukoz ÷ 18) + (BUN ÷ 2.8)

Etkin plazma ozmolalitesi = 2 x [Na+]

Her 100 mg/dL glukoz artışı, serum ozmolalitesini 1.9-2.1 mOsm yükseltir ve serum sodyumunda 1.6 – 1.8 mEq/L düşüğe neden olur

Serum trigliserid düzeyindeki her 500 mg/dL'lik artış serum sodyum düzeyinde 1 mEq/L' lik azalma oluşturur

Serum protein düzeyindeki her 0.25 mg/dL'lik artış serum sodyum düzeyinde 1 mEq/L' lik azalma oluşturur (1,2).

Genel Bilgiler

Hiponatremi yetişkinlerin %5 ini etkilemektedir. 65 yaş üstü hastaların %20 sinde görülmektedir, hastaların %30 'u yatan hasta olup, bu hastaların yarısında kalp yetersizliği ve siroz öyküsü olduğu bildirilmektedir (4).

Acil servisteki hiponatremi başvurularında yaşlı, kalp ve böbrek yetersizliği olanlar, diüretik diüretik veya aldosteron antagonisti-antagonisti kullananlar ve böbrek yetersizliği olanlarda riskin yüksek olduğu hatırd tutulmalıdır.

ADH için duyarlı radyoimmünoassay yöntemlerin geliştirilmesi ile hiponatremi patogenezinde olguların %95'inde ADH'nin non-ozmotik salgılanmasının temel mekanizma olduğu saptanmıştır (5,6).

Hiponatremi tanısı konduktan sonra sınıflama yapılması doğru olacaktır. Plazma ozmolalitesine dayanarak, hiponatremi, izotonik, hipertonic ve hipotonik olarak sınıflandırılır. Avrupa ve Amerikan kılavuzlarındaki ortak nokta, klinik olarak önemli hiponatremilerin çoğu hipotonik olduğu için, acil servis hastalarında ve kılavuzlarda tercih edilen sınıflama genellikle volüm düzeyine göre olmalıdır(3).

Tablo 1. Hiponatremi nedenleri

İzotonik hiponatremi	Hipotonik hiponatremi	Hipertonik hiponatremi
Ciddi derecede hiperlipidemi veya hiperproteinemi	Hipovolemik hiponatremi:böbrek ve böbrek dışı kayıplar ve infeksiyonlara bağlı gelişir. Kusma , ishal, pankreatit, yanık, tuz kaybeden nefritler, düretik, hipoaldosteronizm, CMV, tüberküloz, mantar gibi enfeksiyonlar, ketonüri, yanıklar, ağır egzersiz Normovolemik hiponatremide, UADHS, hipotoidi, glukokortikoid eksikliği,K eksikliği, ilaçlar Hipervolemik hiponatremi: ABY,KBY KKY, siroz, nefrotik sendrom	Hiperglisemi, mannitol ve glisin infüzyonları
Psödohiponatremi	Gerçek hiponatremi	Translokasyona bağlı hiponatremi

* CMV: sitomegalovirüs, ABY: akut böbrek yetmezliği, KBY: kronik böbrek yetmezliği, KKY: kronik kalp yetmezliği

Başvuru Şikayetleri

Hastaların büyük bölümü asemptomatik olup, hiponatremi belirtileri gelişim hızı, süresi ve derecesine bağlıdır. **Hiponatremi eğer 48 saatten daha fazla sürede yavaş gelişirse kronik olarak kabul edilir.** Yavaş başlangıçlı kronik hiponatremili hastalar, beyinin ozmolalite değişikliklerine uyumu nedeniyle genellikle asemptomatiktir. Nörolojik semptomlar genellikle serum sodyum yoğunluğu 120 mmol/L'nin üzerindeyken görülmez. 48 saat içinde gelişen hiponatremi akut olarak kabul edilmelidir.

Avrupa Endokrinoloji Derneği, Avrupa Yoğun Bakım Derneği ve Avrupa Nefroloji Birliği ve Avrupa Diyaliz ve Transplant Birliği tarafından 2014 yılında bir ortak bildiri yayınlanmıştır. Bu kılavuzda kusma olmadan bulantı, konfüzyon ve baş ağrısı orta derecede ciddi semptomlar olarak kabul edilirken, kusma, solunum ve dolaşım bozukluğu, konvülsiyonlar ve koma ciddi semptomlar olarak bildirilmiştir.

Kronik hiponatremi (48 saatten uzun sürede gelişen) adaptasyon mekanizmalarının devreye girmesi nedeniyle çoğunlukla asemptomatikken, orta ve şiddetli hiponatremide akut hiponatremiye benzer bulgu ve belirtiler gelişebilir. Serum sodyum düzeyi 125 mmol/L olan 298 kronik hiponatremik vakanın prospektif takibinde, %44 bulantı, %30 kusma, %30 konfüzyon, %27 başağrısı ve % 5 nöbet geliştiği, nöbetlerin çoğunlukla < 110 mmol/L altında geliştiği gösterilmiştir (5).

Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Gerçek hiponatremi olarak tanımlanan hipovolemik hiponatremide, fizik muayenenin sensitivitesi (50%-70%) ve spesifitesi (30%-50%) düşüktür (1).

Hipovolemik hiponatremide klinik belirti ve bulgular sıvı kaybının ekstrarenal veya renal olmasına bağlıdır. Ancak, klinik belirti ve bulguların volüm durumunun dışında, hiponatreminin derecesine ve gelişme hızına bağlı olduğu unutulmamalıdır (Tablo 2)

Tablo 2. Akut gelişen hiponatremide beklenen semptomlar

Akut hiponatremi (48 saat içinde)	Semptom	Fizik Muayene
Hafif (130-134 mEq/L)	Halsizlik, bulantı, başağrısı, dikkat eksikliği	Etyolojiye göre
Orta (125-129 mEq/L)	Bulantı (44%), kusma (30%), konfüzyon (30%), başağrısı (27%), nöbet (5%), vertigo, düşme,	Etyolojiye göre
Şiddetli (<125 mEq/L)	Bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülsiyonlar, beyinde herniasyon, sounum durması, kalıcı beyin hasarı, non-kardiyojenik akciğer ödemi, ölüm	Dehidratasyon bulguları, bilinç bozuklukları, ataksi, derin tendon reflekslerinde azalma, patolojik refleksler, pseudobulber paralizi, kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), hipotermi, Cheyne-Stokes solunumu

Laboratuvar

Başlama süresi, belirti ve bulgular, kullanılan ilaçlar, kalp-böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, maliniteler, madde kullanımı ve psikiyatrik hastalıklar sorgulanmalıdır.

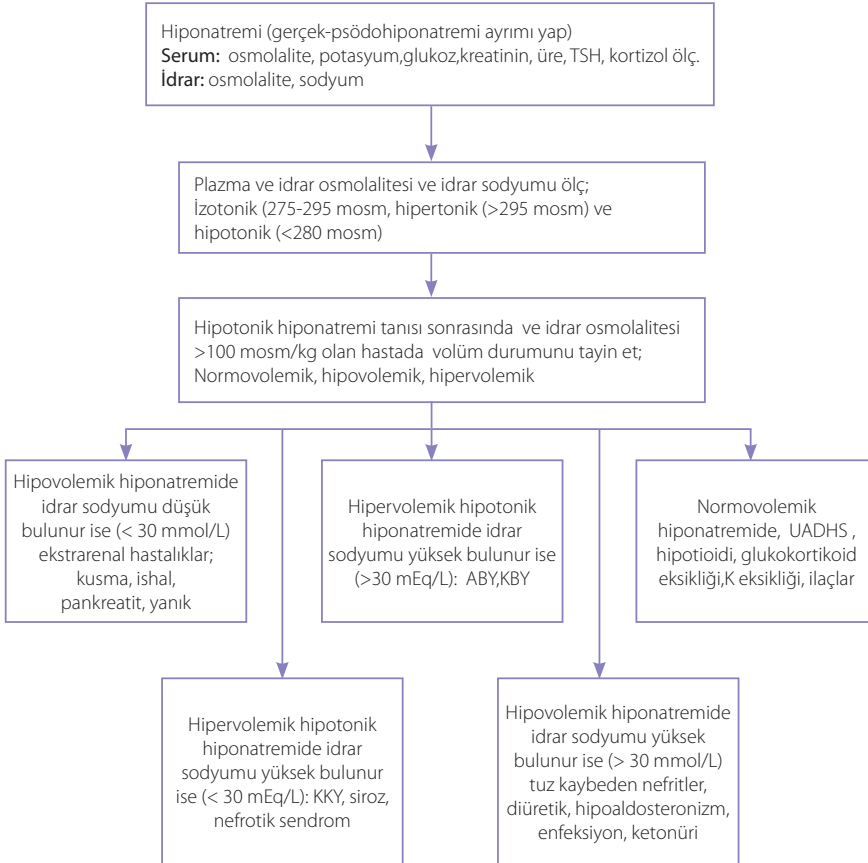
Acil servise hiponatremi ile başvuran hastada yapılması gereken ek laboratuvar testleri, serumda osmolalite, potasyum, glukoz, kreatinin, üre, TSH, kortizol, trigliserid ölçülmesi, idrarda ise osmolalite ve sodyum tayinidir.

Radyoloji

Eğer varsa rutin istenmesi gereken radyolojik tetkikler ve yorumlamaları yazılmalıdır. Gerçek hiponatremide etyolojide yer alan faktörlere göre tetkikler planlanmalıdır. Akciğer ve batin görüntüleme yapılabilir.

Ayırıcı Tanı

Gerçek hiponatremide hipoozmolalite söz konusudur ve plazma sodyum değişiklikleri genellikle total vücut suyu ile ters orantılıdır. Hipotonik hiponatremide eğer idrar osmolalitesi <100 mOsm/kg ise primer polidipsi düşünülüp klinik yaklaşım ona göre yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda aşağıdaki yaklaşım kullanılabilir.



Şekil 1. Hiponatremi ayırıcı tanısı

Tedavi

Hiponatreminin gelişme hızı, ciddiyeti ve volüm durumuna göre tedavi düzenlenir. Tedavide asemptomatik olgularda sadece sıvı kısıtlaması (0,8 L/gün) yeterli olabilir. Ancak acil servisteki vakalarda, hem Avrupa hem Amerika kılavuzları, akut semptomatik hiponatremide hipertonic salin önermektedir. Avrupa kılavuzları ise akut veya kronik olsun, nöbet veya koma varlığında hipertonic salin önermektedir.

Hedeflenen sodyum konsantrasyonuna ulaşılabilmesi için verilmesi gerekli sodyum miktarı, litredeki sodyum açığı ile toplam vücut suyu (erkeklerde vücut ağırlığının %60'ı, kadınlarda ise %50'si) miktarının çarpılması ile elde edilir. Buna göre hesaplanan sodyum, hipertonic (%3) sodyum klorür solüsyonu ile verilir.

Avrupa kılavuzlarında, 150 mL .%3 sodyum klorür 20 dakikada gidecek şekilde infüzyon yapılması ve bitiminde Na⁺ kontrolü için kan alındıktan sonra yeni bir 150 mL'nin 20 dakika daha verilmesini ve bu sekansın semptomlar düzelinceye veya istenilen Na⁺ seviyesi elde edilinceye kadar 2 kez daha tekrarlanması önerilmektedir. Ayrıca, serum Na⁺ düzeyi < 120 mEq/L, ciddi nörolojik semptom varlığı ve akut gelişmiş ise, ilk tedavinin %3'lük hipertonic salin infüzyonu olarak seçilmesi önerilmektedir. Dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri 48 saatlik sürede serum Na⁺ artışının 15- 20 mEq/L'nin üzerine çıkmamasıdır, yani hiponatremi tedavisinde serum sodyumunu düzeltme hızı 0,5-2 mEq/L/saat olmalıdır. Aksi halde yüksek riskli hastalarda osmotik demyelinizasyon sendromu gelişebilir (6).

Yeni bir ilaç grubu olan ADH reseptör antagonistleri siroz, konjestif kalp yetmezliği gibi ödemli hastalarda ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromlu (UADHS) hastalarda kullanılabilir.

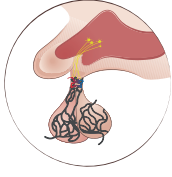
(Bakınız uygunsuz ADH sendromu)

İzlem

Hastanın acil servisteki klinik ve laboratuvar bulguları düzeltildikten sonra etyolojiye göre tekrarlamaması açısından takip edilmesi, etyolojide ilaçlar sorumlu ise tedavide mümkün olan değişikliklerin yapılması, serum sodyum düzeylerinin düzenli takibi gereklidir. Kılavuzarda ilk 24 saatte her bölüs tedaviden sonra ve her 6 saatte bir serum sodyum düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (1).

Kaynaklar

1. Horacio J. Adrogué, MD; Bryan M. Tucker, DO, MS; Nicolaos E. Madias, MD, Diagnosis and Management of Hyponatremia A Review, JAMA July 19, 2022 Volume 328, Number 3.
2. Provan, J. (2005) Oxford Handbook of Clinical and Laboratory Investigation, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford, p: 354
3. 2-Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29:1-39.
4. 3- Neslihan Uslu, Ayşe Sinangil, Ahmet Vedat Çelik, Tevfik Ecder, Hiponatremiye güncel yaklaşım, FNG & Bilim Tıp Dergisi 2016;2(1):63-68.
5. 4- Hyponatremia in the emergency department, Gregor LindnerChristoph SchwarzMichael HaidingerSvenja Ravioli, The American Journal of Emergency Medicine Volume 60, October 2022, Pages 1-8.
6. 5- Goce Spasovski, Raymond Vanholder, Bruno Allolio, Djillali Annane, Steve Ball, Daniel Bichet, et al. on behalf of the Hyponatraemia Guideline Development Group, Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 29, Issue suppl_2, April 2014, Pages i1–i39.



BÖLÜM 14

UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON (ADH) SENDROMU

Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ¹

OLGU -1

Yaklaşık 15 yıldır bilinen Tip 2 diabetes mellitus, nodüler guatr, hipertansiyon ve dislipidemisi olan 70 yaşında erkek hasta ani başlayan bulantı, kusma, baş dönmesi ve bilinç bulanıklığı şikayeti ile yakınları tarafından acil polikliniğe getiriliyor. Hastanın sabah-akşam iki doz premiks insülin, atorvastatin 10 mg ve valsartan 320 mg kullanmakta olduğu öğreniliyor. Acil poliklinikte değerlendirilen hastanın genel durumu orta, bilinci bulanık, vital bulgularından kan basıncı 110/80 mmHg, nabzının 90/dakikada ritmik, vücut ısısı normal olduğu tespit edilmiş ve fizik muayenesinde özellik bulunmamıştır. Laboratuvar tetkiklerinde, plazma glukozu 150 mg/dL, BUN 12 mg/dL, Krea 0,7 mg/dL, Ürik asit 3,2 mg/dL, serum Na 112 mEq/L, serum K 3,5 mEq/L, serum Cl 85 mEq/L, AST 22 U/L olarak saptanmıştır. Hiponatremi tespit edilen hastada bakılan plazma ozmolalitesi 267 mOsm/Kg H₂O, idrar Na konsantrasyonu 85 mmol/L ve idrar ozmolalitesi 257 mOsm/kg H₂O olarak bulunmuştur.. Hasta klinik olarak övolemiktir. Periferik ödem bulgusu yoktur. Hastanın genel durumunun kötüleşmesine neden olan hipotonik hipoozmolarite parenteral %3NaCl infüzyonu verilerek tedavi edilmiş ve ayrıca tanı için ileri tetkikler planlanmıştır. Serum TSH düzeyi 2,0 mIU/L (Normal), sabah kortizol 14 mg/dL, ACTH 15 pg/mL'dir. Hasta ötiroiddir ve adrenal yetmezlik ekarte edilmiştir. Nörolojik değerlendirmede ise beyin tomografi normal bulunmuştur. Bilinen hipertansiyon ve diabetes mellitus tanıları olan hastada ilk olarak hipoglisemi veya serebrovasküler olay düşünülmelidir. Ölçülen plazma glukozu 150 mg/dL olması ile hipoglisemi ekarte edilmiştir. Ayrıca akut serebrovasküler

¹ Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD., neslibascil@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1816-3903

olay beyin tomografisi ve lateralize edici nörolojik muayene bulgularının olmaması ile ekarte edilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde serum Na 112 mEq/L olması, yani ciddi hiponatremi varlığı, nörolojik şikayetleri açıklayabilmektedir.

Hastada genel durum bozukluğu bilinç bulanıklığına yol açan derin hiponatremi mevcuttur. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile hastada uygunsuz ADH(antidiüretik hormon) sendromu düşünülmüştür.

Tanı Kriterleri

Uygunsuz ADH sendromunun tanısı şu kriterlerin hepsinin varlığı ile konulur.

1. Plazma ozmolaritesininin 275 mOsm/L'nin altında olduğu hipotonik hipoozmolarite;
2. Böbrek fonksiyonları normal iken uygunsuz olarak yüksek idrar ozmolaritesi (>100 mOsm/L);
3. Normal tuz ve su alımı ile artmış natriürezis (idrar Na >40 mmol/L);
4. Övolemik varlığı;
5. Diğer övolemik hipoozmolite durumlarının ekarte edilmesi: (Örnek: ACTH eksikliği; Hipotiroidizm; Bulantı)

Uygunsuz ADH sendromunu destekleyen kriterler :

1. Anormal su yükleme testi : 4 saatte 20 mL/kg su yüklenmesi sonrası su yükünün en az 90%'ın atılmaması ve/veya idrar ozmolalitesininin <100 mOsm/kg dilüe edilememesi
2. Plazma AVP plazma ozmolalitesine göre uygunsuz olarak yüksek olması
3. Plazma ozmolalitesinin su kısıtlaması ile düzelmesi, normal salin ile düzelmemesi

Tanım

Uygunsuz ADH sendromu, hipotalamustan ADH salınımını uyanan faktörlerden plazma ozmolalitesinde artış ve hipovolemi durumları veya nonozmotik uyanarlardan aşırı bulantı ve adrenal yetmezlik olmadığı halde, ADH sekresyonunun arttığı durumdur. Ödemi olmayan övolemik bir hastada, hiponatremi, artmış idrar ozmolalitesi, artmış idrar sodyum atılımı ve azalmış plazma ozmolalitesi ile karakterizedir.

Genel Bilgiler

ADH, bir diğer adı ile Arginin Vazopressin (AVP), hipotalamusta paraventricüler ve supraoptik nükleustaki büyük nöronlarda sentezlenir. Bu nöronlarda sentezlendikten sonra, nöronların aksonları, pituitier stalktan geçerek posterior hipofize uzanır. Buradaki kapiller ağdan, kavernoöz sinüs ve superior vena kava aracılığı ile sistemik dolaşıma ulaşır. AVP plazmada serbest olarak dolaşır. Yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Moleküler ağırlığı çok düşük olduğu için periferel ve glomerüler kapillerlerden çok hızlı geçebilir. Dolaşımdaki AVP'nin bir kısmı plateletler tarafından alınır ve depolanır. AVP'nin üç reseptörü vardır. Düz kas üzerinde V1 reseptörler, renal epitelde V2 reseptörler ve kortikotrof hücrelerde V3 reseptörler bulunur.

Hiperozmolarite, hipovolemi (%5-10 sıvı kaybı), bulantı ve anjiotensin II, hipotalamusta AVP sentezini ve salgısını uyarır. AVP etkisi ile idrar konsantrasyonu artar ve idrar akım hızı yavaşlar.

Sağlıklı kişilerde maksimum AVP konsantrasyonu 3-5 pg/mL'dir. Bu konsantrasyonlarda maksimum antidiürez olur. Maksimum antidiürezis varlığında maksimum idrar konsantrasyonu 1200 mOsm/kg'dır. Bu durumda, minimum idrar akım hızı ise 10 mL/kg/gündür.

Uygunsuz ADH sendromunda, ADH salgısı için normal uyaranlar dışında faktörler söz konusudur. Yani hiperozmolarite veya hipovolemi yoktur. Bu durumda uygunsuz ADH sendromu tanısı koyabilmek için hipovolemi, hipotansiyon, adrenal yetmezlik, aşırı bulantı ve ADP salgısının diğer non-ozmotik uyaranlarının olmaması gerekir.

Uygunsuz ADH sendromunda plazma ozmolalitesinin azaldığı bir durumdur. Plazma ozmolalitesi plazma sodyum, glukoz ve üre konsantrasyonu ile sağlanır.

Plazma ozmolalitesi hesabı: (mOsm/kg): $2 [Na] + [Glukoz] / 18 + [BUN] / 2,8$ formülü ile hesaplanır. Normal sağlıklı bir bireyde plazma ozmolalitesi 287 ± 7 mOsm/kg' dır.

Plazma ozmolalitesinin en önemli belirleyeni plazma sodyum konsantrasyonudur. Hiponatremi serum Na düzeyinin 135 mEq/L nin altında olduğu durumdur ve en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Serum Na konsantrasyonu su içme refleksi ile böbreklerden suyun re-abzorsiyon mekanizmalarının dengeli çalışması ile sağlanır. Yani vücutta su dengemizi susama refleksimiz ve plazma ADH düzeyi ayarlamaktadır. Anormal plazma ozmolalitesi (örn: Hipernatremi veya hiponatremi) genellikle su dengesindeki bozukluk sebebi ile olur. Primer tuz dengesi bozukluğu nadirdir.

Uygunsuz ADH sendromu hiponatreminin sık bir sebebi olup, kronik hiponatremili vakaların yaklaşık %15'ini oluşturur. Uygunsuz ADH sendromuna tanısız

yaklaşımında anamnezde mutlaka hastanın oral veya parenteral su alımı, polidipsi varlığı, aşırı terleme, gastrointestinal sistem veya renal (diüretik kullanımı ile) yol ile su ve tuz kaybı sorgulanmalıdır. Mutlaka ekarte edilmesi gereken durumlar ise adrenal yetmezlik, hipotiroidi, ödemli veya ödemsiz hipovolemi durumlarıdır.

Uygunsuz ADH sendromu sebepleri:

- Tümörler: Bronkojenik kanser, lenfoma, pankreas kanseri, mezoteliom, Ewing sarkom, olfaktör nöroblastom ve diğerleri
- Akciğer: Pnömoni, TBC, Akciğer Absesi, KOAH, kistik fibrözis, astma, pnömotoraks, HIV
- Santral Sinir Sistemi Hastalıkları: Kafa travması, menenjit, subdural kanama, subaraknoid kanama, akvernöz sinus trombozu, beyin cerrahisi, deliryum, psikoz, multipl skleroz, Guillan-Barre sendromu vb nörolojik hastalıklar.
- İlaçlar: Karbamazepin, Klorpropamid, siklofosfamid, 'ektazi', nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar, steroid antiinflamatuvar ajanlar, trisiklik antidepressanlar, Fenotiazinler, yavaş salımlı seratonin inhibitörleri. Teofilin, Amiadoron , asetilkolin, antineoplastikler (adenine arabinosid, siklofosfamid, ifosfamid, vinblastin, vincristin) ve diğerleri.
- İdiyopatik: %30 vakada sebep bulunamayabilir.

Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Hiponatreminin derecesi ve gelişme süresi hastanın kliniği belirler. Serum sodium düzeyi 131-134 mEq/L arasında ise hafif hiponatremi, serum Na düzeyi 126-130 mEq/L ise orta düzeyde hiponatremiden bahsedilir. Hiponatreminin derecesi ve gelişme hızına göre semptomlar değişmekle birlikte, hafif ve orta derecede hiponatremisi olan hastalar asemptomatik de olabilir veya erken dönemde hafif bulantı ve halsizlik görülebilir.

Hiponatremi derin ise veya hızlı gelişti ise beyin ödeminin gelişmesi söz konusu olur. Bu dönemde bulantı, kramp, halsizlik, letarji, depresyon, hareketlerde yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, dikkat bozukluğu, hafızada azalma görülebilir. Serum Na düzeyi 125mEq/L altında ise ciddi hiponatremi vardır. Bu vakalarda beyin ödemeine bağlı olarak ciddi nörolojik semptom ve bulgular görülebilir. Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, somnolans, kusma, halüsinasyon, psikoz, ekstremitelerde güçsüzlük, konuşma bozukluğu ve nöbet görülebilir. Tablo ilerledikçe hemipleji, solunum yetmezliği ve koma görülür. Beyin ödemi her vaka için, plazma sodyum düzeyinin düşme derecesi ve hızına bağlıdır. Akut ve kronik hiponatremi kavramlarında 48 saat eşiği kullanılır. 48 saatten kısa süre içinde gelişen hiponatremi akut, daha uzun sürede gelişen hiponatremi kroniktir.

Tablo 1. Uyumsuz ADH sendromu klinik ve laboratuvar bulguları

1. Hipoozmolalite vardır (plazma ozmolalitesi <275 mOsm/kg H₂O);
2. Uyumsuz idrar konsantrasyon mevcuttur; İdrar ozmolalitesi >100 mOsm/kg H₂O
3. Artmış idrar sodyumu (idrar sodyumu >40 mmol/L) söz konusudur (Na ve sıvı kısıtlanma zamanları hariç)
4. Hastada hacim kaybı ya da fazlalığı yoktur;
5. Hastanın böbrek fonksiyonları normaldir;
6. Hastada hipotiroidizm yoktur;
7. Hastada glukokortikoid eksikliği yoktur;
8. Hastanın yakın geçmişte diüretik kullanımı yoktur.

Uyumsuz ADH sendromu vakalarında sodyum homeostazı normaldir. Simpatik sisnir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksı normaldir. Hiponatremiye rağmen, sodyum atılımı sodyum alımına eşittir ve bu nedenle normovolemi korunur. Standart diyet ile sodyum atılımı 100-200 mEq/gün kadardır ve idrar sodyum konsantrasyonu 20 mEq/L den fazladır. Diyette tuz alımı azaltılır ise, uygun antinatriüretik cevap oluşur ve idrar sodyum atılımı 20 meEq/L altına düşebilir. . Diyette alınan sodyum miktarına ve volüm statusüne göre idrar sodyum konsantrasyonu uygun şekilde değişir.

Sodyum homeostazı normal olsa bile, aşırı su tutulumu nedeni ile ekstraselüler sıvı hacmi hafif artar. Bu durumda üre ve ürik asit klerensini arttırır. Biyokimyasal olarak serum üre seviyesi 10 mg/dL'den ve ürik asit seviyesi 4 mg/dL'den düşüktür.

Benzer şekilde plazma renin aktivitesi düşüktür. Ekstraselüler sıvı hacmi artışı hipervolemi ve ödem yapacak kadar değildir. Uyumsuz ADH sendromunda ödem olmaz.

Uyumsuz ADH sendromunu destekleyen kriterler ise:Anormal su yükleme testi : 4 saatte 20 mL/kg su yüklenmesi sonrası su yükünün en az 90%'ın atılması ve/veya idrar ozmolalitesinin <100 mosm/kg dilüe edilememesi

Plazma AVP plazma ozmolalitesine göre uyumsuz olarak yüksek olması

Plazma ozmolalitesinin su kısıtlaması ile düzelmesi, normal salin ile düzelmemesi

Uyumsuz ADH Sendromunda Ayırıcı Tanısında ise: 1. Santral tuz kaybı, 2. Hipotiroidi, 3.Adrenal yetmezlik, 4. Hipopitüiterizm, 5. Psikojenik polidipsi, 6. Waldenström hipergamaglobulinemi düşünölmelidir.

Serebral tuz kaybı sendromunda da hiponatremi ve idrarda sodyum konsantrasyonu yüksek olur. Bu nedenle, özellikle uyumsuz ADH sendromu ile karışabilir. Serebral tuz kaybı sendromunda serebral travma sonrası gelişen natriürez nedeni ile tuz kaybının gerçekleşmesi söz konusudur. Beyin cerrahi hastalarında uygun-

suz ADH sendromuna göre daha sıklıkla serebral tuz kaybı nedeni ile hiponatremi gelişir. 2-3 haftada kendi kendine düzelir. İntravenöz salin infüzyonuna iyi cevap verir.

Tablo 2. uygunsuz ADH ve serebral tuz kaybı ayırıcı tanısı

	Serebral Tuz kaybı sendromu	Uygunsuz ADH sendromu
Plazma sodyum düzeyi	Azalı	Azalı
Plazma üre düzeyi	Artar	Düşük, normal
Kan basıncı	Düşük	Normal
Santral venöz basınç	Azalı	Normal
İdrar sodyum konsantrasyonu	Artar	Artar
İdrar hacmi	Artar	Azalı
Susama hissi	Artar	Normal

Uygunsuz ADH sendromu tanısı konulan vakalarda etyolojik nedene yönelik olarak akciğer grafisi, tomografi veya MR gibi yöntemlerden yararlanılır. İlaça bağlı olduğu düşünülüyor ise ilgili ilacın şekilde kesilmesi gündeme gelir.

Tedavi

Serum sodyum düzeyi düşmeye (< 135 mEq/L) başladığında mortalite riski artmaktadır. Bununla birlikte hiponatreminin tedavisi, özellikle hafif ve orta düzeyde vakalarda, hasta için yararlı olmayabilir. Bu nedenle derin hiponatremiyi belirleyen eşik değer semptomların kötüleşmeye başladığı < 125 mEq/L'dir. Bu eşik değere rağmen, hiponatremi kronik ve asemptomatik ise, tedavi edilme gerekliliği tartışmalıdır.

Uygunsuz ADH sendromunun tedavisini irdeleyen randomize kontrollü çalışmalar olmadığından genellikle 'uzman görüşü'ne dayanarak prensipler belirlenmiştir. Vaptanlar dışında kullanılan ilaçlar genellikle hiponatremi dışı endikasyonlar için onaylanmış ilaçlardır.

Tedavide Temel Kurallar

- » Hiponatreminin akut veya kronik olduğu belirlenmelidir.
- » Mümkünse, altta yatan sebep tedavi edilmelidir.
- » Tedavinin riski (demyelinizasyon) ile hiponatreminin riski (beyin ödemi) karşılaştırılmalıdır.
- » Hiponatremi tablosunu gelişimi akut ise ve Na <120 mEq/L ise beyin ödemi riski yüksektir

- » Hiponatremi kronik bir süreçte gelişti ise ve $Na > 120$ mEq/L ise sodyumu hızlı düzeltmek risklidir.
- » Santral sinir sistemi semptom ve bulguları var ise (nöbet, uyku hali, koma gibi), hiponatremi tedavi edilmelidir.
- » Tedavi de serum sodyum konsantrasyonunu en az 120 mEq/L üzerine çıkar-maktır. Hedef sodyum konsantrasyonu 130 mEq/L dir. Fazla tedavi önemli nörolojik morbiditeye sebep olabilir.
- » Hiponatremi düzeltilirken dikkatli olunmalı ve ozmotik santral pontin myelino-lizisten sakınılmalıdır. Bu nedenle plazma sodyum konsantrasyonu semptom-lar ortadan kalkana kadar saatte 0,5-1 mEq/L düzeltilmelidir. Saate 1,5 mEq/L geçilmemelidir. Kronik hiponatremide sodyum düzeltilirken artışın 24 saatte 8 mEq/L aşmaması sağlanmalıdır.
- » Hiponatremi nedeni vücutta su retansiyonudur. Ancak vücuttan saf suyu atabilmenin pratik bir yolu yoktur.
- » Uygunsuz ADH sendromunda hasta övolemiktir ve serum sodyum homeos-tazı dengededir. Bu nedenle sadece hipertonic mayı vererek hiponatremi dü-zeltilemez, çünkü verilen fazla sodyum çok konsantre bir idrarda hemen atılır.

Semptomatik Hiponatremi Tedavisi

- » Tedavide hedef serum sodyum konsantrasyonunu 130 mEq/L seviyesine yük-seltmektir.
- » Yaklaşık 30 saatlik tedavi programı yapılır.
- » Furosemid ve hipertonic mayı birlikte verilmelidir. Furosemide, böbreğin idrarı konsantre etme kabiliyetini azaltır. Fazla miktarda ADH ya rağmen izostenik idrar oluşur (idrar ozmolaritesi 290 mosm/kg; idrar dansitesi 1010) ve sodyum ile birlikte su da atılır. Eğer verilen sodyum ile idrardaki sodyum miktarı eşit ise, net su kaybı gerçekleşmiş demektir.
- » Furosemide 1 mg/kg (veya 10-40 mg/saat) intravenöz olarak verildiği takdirde idrar ozmolaritesini izotonik seviyede klampler. Saatlik idrar sodyum kaybı öl-çülür ve sodyum kaybı %3'lük hipertonic sodyum solüsyonu ile yerine konulur.
- » Furosemid ve hipertonic sodyum verilen hastalarda saatlik idrar volümü ve idrar sodyum konsantrasyonu takibi gereklidir.
- » Bu metod ile maksimal serbest su kaybı 0,5 L/saat olur. Beraberinde serum sodyum konsantrasyonu 1,5 mEq/L/saat artış sağlanır.
- » Semptomatik hiponatremi (serum sodyum 115 mEq/L altında) ve akut geliş-ti ise (48 saatten daha kısa süre içinde gelişmesi) %3 NaCl solüsyonu (513 mEq/L sodyum içerir) (150 ml 20 dakikada) verilebilir. Serum sodyum kontrolü için kan örneği alınır. Sonuç beklenmeden ikinci kez 150ml %3 NaCl 20 dakika-da intravenöz infüzyon verilir. Serum sodyum seviyesi 5 mEq/L artana kadar bu işlem tekrarlanır.

- » Serum sodyum seviyesi 5 mEq/L yükseldiği halde semptomları devam eden vakalarda, serum sodyum saatte 1 mEq/L yükselecek şekilde %3 NaCl infüzyonuna devam edilmesi gerekmektedir.

%3 NaCl solüsyon infüzyonu endikasyonları:

- » Semptomatik hiponatremi (Nöbet, koma)
- » Akut ciddi hiponatremi (24-48 saatten kısa sürede ve serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L altında)
- » Subakut kanama ile birlikte %0,9 NaCl ile kötüleşen hiponatremi

%3 NaCl infüzyonu şu durumlarda mutlaka kesilmelidir:

- 1- Semptomların düzelmesi;
 - 2- Semptom düzelme bile serum sodyum 10 mEq/L yükselmesi;
 - 3- Semptom düzelme bile serum sodyum 130 mEq/ye ulaşması.
- » %3 NaCl verilen ve semptomları düzelen hastada, serum sodyum 120-122 mEq/L'ye yükseldiğinde %3 NaCl tedavisi kesilmelidir. Bu vakalarda sıvı kısıtlamasına geçilir.
 - » Su kısıtlaması yapılan bu vakaların takibinde ilk 24 saatte sodyum artışı 10 mEq/L'yi aşmamalıdır. Daha sonraki günlerde serum sodyum 130 mEq/L ulaşana kadar serum sodyum artışı 8 mEq/L/ saati geçmemelidir.
 - » Semptomatik hiponatreminin %3 NaCl ile tedavisi ile semptomları düzelen ve hipertonic NaCl tedavisi kesilen vakalarda, etyolojik faktör bulunup tedavisi başlanana kadar %0,9 NaCl ile damar yolu açık tutulmalıdır.

Yukarıda nörolojik semptomlara neden olan ciddi hiponatremisi olan ve acil poliklinikte değerlendirilen vakamızda hipertonic sodyum infüzyon endikasyonu vardır. Hastanın hiponatremisi hipertonic NaCl ve furosemid infüzyonu ile tedavi edilmiştir. Serum Na düzeyi 122 mEq/L ulaştığında semptomları düzelen hastanın infüzyonu kesilmiş ve altta yatan etyoloji araştırılırken su kısıtlaması başlatılmıştır.

Asemptomatik Hiponatremi Tedavisi

- » Serum sodyum konsantrasyonu 130-135 mEq/L ise hasta iyi tolere eder ve tedaviye ihtiyaç yoktur.
- » Serum sodyum konsantrasyonu 120-130 mEq/L ise su kısıtlaması yapılmalıdır.
- » Serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'dan düşük ise asemptomatik de olsa prognozu kötüdür ve her an semptomatik olabilir. Mutlaka tedavi edilmelidir.
- » Su kısıtlaması ile günlük su alımı 1000ml'nin altında tutulur. Günler içinde plazma sodyum konsantrasyonu artar.
- » Kronik Hiponatremi Tedavisi:
- » Su kısıtlaması ile tablo düzeldi ise tekrarlamasını diye su alımı kısıtlı olmalı.

- » Su kısıtlaması yapılamıyor ise vaptanlar verilebilir. Vaptanlar (Conivaptan- parentral, Tolvaptan-oral) renal vazopressin-2 reseptör antagonistidirler. ADH, renal V2 reseptörlere bağlanamaz ve renal su kaybına neden olur. Hiponatremiyi düzeltmede etkindirler, fakat pahalıdır.
- » Lityum ve democycyline de verilebilir fakat yan etkileri fazladır.

Prognoz

Uygunsuz ADH sendromunda prognoz, altta yatan etyolojiye, hiponatreminin düzeyine ve düzeltilme hızına bağlıdır.

Hiponatremiyi hızlı düzeltilmesi santral pontin myelinolize neden olabilir. Bu durum ozmotik demyelinizasyon sendromudur. Hiponatremiyi düzeltilmesinden 2-6 gün sonra ortaya çıkar. Bu demyelinizasyon pons, bazal gangliyonlar, ve serebellumun beyaz cevherini etkileyebilir. Hastada quadriparezi ve pesudobulbar palsy görülebilir. Koma ve ölümle de sonuçlanabilir. Bu durumun oluşmasını önlemek için hiponatremiyi düzeltirken serum sodyum seviyesini saatte 0,5 mEq/L ve 24 saatte 8-10 mEq/L'yi geçilmemesini hedeflemek gerekir.

Ayrıca uygunsuz ADH sendromunda hipoozmolalite düzeltilirken, plazma ozmolalitesi 10 mOsm/kg/saat'ten daha hızlı yükseltilir ise serebral ödem ve sonrasında serebral herniasyon gelişebilir.

Bir diğer komplikasyon ise, hiponatremi tedavisi sırasında nonkardiak pulmoner ödem gelişebilmesidir.

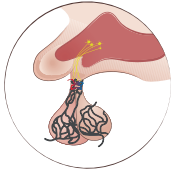
İzlem

Uygunsuz ADH sendromuna yol açan etyolojik faktöre bağlı olarak hastaların takip planı belirlenmelidir. Örneğin ilaca bağlı gelişen bir durum ise, ilaç kesildiğinde tablo tamamen düzelecektir veya tümör nedeni ile uygunsuz ADH salınımı söz konusu ise tumorun tedavisi gerçekleşene kadar periyodik serum sodyum kontrolleri ve semptomlara göre uygun tedavi planlanmalıdır. Altta yatan sebep bulunamayabilir ve bu durumda da aynı şekilde serum seviyesi ve semptomların varlığına göre periyodik takip ve uygun zamanda su kısıtlaması yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism.2016; 30: 175-187.
2. Poch E, Molina A, Pirierio G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Med Clin (Barc). 2022;12:159(3):139-146.
3. Verbalis JG1, Goldsmith SR, Greenberg A, ve ark. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013; 26: S1-42.
4. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, ve ark. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. Am J Med. 2016; 129: 537.e9-537.e23.

5. Peri A, Grohe C, Berardi R, Runkle I. SIADH: differential diagnosis and clinical management. *Endocrine* 2017;55(1):311-319.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, ve ark. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-G47.
7. Ellison DH, Berl T. 'The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis'. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064–2072.
8. Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3: 61–73.
9. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012; 2: 77-83.



BÖLÜM 15

HİPOFİZ CERRAHİSİ VE KAFA TRAVMASI SONRASI HİPONATREMİ

Fatih TANRIVERDİ¹

OLGU-1

45 yaşında erkek hasta non-fonksiyone hipofiz makroadenomu (15x18x14 mm) nedeniyle beyin cerrahi kliniğinde opere edilmiş. Preoperatif dönemde santral hipogonadizm, hafif prolaktin yüksekliği ve optik kiyazma basısı olan hastada santral adrenal yetmezlik olmaması nedeniyle steroid koruması yapılmadan opere edilmiş. Postoperatif (postop) dönemde poliüri, elektrolit bozukluğu ve tansiyon düşüklüğü gözlenmeyen hasta 6. Günde, bir ay sonra poliklinik kontrolü yapılmak üzere taburcu edilirken plazma sodyum değeri 136 mmol/L, bazal kortizol 16 µg/dl, tiroid fonksiyonları normal saptanmış. Hasta taburcu olduktan 2 gün sonra (postop 8. Gün) bulantı, kusma, şuur bulanıklığı, uykuya eğilim, yürümede dengesizlik ve fokal nöbet geçirme şikayetleri ile acil servise başvurdu. Hastadan endokrinoloji konsültasyonu istendi. Fizik muayenede vital bulguları stabil olan normotansif hastada dehidratasyon veya hipervolemi bulguları yoktu. Plazma glukoz 96 mg/dL, bun (8 mg/dL), kreatinin normal, plazma sodyum 119 mmol/L, potasyum normal, idrar osmolalitesi 325 mOsmol/kg ve idrar sodyum 48 mmol/L, plazma osmolalitesi 244 mOsmol/L olarak saptandı. Hastada uygunsuz antidiürez sendromuna (UADS) bağlı övolemik hipotonik hiponatremi düşünüldü. Ağır nörolojik semptomların 48 saat içinde gelişmesi nedeniyle akut ağır hiponatremi olarak kabul edildi ve 100 ml hipertonic salin (%3 NaCl) 20 dk içinde iv infüzyon yapıldı. Şuur bulanıklığı, uykuya eğilimi düzelen ve kliniği stabilleşen hastaya infüzyon tekrar edilmedi. İki saat sonra plazma Na değeri 122 mmol/L olarak ölçülen hasta sıvı kısıtlaması yapılmak üzere servise yatırıldı.

¹ Prof. Dr., Memorial Kayseri Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, fatihtan@erciyes.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8277-6774

Kusması düzelen ve oral alımı olan hastaya oral tuz alımı serbest bırakıldı ve 24 saatte 500-1000 mL olacak şekilde sıvı kısıtlaması başlandı. İlk 24 saatte plazma Na değeri 128 mmol/L olan hastanın 3 günlük sıvı kısıtlaması sonrası Na düzeyi 136 mmol/L olarak saptandı ve kliniği tamamen düzelen hasta poliklinik kontrolü yapılmak üzere taburcu edildi.

OLGU-2

34 yaşında kadın hasta trafik kazasına bağlı kafa travması sonrası şuur bulanıklığı, amnezi, çene bölgesinde laserasyon kliniği ile acile getirilmiş. Beyin cerrahinin ilk müdahalesi sonrasında Glasgow Koma Skoru (GCS): 10 [modere travmatik beyin hasarı (TBH)] olarak değerlendirilip beyin cerrahi yoğun bakıma yatırılmış. Beyin tomografisinde belirgin ödem ve intrakranial kanama bulgusu saptanmamış. İlk 48 saatte hastanın vital bulguları izotonik mayi desteğiyle stabilleşip şuur durumu düzelmeye başlamış. İdrar çıkışı normal ve diabetes insipidus (DI) ve serebral tuz kaybı düşündürülecek düzeyde poliüri saptanmamış. Günlük plazma sodyum değerleri 138 mmol/L ve 136 mmol/L olarak saptanmış. TBH'nın 3. gününde saat 04.00 den itibaren mayi desteğine ve vazopressöre rağmen hastanın tansiyonları 80/50 mmHg civarlarına düşmeye başlamış. Hastanın saatlik idrar çıkışında da azalma saptanmış. Ayrıca hastanın GCS'ü gerilemeye ve letarji durumu derinleşmeye başlamış. Kranial MRda ödem veya kanama odağı saptanmamış. Plazma glukoz 75 mg/dL, bun/kreatinin normal, plazma sodyum 129 mmol/L, potasyum normal, idrar osmolalitesi 200 mOsmol/kg ve idrar sodyum 32 mmol/L, plazma osmolalitesi 266 mOsmol/L olarak saptanmış. UADS ihtimali nedeniyle endokrinoloji konsültasyonu istenmiş. UADS tanısını netleştirmek için ve ayırıcı tanıda hipofiz yetmezliğini ekarte etmek için sabah kortizolü ve tiroid fonksiyonları istendi. Ağır hiponatremi olmaması ve klinikte kusma, koma ve konvulzyon olmaması nedeniyle hipertonik salin uygulanmadı. Sonuçlar çıkana kadar hipotansiyon nedeniyle serum fizyolojik ve vazopressör infüzyonuna devam edildi. Tetkikten 2 saat sonra plazma kortizolü 6 µg/dL (166 nmol/L) olarak saptandı ve akut adrenal yetmezlik düşünülüp stres doz steroid (3x100 mg hidrokortizon iv) başlandı. İlk dozdan 1 saat sonra hastanın tansiyonu normale yaklaştı ve letarji düzeldi. Plazma sodyumu 2 saat sonra 131 mmol/L ve idrar osmolalitesi 110 mOsmol/kg olarak saptandı. Tedavinin 4. gününde genel durumu düzelen ve plazma Na⁺ 138 mmol/L olan hastaya 30 mg/gün hidrokortizon ile taburcu olduktan 3 ay sonra endokrinoloji kontrolü önerildi.

Tanı Kriterleri

Hiponatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L (mEq/L)'den düşük olması olarak tanımlanır.

- » Hiponatremi, ölçülen plazma osmolalitesine göre 3 guruba ayrılır:
- » hipotonik (< 275 mOsm/kg),
- » izotonik (psödohiponatremi),
- » hipertonic (>295 mOsm/kg; dilüsyonel hiponatremi).

Tanım

Kafa travmasına (TBH) bağlı hiponatremi, travmanın akut fazında (ilk 10-14 gün) ve özellikle ilk 5 gün görülür. Hipofiz cerrahisine bağlı hiponatremi ise postop ilk 2 hafta (maksimum 1 ay) içinde gelişir. Hiponatremi gelişme süresi < 48 saat ise akut, ≥ 48 saat ise kronik hiponatremi olarak sınıflanır.

Genel Bilgiler

Normal plazma osmolalitesi (Posm) 280-290 mOsm/kg H₂O arasındadır ve ideal yöntem olan direkt donma noktası kullanılarak ölçülebilir veya formül kullanılarak hesaplanabilir: Posm (mOsm/kg H₂O)=2x plazma Na⁺ (mmol/L)+glukoz (mg/dL)/18+BUN (mg/dL)/2.8. Plazmanın toplam osmolalitesi, her zaman etkin osmolaliteye (efektif osmolalite veya tonisite) eşit değildir. Efektif Posm'nin ana komponenti plazma sodyumudur (Efektif Posm= 2x plazma Na⁺). Üre hücre membranından serbestçe geçebildiği ve gradient oluşturup suyun yer değiştirmesine neden olamadığı için etkin bir solüt değildir. Glukoz ise hücre içine alınmayıp düzeyi yükselirse efektif Posm oluşumunda etkin bir solüt olur ancak fizyolojik düzeylerde etkin olmayan solüt olarak davranır.

Hiponatremi, ölçülen plazma osmolalitesine göre 3 guruba ayrılır: hipotonik (< 275 mOsm/kg), izotonik (psödohiponatremi: hiperproteinemi veya hiperlipidemi durumlarında ortaya çıkar) ve hipertonic (>295 mOsm/kg; dilüsyonel hiponatremi de denir ve en sık hiperglisemi ve mannitol uygulamasında görülür). Plazma glukozunun 100 mg/dL den sonra, her 100 mg/dL artışı plazma Na⁺ düzeyinde 1.6-2.4 mmol/L azalmaya neden olur. Hiperglisemi durumlarında etkin plazma sodyum düzeyi bu orana göre düzeltilmelidir [(ölçülen Na⁺ + 0.016-0.024 x(Glukoz-100))]. **Hiponatreminin en sık görülen ve klinik önemi olan tipi hipotonik (hipoozmolar) hiponatremidir.** Çünkü hipotonik hiponatremi ekstraselüler sıvıdan hücrelere osmotik gradient oluşturup su geçişine neden olur ve beyin ödemi yapma riski vardır. Hipotonik hiponatremi, ekstraselüler sıvı volümüne göre 3 guruba ayrılır: hipovo-

lemik, övolemik ve hipervolemik (bkz. ayırıcı tanı, Şekil 1). **Uygunuz antidiürez sendromu (UADS) övolemik hipotonik hiponatreminin en sık nedenidir.** Daha önceden uygunuz ADH sendromu olarak adlandırılırken, son yıllarda ADH salınım paternine göre 5 farklı subtipi tanımlanmış olup hastaların en az yarısında ADH düzeyi normal veya düşük saptanmıştır (tanıda adh ve copeptin düzeylerinin rutin de istenmeme nedenidir). Bu nedenle uygunuz ADH sendromu yerine, uygunuz antidiürez sendromu şeklinde kullanılması önerilmektedir. UADS'nun tanısı biyokimyasal parametreler ile desteklenmekle birlikte klinik olarak konur (Tablo 1) ve övolemik hipotonik hiponatreminin diğer nedenleri (Şekil 1) dışlanarak tanı netleşir.

Kılavuzlarda en son kabul gören UADS tanı kriterleri Tablo 1 de özetlenmiştir (1,2,3).

Tablo 1. UADS tanı kriterleri (Bartter ve Schwartz kriterlerinden modifiye edilmiştir)

Mutlak kriterler:

Plazma osmolalitesi < 275 mOsm/kg H₂O

İdrar osmolalitesi > 100 mOsm/kg H₂O (*Posm'ne uygunuz olarak konsantre idrar*)

İdrar Na⁺ > 30 mEq L (mmol/L) (*diyette normal tuz ve su alımı olması, ve diüretik kullanımı olmaması*)

Övolemik durum (*Ortostatik değişiklik, taşikardi, mukozalarda kuruluk, azalmış turgor-tonus, ödem ve asit olmaması; bkz. klinik/fizik muayene bulguları*)

Normal tiroid, adrenal, renal fonksiyonlar (*primer veya santral hipotiroidizm ve hipokortizolizm ekarte edilmeli*)

Destekleyici kriterler:

Plazma ürik asit < 4mg/dL

Kan üre azotu (BUN) <10mg/dL

Fraksiyonel sodyum itrahi >%1, fraksiyonel üre itrahi >%55

İzotonik NaCl infuzyonu ile plazma sodyumunun düzelmemesi **(klinik pratikte ayırıcı tanıda önemli bir kriter; bkz. ayırıcı tanı bölümü)*

Sıvı kısıtlamasıyla hiponatreminin düzelmesi

Su yükleme testine anormal cevap (4 saati aşkın sürede 20mL/kg su verildiğinde

ekskresyonun < %80 olması) veya yetersiz üriner dilusyon (>100 mOsm/kg H₂O)¹

Hipotonisite ve övolemiye rağmen AVP (ADH) düzeyinin yüksek oluşu¹.

¹ Su yükleme testi ve plazma AVP ölçümü nadiren önerilir. Klinik pratikte faydası minimaldir ve uygulama ve teknik zorlukları vardır.

Kafa travması (TBH)'nin akut döneminde (akut faz; travma sonrası 10-14 gün olarak değerlendirilir) **sabah kortizol düzeyinin 10.8 µg/dL (300 nmol/L) değerinden düşük olması TBH sonrası akut adrenal yetmezlik (santral AY) için tanısaldır.** Plazma ACTH düzeyi ve dinamik test yapılması akut dönemde önerilmemektedir. Ağır kafa travması olan ve yoğun bakımda 24-48 saatten fazla takip edilen hastalarda sirkadiyen ritim büyük oranda bozulacağı için random (herhangi bir zamanda alınan) kortizol düzeyi de tanıda kullanılabilir (4, 5).

Başvuru Şikayetleri

Hiponatremide başvuru şikayetlerinin ve bulguların oluşumundan ve potansiyel beyin hasarından, plazma Na⁺ düzeyi kadar sodyumun düşüş hızı da sorumludur. Organizmanın plazma-beyin osmolalite farkını ayarlayıp adaptif yanıt geliştirmesi 24-48 saat sürer. Hiponatremi gelişme süresi < 48 saat ise akut, ≥ 48 saat ise kronik hiponatremi olarak tanımlanır. Hastaların hiponatremi ile acile başvuru şikayetleri çoğunlukla nörolojik semptomlar ile olur. Acilde hiponatremi ağırlığını değerlendirilirken sadece serum sodyum düzeyi değil hastaların semptomları daha öncelikle değerlendirilmelidir. Çünkü tedavinin yoğunluğu ve aciliyeti hastada hiponatremiye bağlı beyin ödemi (hiponatremik ensefalopati) ihtimaline yani ağır nörolojik bulguların gelişip gelişmemesine bağlıdır.

Tablo 2. Plazma Na⁺ düzeyi ve başvuru şikayetlerine göre hiponatremi sınıflaması

	Plazma Na ⁺ düzeyi	Nörolojik Semptom ve Bulgular*
Hafif	131-134 mmol/L	Baş ağrısı, irritabilite, konsantrasyon bozukluğu, depresyona eğilim, ruh hali değişikliği
Orta	126-130 mmol/L	Bulantı, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, hafıza ve algılama değişikliği, yürüyüş bozuklukları ve düşme
Ağır (ciddi)	<125 mmol/L	Kusma, nöbetler, fokal nörolojik defisitler, somnolans, solunum zorluğu, stupor, koma

*Belirti ve bulguların oluşumunda hiponatremi gelişme süresi önemlidir. Genellikle ağır hiponatremi akut gelişir (< 48 saat) ve nörolojik belirti ve bulgular belirgindir. Ancak kronik hiponatremi gelişen bir olguda plazma Na⁺ düzeyi ağır hiponatremi ile uyumlu olsa da klinik hafif hiponatremideki gibi olabilir.

Hiponatremi, acile başvuran veya yatan hastalarda klinik pratikte en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Beyin cerrahi hastalarında da hiponatremi en sık görülen ve konsültasyon istenen elektrolit bozukluğudur. İntrakranial tümör ve hematomlarda, kranial cerrahi ve transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrası hastaların %10-20 sinde Subaraknoid kanama (SAK) sonrası %50 ye varan TBH nedeniyle takip edilen hastalarda da %15-20 oranında hiponatremi saptanmıştır (4, 6). Beyin cerrahi hastalarında görülen hiponatremilerin çoğunluğu akut gelişir ve hastaların semptomatik olma ihtimali yüksektir. Beyin cerrahi servis veya yoğun bakımlarında takip edilen hastaların volüm durumu değerlendirildiğinde, altta önemli dahili veya kardiyovasküler patoloji yoksa, çoğu övolemiktir ve en sık görülen hiponatremi nedeni UADS'udur. Klinik pratikte UADS tek başına, tüm hipotonik hiponatremi nedenlerinden (Şekil 1) en sık görülenidir. UADS'na neden olan durumlar Tablo 3' de özetlenmiştir (7).

Tablo 3. UADS'na neden olan durumlar

Santral sinir sistemi hastalıkları

Kitle lezyonları (beyin tümörü, beyin absesi, hematom)
 Transsfenoidal adenomektomi, hipofiz sap hasarı
 Kafa travması (TBH), SAK, enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit)
 Dejeneratif/demyelinizan hastalıklar (Guillan-Barre sendromu, MS, spinal kord lezyonları)
 Akut psikoz, deliryum tremens, SLE, akut intermitan porfiri, hidrosefali

Maligniteler

Akciğer ve mediasten kökenli (bronkojenik karsinoma (özellikle küçük hücreli karsinom), timoma, mezotelyoma)
 Toraks dışı maligniteler (pankreas, duodenum, prostat, lösemiler, lenfoma, genitoüriner kanserler)

İlaçlar

ADH sekresyonunu artıran ilaçlar: nikotin, fenotiyazinler, trisiklik antidepresanlar
Direkt renal etkili veya ADH etkisini güçlendirenler: vazopressin analogları (AVP, desmopressin), oksitosin (yüksek dozda), prostoglandin inhibitörleri (non-steroid antiinflamatuarlar, asetil salisilik asit)
Miks veya bilinmeyen mekanizmalar: ACE inhibitörleri, karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, siklofosamid, vinkristin, omeprazol, SSRI (sertralın, flouksetin, paroksetin), ecstasy

Akciğer Hastalıkları

İnfeksiyonlar (tüberküloz, akut bakteriyel veya viral pnömoni, aspegiloz, ampiyem)
 Mekanik/ ventilatör nedenli, akut solunum yetersizliği, pnömotoraks, KOAH

Diğer nedenler

Abdominal ve torakal cerrahi (muhtemelen ağrı kaynaklı)
 HIV enfeksiyonu
 Senil atrofi
 Uzamış yoğun egzersiz (maraton, triatlon..)

Transsfenoidal hipofiz cerrahisi sonrası hiponatreminin en sık nedeni UDAS'udur. Hipofiz cerrahisi sonrası su dengesi bozukluklarının (DI ve UADS) gelişim paterni klasik olarak trifazik cevap olarak tanımlanmıştır. Cerrahiden 24-48 saat sonra erken poliürik faz görülür (5-7 gün sürebilir) ve tipik DI kliniği saptanır. Poliürik faz normale döndükten sonra post op 4-14. gün arasında (genellikle 5-8. gün aralığında görülür) UADS ile seyreden antidiüretik faz görülür. Bu faz genellikle 2-5 gün sürer ancak 2 haftaya kadar uzayabilir. Son olarak da uzamış veya kalıcı DI ile sonuçlanan geç poliürik faz görülür. **Son yıllarda hipofiz cerrahisi sonrası hiponatremide en sık görülen paternin izole UADS olduğu gösterilmiştir.** Trifazik ve çok nadir görülen bifazik paternler ve özellikle kalıcı DI daha çok hipofiz sapının ağır ve üst seviyeden hasarına bağlı gelişebilir. Hipofiz cerrahisi sonrası UADS'na bağlı hiponatremi genellikle hafif, asemptomatik ve kendini sınırlayan şekilde görülür. Ancak hastaların %5-9'unda acile başvurmayı gerektiren semptomatik orta-ağır hiponatremi (plazma Na⁺ 111-129 mmol/L) rapor edilmiştir (8). Hipofiz cerrahisi sonrası ikinci sıklıktaki hiponatremi nedeni adenoma ve/veya cerrahiye

sekonder görülen santral adrenal yetmezlik (AY) tablosudur (ACTH eksikliği veya santral hipokortizolizm olarak da adlandırılır). Postop hiponatremi gelişen hastada UADS diyebilmek için hastanın ötiroid olması ve santral AY'nin ekarte edilmesi gereklidir (Tablo 1). Postop erken dönemde (ilk 1 ay) santral AY tanısı dinamik testler yapılmadığı ve yapılsa dahi tanısal açıdan yetersiz olması nedeniyle bazal kortizol değerine göre tanı konulması uygundur. Ancak literatürde postop erken dönem AY tanısı için farklı cut-off değerler mevcuttur. Ülkemizde yapılan kapsamlı bir çalışmanın sonuçlarını kriter olarak uzun süredir sorunsuz bir şekilde tecrübe ettiğimiz, hipofiz cerrahi sonrası erken dönem AY tanısal yaklaşımı özetle şu şekildedir: Postop 2-6. gün bakılan bazal kortizol düzeyi $< 7 \mu\text{g/dL}$ ise (195 nmol/L) ise santral AY kabul edilip ilk 1 ay steroid tedavisi verilmesi uygun olur. Postop erken dönem bazal kortizol $\geq 15 \mu\text{g/dL}$ ise normal kabul edilir ve tedavi önerilmez. Ancak erken dönem bazal kortizol değerler $7-15 \mu\text{g/dL}$ ise ve klinik bulgular varsa (hiponatremi, hipotansiyon, bulantı.. gibi), postop 1-3. ayda dinamik testler ile detaylı endokrinolojik değerlendirme yapılanaya kadar, fizyolojik doz steroid verilmesi önerilmektedir (9). Serebral tuz kaybı (STK) transfenoidal hipofiz cerrahi sonrası çok nadir rapor edilmiştir ve genellikle SAK veya büyük intrakranial kitle nedeniyle yapılan agresif cerrahilerden sonra görülebilir. UADS ve santral AY'den farklı olarak hipovolemik hipoozmolar hiponatremi nedenleri arasındadır (Şekil 1, Tablo 5).

Kafa travmasına (TBH) bağlı hiponatremi travmanın akut fazında (ilk 10-14 gün) ve özellikle ilk 5 gün görülür. GCS'na göre hafif, orta veya ağır TBH olan hastaların tümünde ağırlık derecesi ile artan sıklıkta hiponatremi raporlanmıştır. Klasik bilgi olarak TBH sonrası hiponatreminin en sık nedeni (vakaların %80'i) UADS'dur. Hipofiz cerrahisine bağlı UADS'unda olduğu gibi trifazik patern de görülebilir. Genellikle akut gelişir ve geçicidir ancak erken fark edilip tedavi edilmezse TBH'ne bağlı nörolojik bozuklukların daha da kötüleşmesine neden olur. Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada TBH sonrası beyin cerrahi yoğun bakımda izlenen hastalarda (52 hasta, %60 hafif TBH) ilk 24 saatte santral AY oranı %10 olarak bildirilmiştir (10). Sonrasında yapılan daha geniş kapsamlı (100 hasta, orta/ağır şiddette TBH) prospektif bir çalışmada hastaların %51'inde geçici santral DI ve % 15'inde hiponatremi saptanmış. On gün boyunca sabah plazma kortizol ve sodyum düzeyleri incelendiğinde hastaların %87'sinde en az bir gün santral hipokortizolemiye [sabah kortizol değeri $< 10.8 \mu\text{g/dL}$ (300 nmol/L)] bağlı hiponatremi saptanmıştır. Steroid replasmanı sonrası klinik tablo ve hiponatremi belirgin düzelmiştir. Sadece %14 hastada geçici UADS saptanmış olup STK raporlanmamıştır (4). Yeni veriler ışığında TBH sonrası akut dönemde hiponatremi gelişen hastada UADS tanısı konurken mutlaka santral AY ekarte edilmeli ve yoğun bakım şartlarında her iki muhtemel hiponatremi nedeni de hastaların laboratuvar verileri ve kliniği günlük olarak değerlendirildikten sonra tedavi planlanmalıdır (bkz.takip). STK ağır kafa travmalarında nadiren raporlanmıştır.

Sonuç olarak beyin cerrahi hastalarında (özellikle hipofiz cerrahisi ve TBH sonrasında) en sık hiponatremi nedenleri UADS ve akut santral AY'dir. STK ise hipofiz cerrahisi ve TBH sonrasında nadiren gelişebilmektedir. (bkz. ayırıcı tanı; Şekil 1, Tablo 5)

Klinik Bulgular

Hiponatremi acil tanı ve tedavi yaklaşımında sadece plazma sodyum düzeyleri değil hastanın genel kliniğini ve hiponatremiye bağlı akut nörolojik semptom/bulguları değerlendirmek daha belirleyicidir. Acil yaklaşımda dikkat edilmesi gereken temel noktalar ve bazı klinik pratik ipuçları maddeler halinde sıralanmıştır:

1. Hiponatremi acil klinik değerlendirmesinde semptomların ve hiponatreminin süresinin saptanması en kritik bilgidir. **Tedavi yaklaşımı hiponatreminin akut veya kronik gelişmesine ve semptomların ağırlığına göre planlanmalıdır** (bkz. tedavi). Eğer hiponatreminin ne kadar sürede geliştiği bilinmiyorsa kronik hiponatremi olarak değerlendirilmelidir. Ancak hipofiz cerrahisi ve kafa travması görülen hiponatremilerin çoğunun akut geliştiğini dikkate almak gereklidir.
2. Ciddi nörolojik semptomlar (hiponatremik ensefalopati bulguları, Tablo 2) olan ağır hiponatremik hastada semptomların akut veya kronik oluşu dikkate alınmadan hasta stabilize olana kadar hipertonic salin infüzyonu ile acil müdahale yapılmalıdır (bkz. tedavi, Tablo 6).
3. Tanısal yaklaşım ve ayırıcı tanıda kronik hastalık ve genel tıbbi anamnez kadar ilaç anamnezi de çok önemlidir. Hastadan alınamıyorsa hasta yakınlarından alınacak bilgiler ve e-nabız kayıtları dikkate alınmalıdır.

Hipofiz cerrahisi veya kafa travması sonrası DI gelişen hastalara desmopresin (d-AVP) (nazal veya oral) başlanıp, trifazik cevap veya DI'un spontan düzlebileceği dikkate alınmadan gerekli uyarı ve takip planı (bkz. takip) verilmeden hatta endokrinoloji uzmanı değerlendirmesi olmadan, taburcu edilebilmektedir. Bu hastaların çoğu genellikle postop 1. ay içerisinde derin hiponatremi ile acile başvurmaktadır ve ilk yapılması gereken d-AVP tedavisinin kesilmesidir.

Diğer sık ilaç kullanımı da diüretiklerdir. Özellikle kombine antihipertansiflerdeki düşük doz (okült) diüretiklerin kullanımı dışlanmadan UADS tanısı netleştirilmelidir (Tablo 1). Diüretikler kesildikten ve volüm durumu düzeltildikten 24 saat sonra UADS kriterleri yeniden değerlendirilmelidir.

UADS' nun nedeninin bilinmediği durumlarda da diğer potansiyel ilaçlar sorgulanmalıdır (Tablo 3).

4. Plazma ve idrar osmolalitesi ölçümü sonrası ayırıcı tanıda en önemli kriter hastanın volüm durumunun (ekstraselüler sıvı hacmi) değerlendirilmesidir (Şekil 1). Acil servis ve yoğun bakım şartlarında hastaların volüm durumu başlıca klinik belirti ve bulgular, fizik muayene bulguları ve invazif yöntemler kullanıla-

rak değerlendirilir. İnvazif yöntemler (santral venöz basınç; CVP ve pulmoner kapiller wedge basınç ..gibi) daha çok yoğun bakım şartlarında kullanıldığı için acil yaklaşımda detaylı bahsedilmeyecek.

Hipervolemide hastada sıvı yüklenmesi kliniği hakimdir. Pulmoner ödem varsa tipik dispne ve ortopne görülür. Karaciğer sirozunda batında asit ve sirozun periferik bulguları ile tanı konur. Ayrıca hastada pretibial, presakral ve periorbital ödem olması hipervoleminin fizik muayene bulgularıdır. Fizik muayenede jugüler venöz dolgunluk ve ölçülürse CVP yüksekliği saptanır.

Hipovolemik hastada dehidratasyon düşündürülen tipik fizik muayene bulguları taşikardi, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, mukozalarda kuruluk ve azalmış turgor-tonus olarak sıralanabilir. Plazma üresinde artış yani prerenal azotemi de hipovoleminin indirekt göstergesidir. CVP düşüklüğü ekstraselüler sıvı hacmi belirlemede çok daha objektif yöntemdir.

Hipovolemi ve hipervolemi klinik bulguları saptanmadığında klinik olarak hasta normovolemik (övolemik) kabul edilir.

5. Acil serviste klinik bulgular ile hipervolemik hiponatremi kolaylıkla tanımlanır. Ancak özellikle diüretiklere (veya erken dönem STK'ına) bağlı hafif hipovolemik hiponatremi ile övolemik hiponatremi ayrımı klinik olarak mümkün olmayabilir. Hastalarda ağır hiponateremiye bağlı hipertonic salin gerektirecek akut nörolojik bulgular yoksa, her iki durumun ayırıcı tanısında serum fizyolojik verip sonrasında tekrar değerlendirme yapmak acilde pratik bir tanı ve tedavi yaklaşımıdır. Serum fizyolojik infüzyonu sırasında hastanın durumuna göre 2-4 saatte bir plazma ve idrar Na^+ ölçmek gereklidir. Genellikle 24 saatte 1-2 litre serum fizyolojik infüzyonu sonrası plazma Na^+ değeri yükseliyor ve idrar sodyumu ve osmolalitesi düşüyorsa (yani idrar dilüe oluyorsa) hipovolemik hiponatremidir. **Ancak hastada özellikle UADS'na bağlı övolemik hiponatremi varsa serum fizyolojik infüzyonu sırasında plazma Na^+ yükselmez ve genellikle düşer ve idrar sodyumu artmaya devam eder. Bu durumda serum fizyolojik infüzyonu sonlandırılmalıdır.**
6. Primer AY veya santral AY hiponatremiye neden olabilir. Primer AY'de hipovolemik hiponatremi görülür (Şekil 1) ve hipokortizolizme mineralokortikoid eksikliği de eşlik ettiği için klinikte daha ağır hiponatremi saptanır ve plazma potasyum yüksekliği ayırıcı tanıda önemlidir. Santral AY'de övolemik hiponatremi görülür ve hiperkalemi görülmez. TBH'ı sonrası santral AY sonucu gelişen hiponatreminin nörolojik belirti ve bulguları kafa travmasının direkt nörolojik etkilerinden dolayı hiponatremiye spesifik olmayabilir. Bu nedenle TBH sonrası hiponatremik hastada hipotansiyon gelişmesi santral AY tanısı açısından anlamlıdır.
7. Kafa travması (TBH) sonrası UADS'nun %10-15 oranında görülür ancak son yıllarda TBH'nın akut döneminde (ilk 2 hafta) ve özellikle ilk 5 gün hastaların yaklaşık %80'inde en az 1 gün santral AY olduğu gösterilmiştir (bkz. genel

bilgiler). Bu bilgilerden çıkarılacak klinik pratik sonuç yoğun bakım şartlarında UADS ve santral AY'nin birlikte görülme ihtimalinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle TBH sonrası hastaların mutlaka günlük plazma kortizol düzeyleri takip edilmelidir (bkz. takip). Santral AY varsa hastanın durumuna göre öncelikle steroid replasmanı yapılmalıdır ancak hiponatremi düzelmezse birlikte UADS olduğu düşünülüp öneriler doğrultusunda tedavi edilmelidir (bkz. tedavi). **Beyin cerrahi hastalarında önemli olan nokta; akut dönemde dinamik süreçten dolayı hiponatremik hastalar tanı ve tedavi açısından günlük değerlendirilmelidir.**

8. Nadiren UADS ve STK da birlikte görülebilir. Özellikle ağır kafa travmaları, major cerrahiler ve SAK sonrası hiponatremi kliniği UADS ile başlayıp sonrasında STK'ına dönüşebilir (bkz. Tablo 5).

Tablo 4. Hipofiz cerrahisi ve TBH sonrası hiponatremide acil laboratuvar testleri

<p>Kan: Plazma Na⁺, K⁺ Plazma osmolalitesi* BUN, kreatinin, açlık kan şekeri Lipid düzeyleri (ölçülen plazma osmolalitesi ve hesaplanan uyumsuz ise izotonik hiponatremi tanısı için; Şekil 1) sT3, sT4, TSH Sabah kortizol düzeyi (yoğun bakımda random kortizol de olabilir)</p> <p>İdrar: İdrar osmolalitesi ** İdrar Na⁺, K⁺</p>
--

* Plazma osmolalitesi ölçülemezse formül ile hesaplanabilir. Akut ağır hiponatreminin acil tedavi yaklaşımında ön tanı için formül kullanılabilir ancak hiponatremi etiolojisinin netleşmesi ve tedavinin güvenli bir şekilde takibi için idrar ve plazma osmolalitesi ölçülen bir merkezde takip daha uygun olur. $Posm (mOsm/kg/H_2O) = 2x \text{ plazma Na}^+ (mmol/L) + \text{glukoz (mg/dL)} / 18 + BUN (mg/dL) / 2.8$.

(Etketif $Posm = 2x \text{ plazma Na}^+$).

** İdrar dansitesi ölçülerek yaklaşık osmolalite şu şekilde hesaplanabilir

(*dansitenin son 2 rakamı x 30; 1005 dansite (5x30) yaklaşık 150 mOsm/kg H₂O, 1010 dansite (10x30) yaklaşık 300 mOsm/kg H₂O olarak hesaplanabilir*)

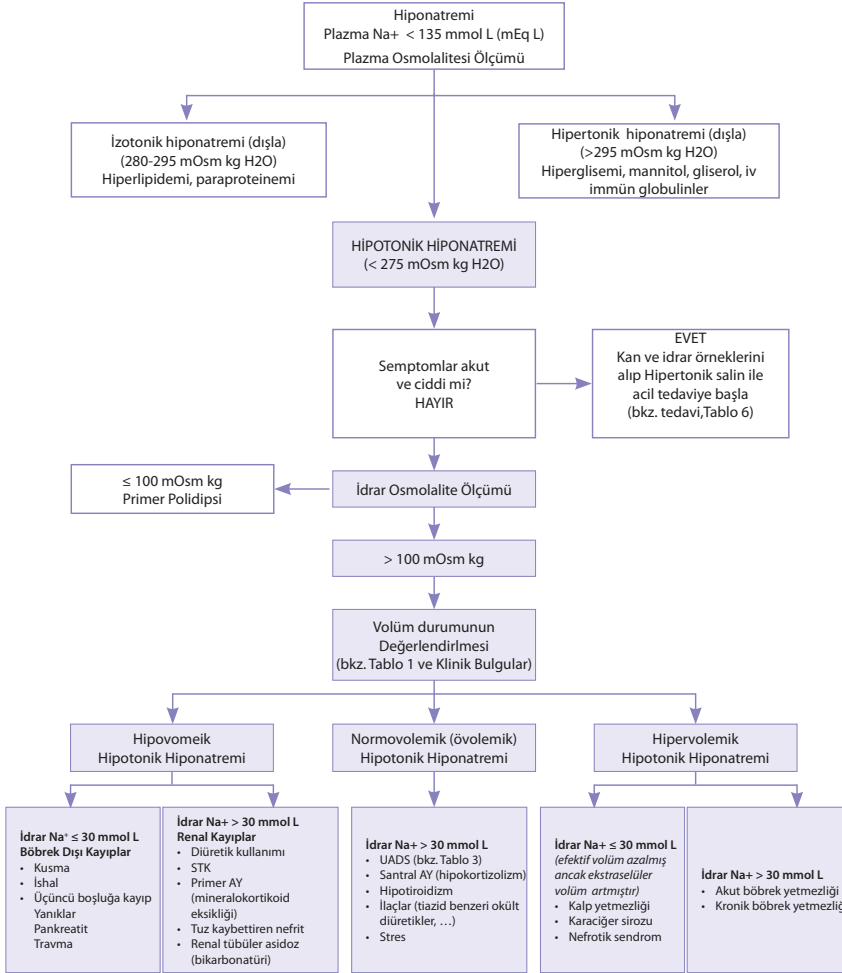
Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Değerlendirme

Hipofiz cerrahisi ve TBH sonrası hiponatremi gelişen hastada acil yaklaşımda ilk istenmesi gereken testler Tablo 4'de listelenmiştir. En sık görülen UADS ve santral AY tanısı için bu testlerin mutlaka yapılması gerekmektedir. Testlerin yorumlanması ve ayırıcı tanıda kullanılması bölüm alt başlıklarında detaylı anlatılmıştır.

Hiponatremi tanısı için spesifik bir görüntüleme yöntemi gerekli değildir. Ancak etiyolojik nedenlere yönelik olarak (Tablo 3) akciğer grafisi, tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme gerekebilir. Kafa travmasında beyin hasarının derecesini görmek ve ödemi değerlendirmek için rutin kranial BT veya MR gereklidir. Hipofiz cerrahisi sonrası hiponatremi tanısında görüntüleme gerekli değildir.

Ayırıcı Tanı

Hiponatremiyeye pratik tanısal yaklaşım ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nedenler Şekil 1'de özetlenmiştir. Beyin cerrahi kliniklerinde ve özellikle hipofiz cerrahisi ve kafa travması sonrası akut dönemde sık görülen hiponatremi nedenlerinin klinik ve laboratuvar özelliklere göre ayırıcı tanısı Tablo 5'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Hiponatremiyeye tanısal yaklaşım ve ayırıcı tanı algoritması

Tablo 5. Hipofiz cerrahisi ve kafa travması sonrası oluşan hiponatremi nedenlerinin ayırıcı tanısı

Klinik ve laboratuvar özellikler	UADS	Santral AY	STK
Sıklık	Sık (<i>Hipofiz cerrahisinde kafa travmasından daha sık</i>)	Sık (<i>Kafa travmasında hipofiz cerrahisinden daha sık</i>)	Nadir (<i>SAK ve major kranial cerrahi sonrası daha sık</i>)
Volüm durumu	Normovolemik	Normovolemik	Hipovolemik
İdrar sodyumu	> 30 mmol L	> 30 mmol L	>>> 30 mmol L
İdrar hacmi	Azalıır	Azalıır	Artar (<i>belirgin poliüri</i>)
Kan basıncı	Normal	Düşük (<i>vazopressörlere cevap azalmıştır</i>)	Düşük (<i>belirgin postural hipotansiyon</i>)
BUN	Düşük	Normal veya hafif düşük (<i>hipotansiyona uzun sürerse yükselebilir</i>)	Yüksek
Serum fizyolojik verilince	Plazma Na daha düşer, İdrar Na yükselir	Plazma Na değişmez veya hafif düşebilir; İdrar Na değişmez veya hafif yükselebilir	Plazma Na yükselir, İdrar Na düşer (<i>idrar osmolalitesi azalıır</i>)
Tedavi yaklaşımı	<i>Hiponatremik ensefalopati bulguları olan ağır hiponatremik hastada nörolojik bulgular stabil olana kadar hipertonic salin infüzyonu (Tablo 6); Sıvı kısıtlaması ve oral tuz alımı, ilaçlar (bkz. Tablo 7)</i>	<i>Hiponatremik ensefalopati bulguları olan ağır hiponatremik hastada nörolojik bulgular stabil olana kadar hipertonic salin infüzyonu (Tablo 6); Yoğun bakım şartlarında stres doz steroid; stabil hastalarda fizyolojik doz steroid replasmanı (bkz. Tablo 7)</i>	<i>Hiponatremik ensefalopati bulguları olan ağır hiponatremik hastada nörolojik bulgular stabil olana kadar hipertonic salin infüzyonu (Tablo 6); Tuz yükleme, volüm replasmanı ve gerekirse fludrokortizon</i>

Tedavi

Bu bölümde hipofiz cerrahisi ve kafa travması sonrası sık görülen normovolemik hipotonik hiponatremi tedavisi anlatılacaktır. Tedavide genel prensipler ve hiponatremik ensefalopati bulguları olan ağır hiponatremide acil tedavi yaklaşımı Tablo 6'da; UADS ve akut santral AY tedavisi ise Tablo 7'de özetlenmiştir (1, 6).

Tablo 6. Normovolemik hiponatremi tedavisinde genel prensipler ve ağır hiponatremide acil tedavi yaklaşımı

Ağır hiponatremide, plazma Na⁺<125 mmol L (hiponatremik ensefalopati bulguları mevcut ise):

- Tüm hiponatremi tiplerinde (normovolemik, hipovolemik, hipervolemik) akut veya kronik olmasına bakılmaksızın **hipertonik salin (%3 NaCl) 100cc (iv bolus 15-20 dk.)** verilir. Nörolojik bulgular devam ederse veya ağırlaşırsa **maksimum 2 kez** daha tekrarlanabilir. Hipertonik salin infüzyonundan sonra plazma Na⁺ takibi için kan örneği alınır (1, 2).
- **Acil tedavide plazma Na⁺ değerinde 4-6 saatte 4-6 mmol L artış hedeflenmelidir.** (bu hızdaki düzeltme hedeflenirse tedavinin 1. saatinde kafa içi basınç artışı ve herniasyon ihtimalinin %50 azaldığı gösterilmiştir) (6)
- Semptomlar düzeldikten sonra volüm yüklenmesini önlemek için; Furosemid 20 mg iv yapılabilir
- Hasta stabil olduktan sonra hiponatremi nedeni saptanıp (Şekil 1, Tablo 3, Tablo 5) nedene yönelik tedavi planlanır (bkz. Tablo 7)

Plazma Na⁺ değerleri hastanın akut semptomları düzeleneye kadar 2 saatte bir, sonrasında 4 saatte bir kontrol edilmelidir

Akut gelişen ağır hiponatremide ilk 24 saate plazma Na⁺ artış miktarı maksimum 10-12 mmol/L olmalıdır. İlk 48 saatte de plazma Na⁺ artış miktarı 18 mmol/L'yi geçmemelidir

Kronik gelişen ağır hiponatremide (gelişme süresi bilinmeyen hastalar kronik kabul edilmelidir) ilk 24 saate plazma Na⁺ artış miktarı maksimum 8-10 mmol/L olmalıdır (ODS riski veya şüphesi varsa 24 saatte 6 -8 mmol/L'ye kadar artış hedeflenmelidir)

- Kronik hiponatremide plazma sodyumunun hızlı düzeltilmesi, quadriparazi ile sonuçlanabilen osmotik demiyelinizasyon sendromuna (ODS; santral pontin myelinolizis) neden olabilir.

Hafif ve orta hiponatremide (Tablo 2) hipertonic salin genellikle gerekmez. Hipofiz cerrahisi ve kafa travması sonrası gelişen UADS kendini sınırladığı ve genellikle 5-6 günde (maksimum 2 haftada) spontan düzelmeye eğilimi olduğu için sıvı kısıtlaması ve oral tuz alımı yeterli olabilir.

- Hastada hafif hipovolemi şüphesi (bkz. klinik bulgular, madde 5) veya hipotansiyonu varsa kısa süreli % serum fizyolojik infüzyonu ile damar yolu açık tutulabilir sonrasında Tablo 7 da özetlenen tedavi yöntemleri uygulanmaya başlanır. Infüzyon sonrasında veya sırasında hastanın klinik durumuna göre volüm yüklenmesini önlemek için; Furosemid 20 mg iv yapılabilir
- Ancak takipte hafif veya orta düzeyde hiponatremisi olan hastaların bir kısmında semptomlar ağırlaşır (kusma, letarji, fokal nöbetler .. gibi) veya plazma Na⁺ progresif düşme başlarsa hipertonic salin infüzyonu başlanabilir [**% 3 NaCl infüzyon hızı (mL/saat) = Hasta ağırlığı (kg) x istenen Na düzelmeye hızı (mmol/L/saat) ;** genelde önerilen **saatte 0.5-1 mmol/L plazma Na⁺ artışıdır.** Plazma Na⁺ hedeflenen düzeye gelip semptomlar azaldığında, infüzyon hızla kesilip nedene yönelik tedaviye başlanmalıdır (bkz. Tablo 7)

Tablo 7. UADS ve akut AY sonucu gelişen hiponatremide tedavi yaklaşımı

UADS
<p>1. Sıvı kısıtlaması:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Su alımı ve ağızdan alınan diğer tüm sıvılar kısıtlanmalı • Toplam sıvı alımının 24 saatlik idrar miktarının 500-800 ml altında verilmesi yeterli olabilir (hastanın kliniğine ve plazma/ idrar Na + düzeyine göre günlük sıvı alımı 500-1000 ml aralığında ayarlanabilir) • Oral tuz alımının (tuz tabletleri 3 gr veya yarım çay kaşığı tuz x3) ve protein tüketiminin artırılması (idrar osmolaritesi plazmanın 2 katından fazla ise birlikte oral furosemid verilebilir) • Sıvı kısıtlamasının başarısız olacağıın prediktörleri: (bu durumda ilaç tedavisine geçilir) <ol style="list-style-type: none"> a. Günlük 1000 ml'nin altında sıvı kısıtlamasına rağmen plazma Na⁺ değeri < 2mmol/L artıyorsa b. Yüksek idrar osmolalitesi (> 500 mOsm/kg H₂O) c. 24 saat idrar volümü (<1500 ml) d. İdrar Na⁺ ve idrar K⁺ konsantrasyonu toplamının plazma Na⁺ değerinden fazla olması <p>2. İlaç tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demoklosiklin (600-1200 mg/gün) veya üre oral kapsül (15-60 mg/gün) (her iki preparat da ülkemizde bulunmamaktadır) • Vazopressin reseptör (V2) antagonistleri: Tolvaptan (samsca, oral tablet); Conivaptan (parenteral, V1 reseptör antagonist etkisi de mevcut). Hipovolemik hiponatremide kullanımı kontrendikedir. <p>olvaptan: Hepatotoksite ihtimali nedeniyle 30 günden kısa süre ve 15-60 mg/gün dozunda kullanım önerilmektedir. Küratif tedavi yapılamayan malignitelere bağlı UADS sonrası refrakter hiponatremili hastalarda uzun süre kullanım gerekirse düzenli olarak karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.</p>
Akut AY
<ul style="list-style-type: none"> • TBH veya hipofiz cerrahisine bağlı akut AY klinik tablosu olan hastaların tedavisinde stres dozunda steroid (Hidrokortizon 150-300 mg/gün) başlamak gerekli. Hidrokortizon yerine eşdeğeri deksametazon veya metilprednizolon da kullanılabilir. • Hastanın durumu yoğun bakım gerektiriyor ve hipotansiyon belirginse günlük stres dozu 3x100 mg i.v. hidrokortizon olarak başlanır. • Hastanın kliniğine göre hidrokortizon dozu tedrici olarak azaltılır (3x 50 mg /gün i.v.) • Klinik durumu stabilleşen veya AY tanısı sırasında hafif semptomları olup yoğun bakım gerektirmeyen hastalara, 15-30 mg/gün hidrokortizon veya eşdeğeri oral steroid verilip takip edilmek üzere taburcu edilir. (bkz. izlem)

|izlem

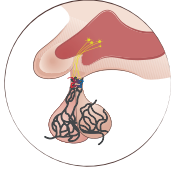
Hipofiz cerrahisine bağlı geçici sodyum değişiklikleri postop ilk 2 hafta (maksimum 1 ay) içinde gelişir. Operasyonun ilk haftası yatan hastalarda günlük plazma sodyum düzeyi ve idrar miktarı takibi yapılmalıdır. Plazma sodyumunda düşüş saptanırsa UADS tanısı açısından Tablo 1'de önerilen tanısal tetkikler yapılmalıdır. Postop DI gelişen hastalar yakından takip edilmeli ve trifazik cevap

ihtimali düşünülerek postop ilk 1 ay klinik ve plazma sodyum takibi sıkı bir şekilde yapılmalıdır. DI gelişsin veya gelişmesin taburcu edilen hastalarda postop 7-9. gün aralığında en az bir kez plazma sodyum değeri ölçülmelidir. Plazma sodyumunda düşme eğilimi varsa hastanın klinik durumuna göre plazma sodyum takibi postop ilk 15 gün daha sık yapılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipofiz cerrahisi sonrası DI gelişmemiş hastalar taburcu edilirken profilaktik sıvı kısıtlaması yapılmasının (taburcu olduktan sonra 1 hafta içinde 1000 mL/gün sıvı alınması), güvenli olduğu ve hastaların hiponatremi nedeniyle acile geliş ihtimalini belirgin azalttığı gösterilmiştir (6). Postop 1. ay ve 3. ayda endokrinoloji poliklinik kontrolünde hipofiz yetmezliği ve erken dönem gelişen hipofiz hormon eksikliklerinin düzelip düzelmediği kontrol edilmelidir.

TBH sonrası akut dönemde yoğun bakımda izlenen hastalarda günlük plazma sodyum takibi yapılmalıdır. Kafa travmasının ilk 4 gününde günlük sabah kortizol düzeyi ölçülmeli, 5-10. günlerde ise hiponatremi, hipotansiyon veya hipoglisemi gelişen hastalarda kortizol düzeyi ölçülmelidir (bkz. tanı kriterleri). TBH sonrası akut dönemde geçici kortizol eksikliği veya posterior hipofiz problemi (DI veya UADS) saptanan hastalarda ilerleyen zamanda kalıcı hipofiz yetmezliği ihtimalini arttığı gösterilmiştir. TBH sonrası tüm hastaların 3, 6 ve 12. aylarda hipofiz yetmezliği açısından endokrinoloji kontrolü önerilmektedir (4, 5).

Kaynaklar

1. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A ve ark. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med.* 2016, 129(5):537.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D ve ark. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Hyponatraemia Guideline Development Group. *Eur J Endocrinol.* 2014, 170(3):G1-47.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Uygunsuz ADH sendromu. 2022, sayfa 111-117. <https://temd.org.tr/yayinlar/kilavuzlar>
4. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MM, Sherlock M ve ark. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(8):3229-37.
5. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015, 36(3):305-42.
6. Hannon MJ, Thompson CJ. Hyponatremia in Neurosurgical Patients. *Front Horm Res.* 2019, 52:143-160.
7. Williams Textbook of Endocrinology (14th edition), 2020. Thompson CJ and Verbalis JG Posterior Pituitary. Chapter 10:315-328,
8. Hussein Z, Tzoulis P, Marcus HJ, Grieve J, Dorward N, Bouloux PM ve ark. The management and outcome of hyponatraemia following transsphenoidal surgery: a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien).* 2022,164(4):1135-1144.
9. Karaca Z, Tanriverdi F, Atmaca H, Gokce C, Elbuken G, Selcuklu A ve ark. Can basal cortisol measurement be an alternative to the insulin tolerance test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis before and after pituitary surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010, 163(3):377-82.
10. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91(6):2105-11.



BÖLÜM 16

SEREBRAL TUZ KAYBI SENDROMU

Can AKÇURA¹
Nilüfer ÖZDEMİR²

Olgu

Bilinen komorbid hastalığı olmayan kırk üç yaşındaki erkek hasta ara ara olan baş ağrısı ve görmeye bulanıklık nedeniyle nöroloji polikliniğine başvurdu. Nörolojik muayenesi doğal olan hastada çekilen kranial bilgisayarlı tomografide (BT) hipofiz adenomu saptanması üzerine Endokrinoloji bölümüne yönlendirildi. Hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde sellayı dolduran, suprasellar sisternayı oblitere eden, infundibulumu içine alan, kiazma basısı oluşturan 21x12 mm boyutunda adenom ile uyumlu kitle lezyonu saptandı. Görme alanı testinde bitemporal hemianopsi saptanması üzerine ön hipofiz hormon düzeyleri normal sınırlarda saptanarak “Non-fonksiyone adenom” tanısı kondu. Beyin cerrahisi tarafından transsfenoidal adenom eksizyonu yapıldı. Postop yoğun bakım izleminde iken poliüri gelişen hastanın idrar dansitesi 1002, serum Na⁺: 154 mEq/L saptanması üzerine santral diabetes insipidus düşünülerek aldığı – çıkardığı dengesini karşılayacak şekilde %0.9 NaCl infüzyonu verildi. İki gün sonra poliürisi gerileyen, serum Na⁺: 145 saptanan hastanın intravenöz sıvı tedavisi azaltılarak kesildi. Servis izlemine alınan hastanın postoperatif 6. gününde genel durumu bozuldu, uykuya eğilimi başladı deri turgoru azalmış ve mukozaları kuru, kan basıncı 80/50 mmHg saptandı. Santral venöz basıncı (CVP) 6 cm H₂O idi. İzleminde hastanın plazma sodyum (Na⁺) düzeyinde tedrici bir düşüş (servise alınma günü 145 mmol/L iken günceli 124 mmol/L) olduğu görüldü. Spot idrar

¹ Uzm. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, can.akcura@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4182-9002

² Doç. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, nozdemirkutbay@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0719-988X

Na⁺ 82.2 mmol/L, idrar osmolalitesi 215.76 mOsm/L, 24 saatlik idrar Na⁺ 221.75 mmol/24saat saptandı, hematokrit düzeyinin de artmış olduğu görüldü. Hastanın servis yatışından itibaren sıvı dengesi açısından toplamda -3500 cc'de olduğu görüldü. Plazma kortizol düzeyi 23.8 µg/dL saptanarak hipokortizolizm tablosu dışlanan hastadaki hipofiz cerrahi öyküsü, hipovolemik hiponatremi, idrar sodyum artışı ve poliüri durumu gözönünde bulundurularak hastaya **serebral tuz kaybı sendromu (CSWS)** tanısı konuldu. Öncelikle %3 NaCl, sonrasında %0.9 NaCl infüzyon tedavisi başlanan hastada plazma Na⁺ seviyesi ve ozmotik basıncı normal seviyeye yükseldi. Hastanın klinik tablosunda iyileşme saptandı (1).

Tanı Kriterleri

Hiponatremi ile takip edilen bir hastada aşağıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığında CSWS düşünülmelidir;

- » Hipotansiyon, hipovolemi klinik bulguları (mukozalarda kuruluk, taşikardi, ortostatik hipotansiyon)
- » Dehidratasyonun laboratuvar bulguları (Yüksek hematokrit, hemoglobin, serum albumini veya kan üre azotu)
- » Aldığı – çıkardığı takibi ve / veya kilo kaybı ile belirlenen negatif sıvı dengesi
- » CVP < 6 cmH₂O (2)

Tanım

intrakranial bozuklukları takiben gelişen, renal sodyum kaybı nedeniyle oluşan, hipovolemik hiponatremi ile karakterize bir klinik durumdur (3).

Genel Bilgiler

Serum Na⁺ düzeyinin 135 mEq/L'den düşük olması ile karakterize durum olan hiponatremi, dünya genelinde en sık rastlanan elektrolit anormalliğidir (4). Klinik bulgulara göre hiponatremi hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olarak üç ana başlıkta değerlendirilir. Hipovolemik hiponatremi etyolojisinde yer alan CSWS'ye genellikle nörolojik olaylar esnasında gelişmektedir.

CSWS etyolojisinde ilk sırada subaraknoid kanama (SAK) yer alır. Santral sinir sistemi enfeksiyonları, tüberküloz menenjit, intrakranial neoplaziler, kranial travma, intrakranial veya transsfenoidal operasyonlar da diğer sık rastlanılan nedenlerdir (5).

CSWS'nin patofizyolojisi henüz tam anlamıyla açığa kavuşturulamamıştır. Seyrinde görülen primer natriüzeze atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP) gibi natriüretik faktörlerin yol açtığı düşünülmektedir. Natriürez sonucunda hipovolemi ve hiponatremi gelişmektedir (5).

Başvuru Şikayetleri

Semptomları klasik hiponatremi semptomlarıdır. CSWS'de klinik durumun ve hiponatreminin şiddetine göre bulantı – kusma, halsizlik, kas kramplarından bilinç bulanıklığı, nöbet ve komaya varan geniş bir yelpazede bulguya rastlanabilir (2).

- Hiponatremi,
- hipovolemi/dedihratasyon kliniği,
- idrar Na düzeyi ↑
- serum osmolalitesi ↓

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Fizik muayenede hipotansiyon, taşikardi, deri turgorunun azalması, mukozalarda kuruluk gibi hipovolemiye ait bulgular mevcuttur. Laboratuvar bulguları arasında hiponatremi, azalmış serum osmolalitesi, artmış üriner Na⁺ atılımına ek olarak hipovolemik durumlarda saptanabilen hematokrit artışı, BUN / kreatinin artışına da rastlanabilir. Tanı koyma aşamasında hiponatremi ayırıcı tanısında yer alan diüretik kullanımı, Bartter sendromu gibi doğuştan Na⁺ emilimini azaltan sebepler, renal tübüler hasar, adrenal yetmezlik, hipotiroidi gibi klinik durumlar dışlanmalıdır.

CSWS'ye klinik yaklaşımdaki en önemli noktalardan biri uygunsuz ADH salınımı sendromu (SIADH) ile ayırıcı tanıdır. Bu iki klinik antiteyi birbirinden ayırmak son derece güçtür. Her ikisi de nörolojik hastalıklarla ilişkilidir, her iki durumda da normal renal, tiroid ve adrenal fonksiyonlar mevcuttur, her iki durumda da hiponatremi ve idrar konsantrasyonunda artış mevcuttur (4). **Ayırıcı tanıda en önemli nokta ekstrasellüler volüm durumudur.** SIADH'de övolemi veya hipervolemi durumu mevcutken CSWS'de hipovolemi kliniği vardır. Bu farklılık tedavi yaklaşımlarını da değiştireceğinden dolayı hastanın volüm durumunun ortaya konması önemlidir. Bu iki klinik durumun ayırıcı tanısı ile ilgili detaylı bilgi **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Serebral tuz kaybı sendromu ve uygunsuz ADH sendromu ayırıcı tanısı (6)

Parametre	CSWS	SIADH
Ekstrasellüler volüm	↓	↑
Sıvı dengesi	↓	↑
Vücut ağırlığı	↓	↔ / ↑
Nabız	↔ / ↑	↔
CVP	↓ (<6 cmH ₂ O)	↔ / hafif ↑ (6-10 cmH ₂ O)
İdrar çıkışı	↔ / ↓	↔ / ↓
Na ⁺ dengesi	Negatif	Nötr / Artmış
BUN	↑	↔ / ↓
Serum HCO ₃ ⁻	↑	↔ / ↓
Albumin	↑	↔
Hematokrit	↑	↔
Serum ürik asid	↔ / ↓	↓
İdrar osmolalitesi	↑ (>100 mOsm/kg)	↑ (>100 mOsm/kg)
İdrar sodyum konsantrasyonu	↑ (>40 mmol/L)	↑ (>40 mmol/L)

CSWS: Serebral tuz kaybı sendromu, SIADH: Uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromu, CVP: Santral venöz basınç, BUN: kan üre azotu.

Tabloda bahsi geçen parametrelere ek olarak son yıllarda **fraksiyone ürik asid ekskresyonu (FEürat)** tetkiki de CSWS ve SIADH ayırıcı tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Her iki klinik durumda da yüksek olan FEürat hiponatremisinin düzelmesi ile SIADH olgularında normal seviyeye gerilerken CSWS'de yüksek kalmaya devam eder (7).

Bunlara rağmen ayırıcı tanının net olmadığı durumlarda uyarı baskılama testleri kullanılabilir. Furosemid testinde 20 mg furosemid infüzyonu sonrası SIADH olgularında serum Na⁺ seviyelerinde düzelme görülürken CSWS olgularında düzelme gözlenmez. Bir diğer testte ise hastaya bolus 100 ml %0.9 NaCl infüzyonu yapılır; infüzyon sonrası hiponatremisinin derinleşmesi SIADH lehinedir (5).

Tedavi ve Takip

CSWS'nin tedavisinde altta yatan sebebin tedavisine ek olarak hiponatreminin derecesine göre izotonik veya hipertonik mayi ile (özellikle Na⁺<125 mEq/L durumlarda) renal tuz kaybının önüne geçecek şekilde etkili bir volüm ve tuz replasmanı yapılmalıdır. Hastanın volüm durumu ve serum Na⁺ düzeyi yakın takip edilerek tedavi dozu ayarlanmalıdır. Önce sıvı açığı giderilmeli, sonra

hiponatreminin düzeltilmesi hedeflenmelidir. Serum Na⁺ konsantrasyonu saatte 0.5 mEq/L'den daha hızlı düzeltilmemelidir; aksi halde santral pontin myelinolizis tablosu gelişebilir. Hiponatreminin düzeltilme hızı tedavinin ilk günü için 10 mEq/L ve sonraki günler için 8 mEq/L düzeyini aşmamalıdır. Santral pontin myelinolizis riskinin yüksek olduğu durumlarda (Na⁺ ≤ 105 mEq/L olması, alkolizm, hipokalemi, malnutrisyon, ileri derece karaciğer yetmezliği) düzeltme hızı günlük en fazla 8 mEq/L düzeyinde olmalıdır (8). Oral alımı açık hastalarda tedavide tuz tabletleri de kullanılabilir.

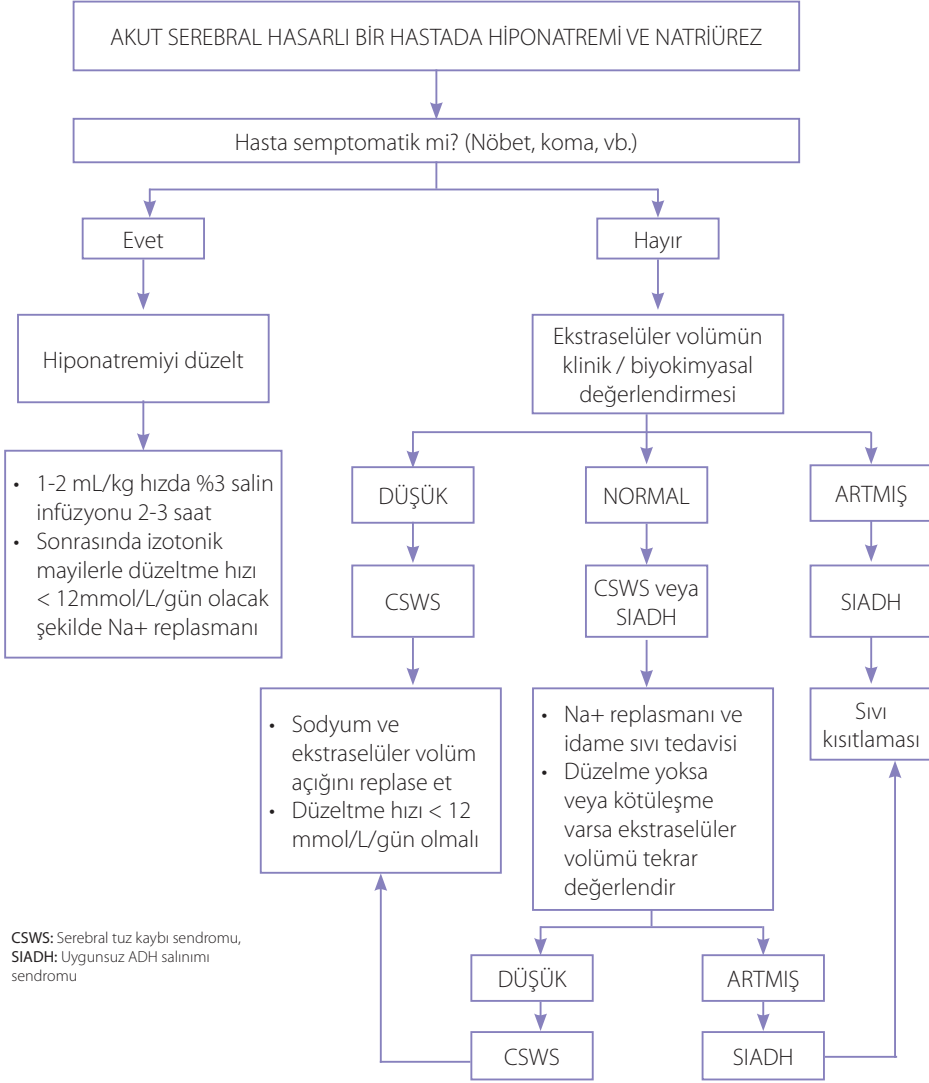
Serum Na⁺ düzeyinin tehlikeli seviyede düştüğü (<125 mEq/L) veya övoleminin sağlanması için yüksek hacimde intravenöz mayi gerektiği durumlarda tedaviye hipertonic mayi (%3 NaCl) eklenmesi de düşünülebilir. Hiponatremi tedavisi esnasında Na⁺ düzeyinin normal düzey olan 135 – 145 mEq/L yerine 130 mEq/L ve üstü olarak hedeflenmesi daha makul görünmektedir (6). Tedavi sırasında hastaya verilen mayi miktarı ve çıkardığı idrar miktarı takip edilmeli ve özellikle serum Na⁺ < 120 mEq/L olan hastalarda daha sık olmak üzere aralıklı serum Na⁺ düzeyi takibi yapılmalıdır.

Yoğun intravenöz mayi tedavisine rağmen natriürezin önüne geçilemediği durumlarda kortikosteroidler de tedavide kullanılabilir. Agresif mayi ve tuz replasmanı ve kortikosteroid kullanımının hastalarda volüm yükü, hipertansiyon, pulmoner ödem gibi durumlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır (6).

Özellikle intrakranial olaylardan sonra görülmesi muhtemel bir tablo olan CSWS'nin tanı sürecindeki en önemli faktör, SIADH'den ayrıdır. Benzer tablodaki hastalarda benzer laboratuvar bulguları ile görülebilen bu iki klinik durumun tedavileri büyük farklılıklar içerir. CSWS'de amaç renal tuz kaybının önüne geçmek amacıyla yoğun izotonik ve / veya hipertonic salin replasmanı iken SIADH'de rölatif su fazlalığının sebebi vazopressin olması nedeniyle tedavide sıvı kısıtlaması gerekecektir (5).

SAK tablosuna sekonder gelişen CSWS olgularının tedavisi ile ilgili ekstra bir durum bulunmaktadır. SAK'a sekonder gelişen CSWS'de hiponatreminin nörolojik etkileri serebral vazospazma bağlı iskemik nörolojik defisitleri taklit edebilir ve bu duruma bağlı olarak hiponatremik hastalarda SAK sonrası gecikmiş serebral infarktlara üç kat daha fazla rastlanmaktadır. Bu hastalarda intravenöz mayi tedavisine mutlaka bir süre daha devam edilmelidir. Diğer nörolojik patolojilere sekonder gelişen CSWS olgularında kristaloid mayiler ile sıvı ve tuz replasmanı yeterli olabilir (5).

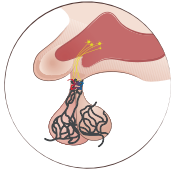
Özgeçmişinde intrakranial patoloji olan, yakın dönemde kranial operasyon geçirmiş olup hipovolemik hiponatremi kliniğinde olan hastalarda CSWS tanısı mutlaka akla gelmelidir.



Şekil 1. Serebral tuz kaybı sendromu tanı ve tedavi algoritması (9)

Kaynaklar

1. Jameel PZ, Lohiya S, Vagha K, Ahmed T, Pujari D, Vagha J, et al. Concurrent central diabetes insipidus and cerebral salt wasting disease in a post-operative case of craniopharyngioma: a case report. *BMC Pediatr.* 2021 Dec 1;21(1).
2. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, et al. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. Vol. 13, *Frontiers in Neuroscience.* Frontiers Media S.A.; 2019.
3. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: A review of the literature. Vol. 23, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* BioMed Central Ltd.; 2015.
4. Maesaka J, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from Cerebral/Renal Salt Wasting: Failure of the Volume Approach and Need for a New Approach to Hyponatremia. *J Clin Med.* 2014 Dec 8;3(4):1373–85.
5. Cerdà-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández M, et al. Cerebral salt wasting syndrome: Review. Vol. 19, *European Journal of Internal Medicine.* 2008. p. 249–54.
6. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EFM. Cerebral Salt Wasting: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Vol. 21, *Neurosurgery Clinics of North America.* 2010. p. 339–52.
7. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining fractional urate excretion rates in hyponatremic conditions and improved methods to distinguish cerebral/renal salt wasting from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Vol. 5, *Frontiers in Medicine.* Frontiers Media S.A.; 2018.
8. Sterns RH, Rondon-Berrios H, Adrogue HJ, Berl T, Burst V, Cohen DM, et al. Treatment Guidelines for Hyponatremia: Stay the Course. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2023 Jun 28.
9. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child.* 2001;85(3):246–51.



BÖLÜM 17

DİABETES İNSİPIDUS

Ayşegül ATMACA¹

Olgu

Yirmi yaşında kadın hasta dört yıldır günde 7-8 litre su içme ve saat başında idrar yapma şikayetleri ile başvurdu. Geceleri de 3-4 kez idrara çıkma ve her idrardan sonra su içme şikayetleri olan hastanın başka bir yakınması, ilaç öyküsü, kafa travması, psikolojik sorunları, sistemik hastalığı ve ameliyat öyküsü yoktu. Babasında diabetes mellitus ve hipertansiyon dışında soy geçmişinde özellik yoktu. Ailesinde benzer yakınması olan yoktu. Fizik muayenesinde kan basıncı: 115/75 mmHg, nabız: 76/dk ritmik, vücut ağırlığı: 68.4 kg, boy: 168 cm, vücut kütle indeksi: 24.2 kg/m⁻², sistemik muayene bulguları doğaldı.

Bu bulgularla hastada poliüri-polidipsi sendromları düşünülerek endokrinoloji servisine yatırıldı. Yirmi dört saatte aldığı sıvı miktarı 5350 mL ve idrar miktarı 4800 mL olarak ölçüldü. Laboratuvar bulguları: Tam kan sayımı: Normal, açlık plazma glukozu: 81.7 mg/dL, HbA1c: %5.0, TSH: 3.11 µIU/mL, plazma sodyum: 140 mmol/L, plazma potasyum: 4.41 mmol/L, plazma kalsiyum: 9.7 mg/dL, idrar ozmolalitesi: 161 mOsm/kg, plazma ozmolalitesi: 286 mOsm/kg

İdrar ozmolalitesi düşük, diğer sonuçları normal olan hastaya su kısıtlama ve desmopressin testi yapıldı. Sonuçlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Hastanın hipofiz magnetik rezonans görüntülemesinde infundibuler stalk kalınlığı normaldi ancak nörohipofize ait olabilecek tipik görünüm elde edilemedi. Ön hipofiz hormonları normaldi. Su kısıtlaması sonrası idrar ozmolalitesi <300 mOsm kg⁻¹ ve desmopressin sonrası >%100 yanıt artışı olduğu saptandı, komplet santral diabetes insipidus tanısı kondu. Neden tespit edilemediği için idyopatik olduğu düşünüldü. Gece yatarken desmopressin nazal sprey 1x10 µg başlandı.

¹ Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., atmaca_aysegul@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-6326-6365

Tabo 1. Hastanın su kısıtlama ve desmopressin testi sonuçları

	Vücut ağırlığı (kg)	İdrar miktarı (mL)	İdrar ozmolalitesi (mOsm/kg)	Plazma ozmolalitesi (mOsm/kg)
Bazal	68.4	-	121	287
1. saat	67.7	180	96	281
2. saat	66.8	210	94	284
3. saat	66.4	155	101	288
4. saat	66.0	170	108	294
Desmopressin 10 µg intranasal				
Desmopressin sonrası 1. saat	-	35	623	284
Desmopressin sonrası 2. saat	-	40	533	286

Hasta 3 hafta sonra endokrinoloji polikliniğine kontrole geldiğinde günlük 2-2.5 litre idrar çıkardığını belirtti. Plazma Na: 138 mmol/L, idrar ozmolalitesi: 853 mOsm/kg ve plazma ozmolalitesi: 287 mOsm/kg idi.

Tanı Kriterleri

- » Diabetes insipiduslu (DI) hastalar acil servise veya polikliniklere en sık poliüri ve polidipsi ile, bazen de dehidratasyon bulguları ile başvurur.
- » Bu hastalarda diabetes mellitus (DM), hipokalemi ve hiperkalsemi gibi sekonder nedenler dışlandıktan sonra 24 saatlik idrarda hipotonik idrarın varlığı gösterilmelidir (1): <800 mOsm/kg; 24 saatte >50 mL/kg
- » Plazma sodyum ve ozmolalite ölçümü ile poliüri-polidipsi sendromunun etyolojisi hakkında bilgi edinilebilir (1):
 - » Hiponatremi (plazma sodyumu <135 mmol/L) veya düşük plazma ozmolalitesi (<280 mOsm/kg) primer polidipsi düşündürür.
 - » Hipernatremi (plazma sodyumu \geq 145 mmol/L) veya yüksek plazma ozmolalitesi (>300 mOsm/kg) diabetes insipidus (DI) düşündürür.
 - » Ancak poliüri ve polidipsi ile başvuran çoğu hasta su içerek sıvı kaybını kompanse eder. Bu nedenle çoğu zaman plazma sodyum ve ozmolalitesi normaldir. Bu durumda kesin tanı için aşağıda bahsedilecek testlerin yapılması gerekir.

Tanım

Diabetes insipidus, poliüri-polidipsi sendromları arasında yer alan hipotonik idrar (24 saatte >50 mL/kg) ve günde 3 litreden fazla sıvı alımı ile karakterize bir hastalıktır (1, 2). Antidiüretik hormon (ADH) olarak da adlandırılan arginin vasopressin (AVP) hormonunun yetersiz sentezlenmesi ya da salgılanması (santral DI) veya renal tubuluslarda AVP'ye direnç (nefrojenik DI) sonucu gelişir (2).

Genel Bilgiler

Diabetes insipidus 25000'de bir kişide görülen nadir rastlanan bir hastalıktır (1). Her yaşta ortaya çıkabilir; kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Hereditör veya kazanılmış olabilir. Diürez yapan diğer nedenler (kontROLSÜZ DM gibi) dışlandıktan sonra poliüri-polidipsi sendromuna yol açan dört durumun ayırt edilmesi gerekir:

1. Santral DI
2. Nefrojenik DI
3. Primer polidipsi
4. Gestasyonel DI

Santral DI ozmotik uyarıya yanıt olarak arka hipofizden yetersiz AVP salgılanması sonucu gelişir. Nefrojenik DI ise elektrolit bozuklukları, bazı ilaçların kullanımı veya AVP ya da aquaporin 2 gen mutasyonları sonucu gelişir. Primer polidipsi, psikiyatrik hastalıklarda ya da psikolojik sorunları olan kişilerde sıklıkla görülmekle birlikte herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde de çok su tüketimini teşvik eden yaşam tarzı programlarının popüler olması nedeniyle görülebilir (3). Gestasyonel DI ise plasental vasopressinaz artışı sonucu ortaya çıkan gebeliğe özel bir durumdur. Poliüri-polidipsi sendromlarına yol açan nedenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sebepler ne olursa tüm poliüri-polidipsi sendromlarında su diürezi vardır ve idrar maksimum konsantrasyona edilemez. Özellikle parsiyel santral veya parsiyel nefrojenik DI ile primer polidipsinin ayırt edilmesi her zaman kolay değildir. Ancak ayırıcı tanı önemlidir çünkü her birinin farklı tedavisi vardır ve yanlış tedavinin tehlikeli sonuçları olabilir.

Tablo 2. Poliüri-polidipsi sendromuna yol açan nedenler

Santral DI*Hereditör*

Konjenital malformasyonlar: Orta hat defektleri, septooptik displazi, ektopik nörohipofiz
 Genetik
 Otozomal dominant: AVP-nörofizin gen mutasyonları
 Otozomal resesif: Wolfram sendromu
 X'e bağlı resesif
 İdyopatik

Kazanılmış

Travma: Cerrahi, kafa travması
 Vasküler: Kanama, infarktüs, anevrizma, malformasyonlar
 Neoplaziler: Hipofiz adenomu, kraniyofarenjiom, menenjiom, germinom, metastazlar
 Granülomatöz hastalıklar: Histiositoz, sarkoidoz
 İnfeksiyonlar: Tüberküloz, menenjit, ensefalit
 Otoimmün/inflamatuvar hastalıklar: Lenfositik infundibulohipofizit
 İlaçlar: Etanol, difenilhidantoin
 Diğer: Hidrosefali, sellar/suprasellar kistler, dejeneratif hastalıklar
 İdyopatik

Nefrojenik DI*Hereditör*

Otozomal resesif: Aquaporin 2 su kanalı gen mutasyonu
 X'e bağlı resesif: AVP V2 reseptör gen mutasyonu

Kazanılmış

Elektrolit-mineral bozuklukları: Hipokalemi, hiperkalsemi
 İlaçlar: Lityum, sisleptin, demeklosiklin
 İnfiltratif hastalıklar: Amiloidoz, sarkoidoz, multipl miyelom
 Vasküler: Orak hücreli anemi

Primer polidipsi**Gestasyonel DI**

Artmış AVP metabolizmasına bağlı

AVP, arginin vasopressin; DI, diabetes insipidus

Başvuru Şikayetleri

Diabetes insipiduslu hastalar en çok poliüri ve polidipsi şikayetleriyle başvururlar. Altta yatan etyolojiye göre bunlara farklı şikayetler de eşlik edebilir. Örneğin DI ile birlikte ön hipofiz hormonlarından bir veya birkaç tanesinde eksiklik varsa hipopitüiterizmle ilgili şikayetler olabilir. Kafa travması veya hipofiz adenomunda başağrısı ve görme bozuklukları olabilir. Primer polidipside eşlik eden psikiyatrik yakınmalar olabilir. DI'de tipik olarak şikayetler ani başlar, geceleri de devam eder ve özellikle aşırı soğuk su içme isteği olur. Hastalar genelde günde 3 litreden fazla idrar yaptıklarını belirtir. Bu miktar bazen 20 litreyi bulabilir. Hastanın

başvuru şikayetleri etyolojiyi aydınlatmada yardımcı olsa da ayırıcı tanıda spesifik değildirler (1).

Hipotalamik patolojisi olmayan hastalar poliüriyi çok su içerek kompanse ettikleri için başka şikayetleri olmayabilir. Ancak hipotalamik patolojisi olup susama merkezi hasarlanan hastalar, yaşlılar ve çocuklar dehidratasyon bulguları ile başvurabilir. Bu durumda hastalar aşırı halsizlik, baş dönmesi, oryantasyon bozukluğu, kognitif bozukluklar, bilinç değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular, nöbetler ve koma ile başvurabilirler (2).

| Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Hastalar dehidrate olmadığı ve kaybettikleri sıvıyı oral alımı artırarak kompanse ettikleri sürece DI'a özgü fizik muayene bulgusu genellikle saptanmaz. Ancak sıvı kaybı kompanse edilmezse dehidratasyon ve hipernatremi bulguları ortaya çıkabilir. Bu durumda hipotansiyon, taşikardi, ciltte turgor ve tonus kaybı, mukozalarda kuruluk öne çıkan fizik muayene bulgularıdır. Hipernatremi ve hiperozmolaliteye bağlı serebral hücrelerde intraselüler sıvı kaybı nörolojik bulgulara yol açabilir. Bulgular irritabilite, kognitif disfonksiyon, bilinç değişiklikleri, konvülsiyonlar, fokal nörolojik bulgular ve komaya kadar değişkenlik gösterebilir (2).

Suprasellar bölgeye uzanan hipofiz adenomları görme bozukluklarına yola açabileceğinden görme alanı testi istenmelidir. İnflamatuvar ve vasküler hastalıklar nadir de olsa DI'e yol açabileceğinden lenf nodu muayenesi ve ayrıntılı deri muayenesi etyolojiyi tespit etmede önemlidir.

| Laboratuvar Bulgular

Poliüri-polidipsi sendromu düşünülen bir hastada öncelikle plazma glukozu, potasyum ve kalsiyum düzeyleri bakılarak DM, hipokalemi ve hiperkalsemi gibi nedenler dışlanmalıdır. Bu durumlar yoksa hastaya 24 saatlik idrar toplatılarak hipotonik idrar olduğu tespit edilmelidir (<800 mOsm/kg; 24 saatte >50 mL/kg) (1). DI ve primer polidipsiyi ayırmak için plazma sodyum ve ozmolalitesine bakmak gerekir. Hiponatremi ve düşük plazma ozmolalitesi primer polidipsiyi, hipernatremi ve yüksek plazma ozmolalitesi DI'yi düşündürür. Ancak poliüri ve polidipsi ile başvuran çoğu hasta su içerek sıvı kaybını kompanse edebildiği için çoğu zaman plazma sodyum ve ozmolalitesi normaldir. Bu durumda su kısıtlama testi gibi ileri testlere ihtiyaç vardır. Su kısıtlama testinden Ayırıcı Tanı bölümünde bahsedilecektir.

Tanıda direk plazma AVP düzeyi ölçülebilir. Ancak AVP düzeyi plazma ozmolalitesi ile her zaman iyi korelasyon göstermez. Bu nedenle tanısal doğruluğu düşüktür (4). Ayrıca preanalitik stabilitesinin çok düşük olması nedeniyle teknik

olarak ölçümü zordur (4). Ülkemizde AVP ölçümü yapan merkez yoktur. Teknik zorlukları nedeniyle bazal AVP ölçümü diğer ülkelerde de kabul görmemiştir. Son yıllarda, plazma copeptin ölçümünün tanıda kullanılması ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Copeptin, AVP prohormonunun glikoprotein yapılı C-terminalidir. Yapılan çalışmalarda, copeptinin AVP konsantrasyonunun direk göstergesi olduğu, plazma ozmolalitesi ile AVP'ye göre daha yüksek korelasyona sahip olduğu, oda sıcaklığında birkaç gün stabil kaldığı ve preanalitik ölçümlere ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir (1). Çalışmalarda bazal copeptin düzeyinin 21.4 pmol/L üzerinde olmasının, nefrojenik DI için %100 sensitivite ve spesifite ile tanı koydurucu olduğu gösterilmiştir (1). Ancak santral DI ve primer poldipside düzeylerde fazla örtüşme olduğu için bu iki durumu ayırt etmek için ileri testlere ihtiyaç vardır. Günümüzde birçok araştırmacı tarafından copeptin ölçümlerinin tanı ve ayırıcı tanıda su kısıtlama veya stimülasyon testlerinden önce yapılması gerektiği savunulmaktadır. Copeptin ölçümü gelecekte de su kısıtlama testinin yerine geçecek gibi görünmektedir. Ancak ülkemizde copeptin kitleri bulunmadığı için tanı ve ayırıcı tanıda daha fazla bahsedilmeyecektir.

Radyolojik Değerlendirme

Poliüri-polidipsi sendromu tanısı kesinleşen hastalarda hipofize yönelik magnetik rezonans görüntüleme (MRG), nedeni tespit etmede oldukça yararlı olacaktır. Sağlıklı bir kişide arka hipofiz, koronal ve sagittal plan T1 sekansta hiperintens görünür (parlak nokta – 'bright spot'). Bu görüntü arka hipofizde depolanmış olan AVP'ye bağlıdır. Sağlıklı bireylerin %80'inde bu parlak nokta tespit edilir, santral DI hastalarının %70'inde ise yoktur (1, 4, 5). Parlak nokta sağlıklı bireylerin %20'sinde yaşlanmaya bağlı görülmeyebilir. Buna karşın santral DI'li bazı hastalarda hastalığın erken döneminde parlak nokta görülebilir, bazı hastalarda ise AVP yerine oksitosin depolanmasına bağlı parlak nokta görülebilir (4). Santral DI'de diğer MRG bulgusu hipofiz sapında kalınlaşmadır (>3.5 mm). Ancak bu durum DI için spesifik değildir. Hipofiz sapında kalınlaşma infiltratif veya inflamatuvar hastalıklara işaret edebileceği gibi idyopatik de olabilir (4).

Ayırıcı Tanı

Öncelikle yukarıda bahsedilen klinik ve fizik muayene özelliklerine dikkat edilerek ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Yukarıda bahsedilen durumlara ek olarak ilaç öyküsü, kafa travması öyküsü ve herediter nedenleri dışlamak için aile öyküsü de sorgulanmalıdır. Diabetes mellitus, hipokalemi, hiperkalsemi ve böbrek hastalıkları gibi nedenler dışlanmalıdır. Bunun için sabah aç karına plazma glukozu, potasyum, kalsiyum, bikarbonat düzeyi, plazma ve idrar ozmolalitesi bakılmalıdır. Bu durumlar yoksa hastaya 24 saatlik idrar toplatılarak hipotonik

idrar olduğu tespit edilmelidir (<800 mOsm/kg; 24 saatte >50 mL/kg) (1).

Hipotonik idrar varlığı tespit edildikten sonra DI ve primer polidipsiyi ayırmak için plazma sodyum ve ozmolalitesine bakmak gerekir:

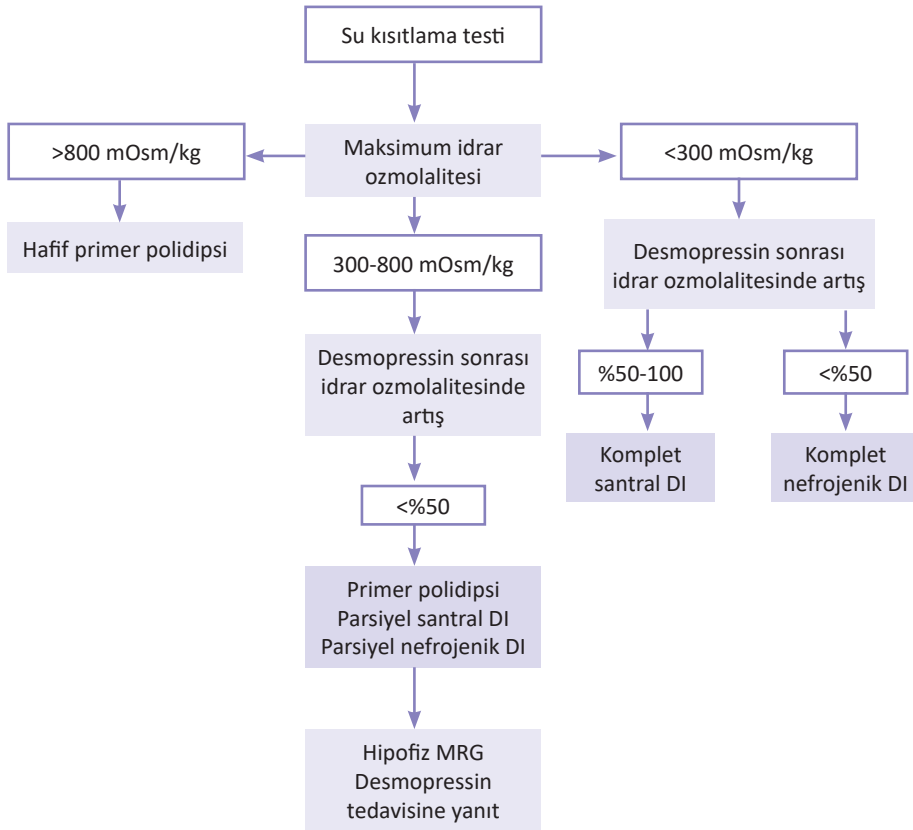
- » Hiponatremi (plazma sodyumu <135 mmol/L) veya düşük plazma ozmolalitesi (<280 mOsm/kg) primer polidipsi düşündürür.
- » Hipernatremi (plazma sodyumu \geq 145 mmol/L) veya yüksek plazma ozmolalitesi (>300 mOsm/kg) diabetes insipidus (DI) düşündürür.
- » Ancak poliüri ve polidipsi ile başvuran çoğu hasta su içerek sıvı kaybını kompanse ederler. Bu nedenle çoğu zaman plazma sodyum ve ozmolalitesi normaldir. Bu durumda ayırıcı tanı için ek testlerin yapılması gerekir (1, 4).

Ayrıcı tanı için ülkemizde standart test olarak 'su kısıtlama testi' kullanılmaktadır (5). Su kısıtlama testi AVP aktivitesinin indirek değerlendirmesidir. Test hastane şartlarında ve yakın gözlem altında yapılmalıdır. Bir gün önceden hastanın sıvı alımı yeterli olmalıdır. Test öncesinde adrenal rezervin yeterli olduğu ve tiroid fonksiyonlarının normal olduğu tespit edilmeli, hasta desmopressin alıyorsa 24 saat önce kesilmelidir. Testten 12 saat önce çay, kahve, alkol ve sigara alımı kesilmelidir. Teste sabah 07.00'de başlanır, öncesinde sadece kuru gıda içeren hafif bir kahvaltı verilebilir (5). İmkan varsa plazma AVP düzeyi ölçülebilir.

Su kısıtlama testinde hasta saat başı tartılır, saat başı idrar miktarı, idrar ve plazma ozmolalitesi ölçülür. Test sırasında başlangıç vücut ağırlığının %5'ini kaybederse, hipotansiyon veya bilinç bulanıklığı gelişirse test sonlandırılır. Yeterli dehidratasyon olduğunda plazma ozmolalitesi >288 mOsm/kg olur. Plazma ozmolalitesi düşükse veya test sırasında azalırsa su kısıtlaması yetersizdir (5).

Su kısıtlama testi sırasında ardışık iki idrar ozmolalitesi stabil kalırsa (ya da aradaki fark %10'dan fazla değilse) veya hasta başlangıç vücut ağırlığının %3'ünü kaybederse; plazma ozmolalitesi, plazma sodyum ve imkan varsa plazma AVP düzeyi için kan alınarak desmopressin 2 µg intramusküler veya intravenöz ya da 10 µg intranazal uygulanır (5). Hasta başlangıçta dehidrate ise, plazma ozmolalitesi >300 mOsm/kg ise, serum sodyum \geq 145 mmol/L ise su kısıtlaması yapılmadan direk desmopressin uygulanır. Desmopressin sonrası 2 saat boyunca saat başı idrar miktarı ve ozmolalitesi ölçülür. İdrar ozmolalitesinde artış %50-100 ise komplet santral DI, <%50 ise parsiyel santral DI düşünülür (4, 5). İdrar ozmolalitesi hem su kısıtlamasında hem de desmopressin sonrası artmıyorsa komplet nefrojenik DI düşünülür. Test bittiğinde yeme ve içme serbest bırakılır. Su kısıtlama ve desmopressin testi sonuçlarının yorumlanması Şekil 1'de gösterilmiştir. Uzun süredir poliürisi olan hastalarda böbreğin konsantrasyon yeteneği azalabilir ve tabloya nefrojenik komponent eklenebilir. Bu durumda su kısıtlama testini yorumlamak güçleşir.

Primer polidipsi, parsiyel santral ve parsiyel nefrojenik DI ayrımı yapılamayan hastalarda tedavi dozunda desmopressin verilerek yakın takip altında tedaviye yanıt değerlendirilebilir; yani tedaviden tanıya gidilebilir (Şekil 1). Semptomların yavaş yavaş artması, dalgalanma göstermesi, alta yatan psikiyatrik hastalık veya psikolojik sorunlar olması, hipofiz MRG'de parlak nokta görülmesi ve hipofiz sapı kalınlığının normal olması, desmopressin sonrası poliüri-polidipsinin devam etmesi ve hiponatremi gelişmesi primer polidipsi düşündürür (4). Semptomların ani başlaması, gece su içme isteği, soğuk su içme ihtiyacı, öyküde kafa travması, hipofiz cerrahisi, ailede DI, hipofiz MRG'de parlak nokta görülmemesi ve/veya hipofiz sapında kalınlaşma ve desmopressin ile poliüri-polidipsinin düzelenek hiponatremi gelişmemesi parsiyel santral DI düşündürür (4). İdrar konsantrasyonunu etkileyen (lityum gibi) ilaç kullanımı, hipokalemi, hiperkalsemi, hipofiz MRG'de parlak nokta görülmesi ve hipofiz sapı kalınlığının normal olması, desmopressine yanıt alınmaması parsiyel nefrojenik DI düşündürür (4).



Şekil 1. Diabetes insipidus ayırıcı tanısı (DI, diabetes insipidus; MRG, magnetik rezonans görüntüleme)

Santral DI tanısı konan hastalarda, kafa travması veya hipofiz cerrahisi gibi belirgin bir öykü yoksa (idyopatik DI) ve hipofiz MRG normale etyolojiye yönelik otoimmün, inflamatuvar, infiltratif hastalıklar, tümör veya konjenital anomaliler araştırılmalıdır (6). Tüm hastalardan rutin olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve ön hipofiz fonksiyon testleri istenmelidir. Sistemik otoimmün hastalığı olanlarda hipofiz de görülebilir, şüphelenilen durumlarda serum IgG4 düzeyleri istenebilir. Sarkoidoz, Langerhans histiositoz, germinom gibi nedenler düşünülüyorsa detaylı araştırmak gerekir. Şiddetli başağrısı olan hastalarda lomber ponksiyon düşünülebilir. Lomber ponksiyon normale hızlı büyüyen bir tümörü dışlamak için DI tanısından 3-6 ay sonra hipofiz MRG ve beraberinde ön hipofiz hormonları istenmeli; hasta ilk 3 yıl MRG ve ön hipofiz hormonlarıyla yakın takip edilmelidir (6). İdyopatik DI'de etyolojiyi araştırırken bir taraftan bir hastanın tedavisi başlanmalıdır.

Tedavi

Santral DI: Tedavide desmopressin kullanılır. Desmopressin, uzun etkili vasopressin analogudur; pressör etkisi çok düşük, antidiüretik etkisi güçlüdür. Gebelikte de kullanılabilir. İntranasal ve sprey formları vardır. Sprey formunda 1 puff (1 kez sıkma) ile 10 µg doz uygulanır. Başlangıç dozu 10 µg'dır, 10 µg'lık artışlarla doz ayarlanır. Genellikle günde 10-20 µg doz yeterlidir. Oral 0.1 veya 0.2 mg desmopressin tabletleri, 50-1200 µg/gün doz aralığında kullanılabilir. Oral formun başlangıç dozu 50 µg'dır, doz titre edilerek artırılabilir, idrar miktarına göre 100 µg ile 800 µg arasında doz yeterlidir (1). Tablet formunun potansı sprey formundan daha düşüktür. Son yıllarda biyoyararlanımı tablete göre daha fazla olan liyofilize formdaki 'melt' tabletler (60, 120 ve 240 µg) daha fazla kullanılmaktadır. İntranasal ve sprey formları arasında geçiş yapılacağı zaman doz ayarlaması yapılmalıdır. Sprey için 10 µg, tablet için 400 µg, melt tablet için 240 µg eş değer dozlardır (7). Özellikle hastanede yatan hastalarda perioperatif dönemde, araya giren kritik hastalıklarda ve intranasal veya oral formların kullanılamayacağı durumlarda parenteral (intravenöz, intramuskuler veya subkutan) form da kullanılabilir. Bir ampulde 4 µg/mL desmopressin bulunur, başlangıç dozu 1-2 µg'dır, etkisi 12 saat sürer (1, 5, 7).

Desmopressin tedavisine yanıt, idrar miktarı ve plazma sodyum düzeyi ile değerlendirilir. İdrar miktarı, ilacın verilmesini takiben 30-60 dakika içinde azalır. İlacın etkisi 16-18 saat sürer (5). Doz idrar miktarında göre ayarlanır. Semptomları ortadan kaldıracak ancak hiponatremiye yol açmayacak minimum dozla tedaviye devam edilmesi uygundur. Noktüriyi kontrol etmek amacıyla ilk doz genellikle gece yatmadan verilir. Şikayetler gündüz de devam ediyorsa sabaha ek doz verilir. Transsfenoidal cerrahi sonrası gelişen DI hariç, tedavi ömür boyu sürer. Trans-

sfenoidal cerrahi sonrası DI ilk birkaç gün içinde ortaya çıkar, genelde geçicidir. Bu nedenle desmopressin dozu sabit verilmemeli, poliürinin yakın takibi ile doz ayarlanmalıdır. İdrar miktarı azalmaya başladığında ve normale döndüğünde desmopressin dozu kademeli olarak azaltılarak kesilebilir. Postoperatif iki hafta sonra poliüri hala devam ediyorsa kalıcı DI düşünülmelidir.

Desmopressin tedavisinin en önemli komplikasyonu hiponatremidir. Bir çalışmada hastaların %27'sinde rutin sodyum ölçümlerinde hafif hiponatremi saptanmış, uzun dönem takipte ise %15'inde ciddi hiponatremi gelişmiştir (8). Hastaların sıvı alımı normal olduğunda bile, desmopressinin antiüretik etkisi serbest su atılımını engelleyince hiponatremi gelişebilir. Bu durum desmopressin dozunu biraz geciktirip su diürezi yaptırarak düzeltilebilir (7). Hiponatremi gelişen hastalarda yakın takip gerekir.

Hastanede yatan hastalarda santral DI tedavisi: Diabetes insipidusta hipernatremi hastanede yatan hastalarda daha sık görülür. Kritik hastalığı olanlarda, kafa travması olanlarda, hipofiz cerrahisi sonrasında, oral alımı bozuk hastalarda hipernatremi gelişebilir. Hipernatremi bu hastalarda kötü prognozun göstergesidir. Adipsik DI'da ciddi hipernatremi ve dehidratasyona bağlı tromboembolik olaylar gelişebilir.

Hafif hastalığı olan, bilinci açık, oral alabilen ve serum sodyumu normal olan hastalarda sıvı alımı ağızdan yapılabilir, desmopressin de aynı dozda devam edilir. Ancak solunum yolu hastalığı varsa sprey yerine oral formlar tercih edilmelidir. Herhangi bir nedenle intravenöz sıvı tedavisi alan hastalarda günlük plazma sodyum ölçümü yapılmalıdır (9). Bilinç bulanıklığı ve oral alım bozukluğu olan hastalarda sıvı alımı intravenöz yoldan sağlanmalı ve plazma sodyum ölçümü 12 saatte bir yapılmalıdır (9).

Kritik hastalığı olan, bilinci kapalı olan veya hipernatremisi olan hastalarda intravenöz sıvı tedavisi hipotonik sıvılarla (örn; %5 dekstroz) yapılmalıdır ve desmopressin parenteral yolla verilmelidir (1, 7). Desmopressin 1-2 µg intravenöz veya intramusküler verildikten sonra tedaviye yanıt hemen görülür ve etkisi 12 saat kadar sürer, bu nedenle ek doz yapılmadan önce idrar miktarı değerlendirilmelidir (1, 7, 9). Plazma sodyum düzeyi 4 saatte bir kontrol edilmelidir (9). Sodyumun hızlı düzeltilmesinden kaçınılmalı; akut hipernatremide ilk saat 5 mmol/L hızında ve 24 saatte toplamda 10 mmol/L olacak şekilde düzeltilmelidir (9). Hafif semptomları olan hastalarda ise saatte maksimum 0.5 mmol/L hızında düzeltilmelidir (9). Hipernatremiye bağlı dehidratasyonda tromboembolik olayları önlemek için profilaktik subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir (1).

Nefrojenik DI: Nefrojenik DI'nin tedavisi AVP'ye direnç olduğu için santral DI'ye göre daha zordur. Bazı hastaların yüksek doz desmopressinden fayda gördüğü bildirilmiştir (1). Hiperkalsemi gibi altta yatan durumlar varsa düzeltilmelidir. Has-

talara düşük sodyumlu diyetle birlikte tiazid diüretikleri önerilebilir. Tiazidler natriüresi sağlar. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da tedavide kullanılabilir. Bunlar prostaglandin sentezini inhibe ederek AVP bağımsız su reabsorbsiyonunu artırır- lar (1). Lityuma bağlı DI'de amiloridin faydası gösterilmiştir (1).

İzlem

Tedavisi başlanan hastalarda uzun dönem takip sıklığı ile ilgili görüş birliği yoktur. Takip sıklığı etyolojiye göre değişkenlik gösterir. Takiplerde düzenli plazma sodyum ölçümleri ile hiponatremi ve hipernatremi monitorizasyonu yapılmalıdır (7). Hiponatremi varlığında desmopressin dozunu geciktirme ile ilgili hasta eğitimleri tekrarlanmalıdır.

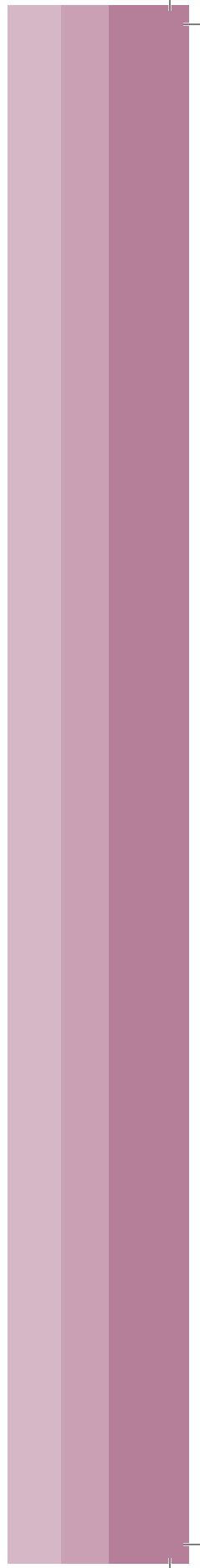
Diabetes insipidusa yol açan hastalıkların yönetimi de takiplerde önemlidir. Hipofiz tümörlerinin, sarkoidoz ve granümatöz hastalıkların tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Görüntüleme yöntemlerinin takipte de yeri önemlidir. Germinom ve histiositoz gibi lezyonlar başlangıçta görüntülenemeyebilir. Başlan- gıç hipofiz MRG'si normal olan hastalarda 3-6 ay içinde MRG tekrarlanmalıdır (6, 7). Bu hastalar ilk 3 yıl hipofiz MRG'si yanı sıra ön hipofiz hormonları ile de takip edilmelidir.

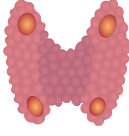
Santral DI'li tüm hastalarda bazal ön hipofiz fonksiyonları değerlendirilmelidir. Özellikle hipotalamo-hipofizer tümörlerde cerrahi ve radyoterapi sonrasında da ön hipofiz hormonları değerlendirilmelidir (7). Hipotalamik bozuklukların eşlik ettiği DI'de hiperfaji ve leptin direnci nedeniyle obezite ve uyku apnesi gelişebileceği için bu hastalıkların da takibi yapılmalıdır (7).

Kaynaklar

1. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med* 2021; 290: 73-87.
2. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Presse Med* 2021; 50: 104093.
3. Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, Suter-Widmer I, Arici B, Bally M ve ark. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia. *Clin Endocrinol* 2017; 87: 492-499.
4. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3426-3437.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Hipofiz Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2022, 16. baskı, Diabetes İnsipidus, 103-109.
6. Turcu AF, Erickson BJ, Lin E, Guadalix S, Schwartz K, Scheithauer BW ve ark. Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1812-1818.
7. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101385.
8. Behan LA, Sherlock M, Moyles P, Renshaw O, Thompson CJ, Orr C ve ark. Abnormal plasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipi- dus: results of a long-term retrospective study. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 243-250.
9. Baldeweg SE, Ball S, Brooke A, Gleeson HK, Levy MJ, Prentice M ve ark. Society for Endocrinology Clinical Guidance: Inpatient management of cranial diabetes insipidus. *Endocr Connect* 2018; 7: G8-G11.

ACİLDE KALSİYUM METABOLİZMA BOZUKLUKLARI





BÖLÜM 18

ACİLDE HİPERKALSEMİ GENEL DEĞERLENDİRME

Ceyla KONCA DEĞERTEKİN¹

OLGU

67 yaşında erkek hasta acil servise yakınları tarafından 2 gündür devam eden bulantı, kusma ve bilinç değişikliği nedeniyle getiriliyor. Eşi tarafından 2 aydır yoğun halsizliği ve iştahsızlığı olduğu, kilo verdiği ve son 1 haftadır pek kendinde olmadığı, zaman zaman kendi kendine ve anlamsız konuştuğu ifade ediliyor. Tıbbi öyküsünden 10 yıldır hipertansiyon tanısı nedeniyle losartan 50 mg+hidroklorotiazid 12,5 mg/gün kullandığı, 46 paket/yılı sigara öyküsü olduğu öğreniliyor. Muayenesinde uykuya meyilli olduğu fakat uyandırıldığında sorulara anlamlı yanıtlar verebildiği izlenen hastanın vücut sıcaklığı 37.1°C, kan basıncı 80/50 mmHg, nabızı 120/dk ritmik, solunum sayısı 24/dk, oda havasında oksijen saturasyonu %91 tespit ediliyor. Vücut kitle indeksi 19.6 olan hastanın genel olarak oldukça dehidrate olduğu, sol alt zonda akciğer seslerinin alınmadığı, kalp seslerinin derinden geldiği izleniyor. Nörolojik muayenesinde lateralizasyon bulgusu olmayan periferik lenfadenopatisi ve ikteri olmayan hastanın laboratuvar değerlendirmesinde şiddetli hiperkalsemi saptanıyor.

Akciğer grafisinde sol akciğer hilusunda kitlesel genişleme ve sol kostofrenik sinüste küntleşme izlenen hastanın kraniyal tomografisinde akut patoloji izlenmiyor. EKG'sinde sinüs taşikardisi, QT mesafesinde kısalma, V2-V6'da ST elevasyonu izlenen hastaya damar yolu açılarak hiperkalsemiye acil müdahale amacıyla IV salin infüzyonu başlanıyor. Saatlik idrar çıkışı ve vital bulgularının takibiyle hastanın sıvı açığı tamamlanacak şekilde IV hidrasyona devam edilirken 8 saat sonra düzeltilmiş kalsiyumu (dCa): 13,1 mg/dL kreatinin : 2,8'e gerileyen hastaya

¹ Prof. Dr., Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD., ceylakonca@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0299-6596

kalsitonin 300 IU sc uygulanıyor. Yaklaşık 12 saat sonra dCa:12.7 mg/dL Cre: 1,8'e gerileyen hastaya kalsitonin 300 IU sc 12 saatte bir 48 saat süreyle devam ediliyor ve tek sefere mahsus olarak zoledronik asid 4 mg IV (30dk'da) uygulanıyor. 48 saat sonra dCa: 11,6'ya mg/dL ve Cre: 1,4'e mg/dL gerileyen hasta almakta olduğu tiazid kesilmek suretiyle hiperkalsemiye yönelik ileri değerlendirme için servise devrediliyor.

Glukoz: 168 mg/dL	Hemoglobin: 10,1 g/dL
BUN: 75 mg/dL (8-23)	Bk: 9800/mm ³
Kreatinin: 3,2 mg/dL (0.5-1.2)	Plt:253000 /mL
Sodyum: 142 mg/dL (135-145)	ALT: 11 U/L
Potasyum: 5,5 mmol/L (3.5-5.1)	AST:15 U/L
Kalsiyum: 13,7 mg/dL (8.5-10.5)	ALP:68 U/L
Albümin: 3,1 g/dL (3.2-4.6)	GGT:9 U/L
Düzeltilmiş kalsiyum: 14,4 mg/dL	CK-MB:1.2 U/L (29-168)
Fosfor: 4,7 mg/dL (2.3-4.7)	Troponin-t:1,7 ng/L (0-3.1)

TİT: d: 1032 ph:5 lökosit- nitrit- protein- glukoz- keton- bilirubin- hemoglobin-

Tanı Kriterleri

Serum kalsiyum \geq 10,5 mg/dL (albümine göre düzeltilmiş) veya iyonize kalsiyumun 5,25 mg/dL'nin üzerinde olması

Tanım

Kalsiyum düzeyinin yüksekliğine göre hiperkalsemi:

- » Hafif hiperkalsemi: 10,5-12 mg/dL
- » Orta şiddetli hiperkalsemi: 12-14 mg/dL
- » Ağır/ciddi hiperkalsemi veya "hiperkalsemik kriz": >14 mg/dL

Genel bilgiler

Hiperkalsemi acil serviste sık karşılaşılan durumlardan biridir. Genel olarak hastane başvurularının %0,6'sını hiperkalsemi ilişkili yakınmalar oluşturmaktadır. Her 1000 yatan hastanın 1'inde, alta yatan malignitesi olanların ise %20-30'unda görülmektedir. Hiperkalsemik hastaların çoğunda kalsiyum yüksekliği hafif derecede olduğundan genellikle kan biyokimyası bakılırken tesadüfen tespit

edilen bir durum olarak karşımıza çıkar. Acile başvuran ve kalsiyum düzeyi ölçülen kişilerin ise %0,1'inde hiperkalsemi tespit edilmektedir.

Hiperkalsemiye neden olan çok fazla sayıda etyoloji bulunmakla birlikte tüm nedenler yedi ana başlık altında toplanabilir: (1) hiperparatiroidi, (2) maligniteler, (3) vitamin D ilişkili durumlar, (4) ilaçlar, (5) hiperparatiroidi dışındaki endokrinolojik hastalıklar, (6) genetik bozukluklar, (7) diğer nedenler (**Tablo 1**). Acil servis şartlarında altta yatan hastalığı tanımaya yönelik incelemelerin tamamını yapmak mümkün olmasa da etyolojileri akılda tutarak yapılan detaylı bir hikaye ve fizik muayene tanısız açıdan oldukça yol gösterici olabilir. Tüm etyolojiler arasında en sık görülenler hiperparatiroidi ve malignitelerdir. Bu ikisi hiperkalsemiye neden olan tabloların %90'ını oluşturmaktadır. Ayaktan başvuran hastalarda en sık neden hiperparatiroidi iken yatan hastalarda malignite ilişkili hiperkalsemi daha sık görülür.

Hiperparatiroidide hiperkalsemi genellikle 12 mg/dL'nin altındadır ve çoğunlukla asemptomatiktir. Kronik ve yavaş seyirli olduğundan geçmiş ay veya yıllara uzanan bir hiperkalsemi geçmişi bulunur. Çoğunlukla primer olarak paratiroid bezlerden birinde gelişen adenoma (%80) bağlı olsa da birden fazla bezin adenomuna veya hiperplazisine, nadiren de paratiroid karsinomuna bağlı gelişir. Kronik böbrek yetmezliği zemininde nadiren gelişen tersiyer hiperparatiroidide de hiperkalsemi izlenir.

Malignite ilişkili hiperkalsemi sıklıkla tümörün kemikte yarattığı artmış osteolitik aktiviteden (kemik metastazı olan solid malignitelerde veya multiple miyelomda olduğu gibi) veya tümörün paraneoplastik olarak ürettiği hormonun (en sık PTH-related peptid) kalsiyum arttırıcı etkisinden kaynaklanır. Hiperkalsemiye neden olan maligniteler arasında en sık akciğer kanseri (skuamoz hücreli), meme kanseri, multipl miyelom ve renal hücreli kanser bulunur. Hiperkalsemi varlığı malignite için büyük tümör varlığı veya kemik metastazı ile ilişkili olması nedeniyle kötü prognoz göstergesidir. Malignansi zemininde hiperkalsemi genellikle akut geliştiğinden hastalarda nörolojik bulgularla seyreden akut bir kötüleşme ve tespit edilmesi çok zor olmayan bariz bir kanser varlığı söz konusudur.

Vitamin D ilişkili hiperkalsemilerde en sık fazla vitamin D takviyesi alınması nedeniyle gelişen "Vitamin D intoksikasyonu" karşımıza çıkar. Sarkoidoz ve tüberküloz başta olmak üzere granülomatöz hastalıklarda da ekstrarenal 1 α -hidroksilasyon arttığı ve 25(OH)D'nin 1,25(OH)D3'e dönüşümü hızlandığı için hiperkalsemi gelişebilir.

Hiperkalsemiye neden olan **ilaçların** başında renal kalsiyum geri emilimini arttıran "tiazid diüretikler" gelir. Tiazidler aynı zamanda başka bir nedene bağlı hiperkalsemik yatkınlığın ortaya çıkışını da kolaylaştırabilir. Kalsiyum karbonat içeren

antiasidlerin çok fazla miktarlarda kullanımıyla giden "milk-alkali sendromu"nda da hiperkalsemiyle birlikte alkaloz ve renal yetmezlik görülebilir. "Vitamin A intoksikasyonu" da muhtemelen artmış kemik rezorpsiyonu yoluyla hiperkalsemiye neden olabilmektedir. "Lityum kullanımı" PTH'nın baskılanması için gereken serum kalsiyum eşiğini yukarı çekerek hiperkalsemiyi kolaylaştırabilir.

Hiperparatiroidi dışındaki **diğer endokrinolojik nedenler** arasında hipertiroidi, feokromasitoma ve adrenal yetmezlik sayılabilir. Bu durumlar farklı mekanizmalarla ve nadiren hiperkalsemiye neden olabilirler.

Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi nadir görülen bir **genetik bozukluk** olup kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR)'de kalıtsal defekte bağlı olarak gelişen ve hayat boyu devam eden idrar kalsiyum atılımında azalma, serum kalsiyumunda hafif ve asemptomatik artışla giden bir tablodur. Primer hiperparatiroididekine benzer şekilde hafif yüksek kalsiyum ve PTH değerleri bu iki durumun birbiriyle sık karışmasına neden olur.

Diğer nedenler arasında uzun süreli immobilizasyon, rabdomiyoliz gibi farklı şekillerde hiperkalsemiye neden olan durumlar yer alır.

Başvuru Şikayetleri

Hiperkalsemik hastalarda kalsiyum yüksekliğinin gelişme hızı ve düzeyi kliniğin ortaya çıkış şeklini belirler. Serum kalsiyum değeri 12 mg/dL'nin altında olan hastalar genelde asemptomatiktir ve hiperkalsemi rutin tetkikler esnasında tespit edilir. Kronik ve hafif hiperkalsemi sıklıkla lokalize olmayan karın ağrısı, kabızlık, yorgunluk, yaygın vücut ağrıları, baş ağrısı, iştahsızlık, çok su içme, çok idrara çıkma, bulantı ve kusma gibi özgün olmayan semptomlarla seyreder. Bu prezantasyon, ayırıcı tanıda hiperkalsemi akla getirilmedikçe tanı gecikmesine neden olabilir. Hafif hiperkalsemidde ortaya çıkan bu şikayetlerin şiddeti, kalsiyum yüksekliğinin düzeyi ile paralel olarak artar. Ciddi hiperkalsemi varlığında başvuru şikayeti olarak mental fonksiyon bozukluğu, halüsinasyonlar, nöbet, uykuya meyil ve koma gibi nörolojik yakınmalar ön plana geçer.

Klinik Bulgular /Fizik Muayene Bulguları

Hiperkalseminin klinik ve fizik muayene bulguları temel olarak renal, kas-iskelet, gastrointestinal, nörolojik ve kardiyak sistemleri ilgilendirir (Tablo 2).

Renal sistemde kronik hiperkalsemiye bağlı olarak nefrolitiazis ve nefrokalsinozis görülebilir. Hiperkalsemi aynı zamanda distal tübülün konsantrasyon yeteneğini bozarak poliüri ve polidipsiye neden olur. Hem bulantı ve oral alım azlığına hem de hiperkalsemi nedeniyle gelişen bu nefrojenik diabetes insipidus'a bağlı olarak dehidratasyon gelişir. Orta/ciddi derecede hiperkalsemi dehidratasyona ek

olarak renal vazokonstriksiyon, tübüler atrofi, interstisyel fibrosis ve kalsifikasyon gibi farklı mekanizmalarla renal fonksiyonlarda geçici veya kalıcı kayba neden olur.

Tablo 1. Hiperkalsemiye Neden Olan Durumlar

Hiperparatiroidi

- Primer hiperparatiroidi
 - Adenom/Hiperplazi/Karsinom
 - Sporadik/Ailevi (MEN1, MEN2, HPT-JT, FIHP)
- Tersiyer hiperparatiroidi (renal yetmezliğe bağlı hiperplazi veya adenom)

Malign Hastalıklar

- Parathormon ilişkili peptid (PTHrP) üretimine bağlı (~%80): Akciğer kanseri, özofagus kanseri, renal hücreli kanser, over kanseri, mesane kanseri
- Litik kemik metastazı (~%20): Multipl miyelom, meme kanseri
- Tümör ilişkili 1,25(OH)D3 üretim fazlalığına bağlı (<%1): Lenfoma
- PTH üretimine bağlı (<%1)

Vitamin D İlişkili Durumlar

- Vitamin D intoksikasyonu: 25(OH)D veya 1,25(OH)D3 preparatları ile
- Granülomatöz Hastalıklar: Sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmozis, koksidiyomikoz, berilyozis

Farmakolojik Ajanlar

- Vitamin A intoksikasyonu
- Tiazid diüretikler
- Milk-alkali sendromu (aşırı miktarda kalsiyum karbonat alımı)
- Total parenteral nutrisyon
- Lityum
- Östrojen/Antiöstrojenler
- Aminofilin
- Alüminyum intoksikasyonu (kronik böbrek yetmezliğinde)

Diğer Endokrinolojik Hastalıklar

- Tirotoksikoz
- Feokromasitoma
- Adrenal yetmezlik
- Vazoaktif intestinal polipeptid hormon üreten tümör (VIPoma)

Genetik Bozukluklar

Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

Diğer Nedenler

Dehidratasyon
Uzun süreli immobilizasyon
Rabdomiyoliz
İyatrojenik nedenler
Laboratuvar hatası

MEN=Multipl endokrin neoplazi; HPT-JT = Hiperparatiroidi- çene tümör sendromu; FIHP = Ailevi izole hiperparatiroidi; PTHrP=PTH ilişkili peptid

Kas-iskelet sisteminde kronik yakınmalar yaygın kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü (özellikle proksimal miyopati şeklinde) şeklindedir; osteopeni ve kırıklar izlenebilir. Hiperparatiroidiye bağlı kronik hiperkalsemik hastalarda, eskiden olduğu kadar sık görülmesine de "osteitis fibroza sistika" adı verilen ve subperiosteal kemik rezorpsiyonu ve kemik kistleriyle giden kemik tulumu tablosu görülebilir.

Gastrointestinal bulgular genellikle bulantı, kusma, iştah bozukluğu, kabızlık, karın ağrısı şeklindedir. Nadir olmakla birlikte hiperkalsemiye bağlı olarak peptik ülser veya pankreatit ortaya çıkabilir.

Nörolojik bulgular yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, letarji, uyku artışı, depresyon, konfüzyon, nöbet ve koma şeklinde olabilir.

Kardiyak tutulum kardiyak ileti bozuklukları şeklinde ortaya çıkar. Hiperkalsemiye bağlı gelişen en sık ileti bozukluğu bradidisaritmidir. Ciddi hiperkalsemi durumunda sinüs aresti, atriyoventriküler blok, atriyal fibrilasyon ve ventiküler taşikardi/fibrilasyon gelişebilir.

Tablo 2. Hiperkalseminin Klinik Bulguları

Belirti/Bulgular	Hafif Hiperkalsemi (10.5-11.9 mg/dL)	Orta Hiperkalsemi (12.0-13.9 mg/dL)	Ciddi Hiperkalsemi (>14.0 mg/dL)
Nöropsikiyatrik	Anksiyete, depresyon	Kognitif disfonksiyon	Letarji, konfüzyon, stupor, nöbet, koma
Gastrointestinal	İştahsızlık, bulantı, kabızlık	İştahsızlık, bulantı, kabızlık	Pankreatit
Renal	Poliüri	Dehidratasyon	Dehidratasyon, renal yetmezlik
Kardiyak	Kısalmış QT mesafesi	Kısalmış QT mesafesi	Aritmi, ventriküler taşikardi
Muskuloskeletal	Yakınma yok	Kuvvetsizlik	Kuvvetsizlik

Hiperkalsemiye bağlı ölüm genellikle kardiyak aritmiler, koma, dehidratasyon veya elektrolit değişikliklerine bağlı olarak gelişir.

Laboratuvar Bulguları

Kalsiyum yüksek bulunduğunda ilk yapılması gereken serum albümin düzeyine göre düzeltme yaparak hiperkalseminin gerçek seviyesini değerlendirmek olmalıdır. Klinik pratikte en yaygın olarak kullanılan formül, serum albüminindeki her 1 g/dL düşüş için serum kalsiyumunun 0,8 mg/dL düşüğünü varsayar.

"Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL) = Serum Kalsiyumu (mg/dL) + 0.8 [4 - Serum Albümini (g/dL)]"

Hiperkalsemi değerlendirmesinde serbest formdaki kalsiyum olan "iyonize kalsiyum"un da ölçülmesi önerilir. İyonize kalsiyum total kalsiyum gibi albümin düzeyi değişikliklerinden etkilenmez fakat pH'dan etkileneceği göz önünde bulundurulmalıdır. pH düştükçe kalsiyumun albüminden ayrılması ile iyonize kalsiyum düzeyi artar. Asidozu olan bir hastada iyonize kalsiyum düzeyi yükselirken, alkalozda olan hastada iyonize kalsiyum düzeyi düşer.

Hiperkalsemi ortaya konulduktan sonra renal fonksiyonların (BUN, kreatinin), diğer elektrolitlerin (sodyum, potasyum, fosfor, magnezyum) ve EKG'nin acil olarak değerlendirilmesi gerekir. EKG'de QT mesafesinde kısalma oldukça klasik bir bulgudur ve kısalmanın miktarı serum kalsiyum düzeyleriyle orantılıdır. Fakat bazı hastalarda QT mesafesinde kısalmanın görülmebileceği hatırlanmalıdır. Sık görülen bir durum olmasa da hiperkalseminin MI dışında ST elevasyonu yapan nedenlerden biri olduğu akılda bulundurulmalıdır. Bazı hastalarda normokalemik olmalarına rağmen prekordial derivasyonlarda U dalgaları veya normotermik olmalarına rağmen Osborn dalgaları görülebilir. Ciddi hiperkalsemilerde sinüs bradikardisi, yüksek seviyeli atriyoventriküler blok ve ventriküler fibrilasyon gelişebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Hiperkalsemide izlenen EKG değişiklikleri

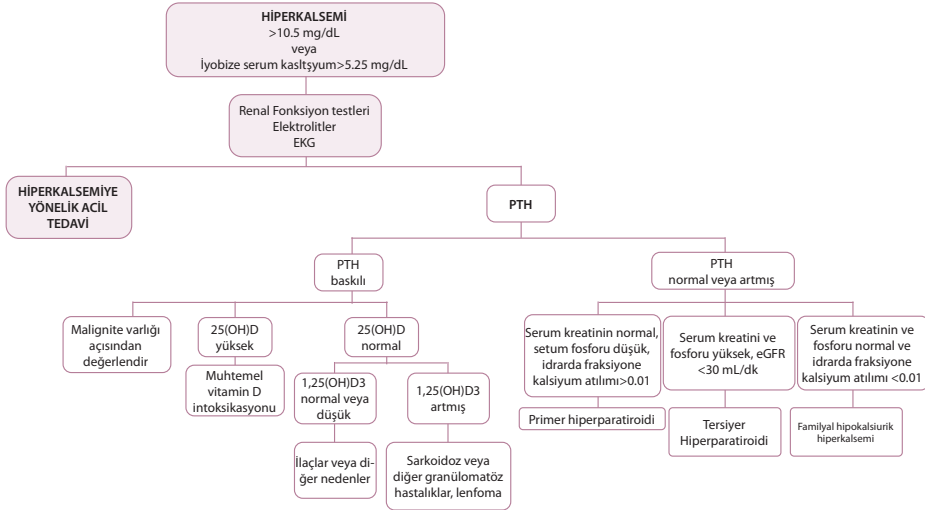
- QT mesafesinde kısalma,
- PR ve QRS mesafelerinde uzama,
- Düzleşmiş veya ters dönmüş T dalgası ve QRS kompleksini takip eden J dalgası,
- Göğüs ön duvarında daha belirgin olmak üzere akut miyokard enfarktüsündekine benzer tarzda ST elevasyonu

Radyolojik Değerlendirme

Hiperkalsemide radyolojik değerlendirme etyolojiye yönelik olduğundan çoğunlukla acil müdahale tamamlandıktan sonra ilgili branşlar tarafından elektif şartlarda gerçekleştirilir (hiperparatiroidide boyun ultrasonografisi, paratiroid sintigrafisi (Tc-99m sestamibi), boyun tomografisi vb. veya malignitelere tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, kemik sintigrafisi gibi). Acil koşullarda gerçekleştirilebilecek yakınmaya yönelik radyolojik görüntülemede ise altta yatan etyolojik nedenin dolaylı tespiti söz konusu olabilir (örneğin solunum sıkıntısı/hipoksi gibi nedenlerle çekilen akciğer röntgeni veya toraks tomografisi esnasında tümör tespiti, renal fonksiyon bozukluğu veya karın ağrısı değerlendirilirken çekilen ultrasonografide kitle, karaciğer metastazı, intraabdominal patolojik lenf nodu, nefrolitiasis/nefrokalsinosis tespiti veya sırt ağrısıyla çekilen direkt grafide kemik metastazı zemininde izlenen patolojik vertebral kırık gibi).

Ayırıcı Tanı

Hiperkalseminin ayırıcı tanısını tamamlamak acil servis koşullarında çoğu zaman mümkün değilse de bazı temel testlere ulaşım söz konusuysa hastanın doğru triajını sağlamak kolaylaşabilir. Parathormon düzeylerini ölçülmesi hiperkalseminin en sık iki nedeni olan hiperparatiroidi ve malignite ilişkili hiperkalseminin birbirinden ayrılmasını sağlar. Hiperkalsemik bir hastada PTH'nın baskılı (<20 pg/mL) tespit edilmesi durumunda ilk olarak malignite ilişkili hiperkalsemi düşünmek gerekir. Malignitenin olmadığı durumlarda 25(OH)D düzeylerine bakılması vitamin D intoksikasyonun ayırt edilmesini sağlar. 25(OH)D düzeylerinin normal fakat 1,25(OH)D3'ün artmış bulunması granüloamatöz hastalıklar açısından şüphe uyandırır. Hiperkalsemik hastada PTH düzeyinin baskılanmamış olması (PTH >20 pg/mL) problemin fazla parathormon salgılanması ile ilişkili bir durumdan kaynaklandığına işaret eder. Bu hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesi primer ve tersiyer hiperparatiroidi açısından yönlendiricidir. Primer hiperparatiroidiye oldukça benzeyen familyal hipokalsiürik hiperkalsemi idrarda fraksiyonel kalsiyum atılımının düşük olması ile ayırt edilebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Hiperkalsemi ayırıcı tanısı (5 numaralı referanstan modifiye edilmiştir)

Tedavi

Hiperkalsemide tedavi tablonun ciddiyetine ve altta atan etyolojiye göre farklılık göstermektedir. Hafif hiperkalsemide hasta dehidratasyondan ve kalsiyumdan zengin gıdalardan uzak durmak kaydıyla ayaktan ileri değerlendirme için

yönlendirilebilir. Orta ve ciddi hiperkalsemide (>12 mg/dL) semptom varlığından bağımsız olarak hospitalizasyon gereklidir. Hiperkalsemiye bağlı bilinç değişikliği veya aritmisi olan hastaların yoğun bakım koşullarında takibi gerekir.

Hiperkalseminin akut yönetiminde “hidrasyonu ve diürezisi arttıracak genel önlemler” ve “serum kalsiyum düzeylerini düşürmeye yarayan ilaçlar” yer alır.

1. **IV hidrasyon:** Hiperkalsemiye acil müdahalenin ilk ve en önemli ayağı intravenöz hidrasyondur. Hiperkalsemik hastalar hem bulantı/kusmaya hem de kalsiyumun direkt olarak idrarı konsantre etme becerisini bozmasına bağlı olarak dehidratedirler. Hastaların sıvı açıklarını kapatmak için 24-48 saat gibi bir süre içerisinde 5-10 litreye varan sıvı replasmanları gerekebilir. Sıvı replasmanı ile serum kalsiyum düzeyi 1-3 mg/dL kadar düşürülebilir. Hidrasyonun etkisi genellikle 24-48 saat içerisinde ortaya çıkar. Sıvı olarak izotonik salin tercih edilir. Salin hem glomerüler filtrasyonu arttırarak hem de proksimal tübülde sodyum ve kalsiyum geri emilimini inhibe ederek idrar kalsiyum atılımını arttırır. Böylelikle kaybedilen sıvı yerine konulurken aynı zamanda kalsiyumun renal atılımı da arttırılmış olur. Ciddi dehidratasyondaki hastalarda hemodinami bozursa, kan basıncı ve perfüzyon toparlayana kadar salin damar yolundan “serbestçe” gönderilir. Orta/ciddi derecede dehidratasyon varlığında 200-300 cc/st hızında sıvı hastanın hipovolemi düzeyi ve sıvıyı tolere edebilme kapasitesi göz önünde bulundurularak verilir. Bu esnada sıvı yüklenmesi açısından riskli hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, üçüncü boşluğa sıvı kaçıışı yaşayabilecek albümin düzeyi düşük malign hastalar...) dikkatli olunmalıdır. Bu ilk sıvı bolusunu takiben hastanın yaşı, renal fonksiyonları, kardiyak statüsü göz önünde bulundurularak yeterli idrar çıkışı sağlayacak şekilde (1 mL/kg/saat) salin infüzyonu 150-200 mL/saat hızına düşebilir. Daha yüksek miktarda salin infüzyonu ile devam etmek her ne kadar kalsiyum atılımını daha fazla arttırabilse de volüm yüklenmesine, pulmoner ödeme ve miyokardial iskemiye neden olabilir. Salin diürezin hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit imbalanslarına neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

2. **Kalsitonin:** Hızlı etki başlangıcı nedeniyle akut müdahalede kullanılabilen ajanlardandır. Serum kalsiyumu 14 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda önerilir. IV sıvı replasmanı ile kullanıldığında saatler içinde serum kalsiyumunu 1-2 mg/dL düşürebilir. Hiperkalsemi tedavisinde kalsitonin, intramusküler veya subkutan olarak uygulanır; nazal kalsitonin hiperkalsemi yönetiminde etkili değildir. Başlangıçta 4 ünite/kg dozunda uygulanır. Serum kalsiyumu 4-6 saat içerisinde tekrar ölçülür. Eğer kalsiyumda düşüş izlenirse 12 saatte bir tekrarlanacak şekilde kalsitonine 24-48 saat süreyle tedaviye devam edilir. Eğer cevap beklenenden az ise doz 8 ünite/kg her 6-12 saatte bir şekilde arttırılabilir. Kalsitonin özellikle bir sonraki basmada kullanılan bisfosfonat tedavilerinin etkileri

ortaya çıkana kadar zaman kazanılmasını sağlayabilir. Birçok hastada kalsitoninin etkisi 48 saat içerisinde ortadan kalmaya başlayacağı için bu noktada bisfosfonatın erken devreye sokulması önemlidir. Anafeksiye kadar gidebilen ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Hafif yan etkiler arasında bulantı, kusma, el ve yüzde kızarma izlenebilir.

3. **IV bisfosfonatlar:** Akut rehidretasyonu takiben hiperkalseminin daha uzun soluklu kontrolü için uygulanan ana tedavi grubudur. Bisfosfonatlar kemikte osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemikten kalsiyum çıkışını azaltırlar. Alendronat, risedronat gibi oral bisfosfonatlar hiperkalseminin akut tedavisinde kullanılmazlar. IV kullanıma uygun bisfosfonatlar arasında güçlü etkileri nedeniyle zoledronik asid ve pamidronat ön plana çıkmaktadır. Çalışmalarda zoledronik asidin hiperkalsemi kontrolünde pamidronattan daha üstün olduğu gösterildiğinden klinik pratikte önerilen ve en çok kullanılan bu ajandır. Zoledronik asid 4 veya 5 mg'lık formülü 15 dakikadan kısa olmayacak şekilde IV infüzyon olarak verilir. Alternatif olarak pamidronat 60-90 mg olarak 2 saatte IV infüzyon olarak verilebilir. İnfüzyon öncesinde mutlaka serum kreatinin değerleri görülmelidir ve renal toksisiteden kaçınabilmek adına hastanın yeterli hidrasyonu almakta olduğundan emin olunmalıdır. İnfüzyon sonrası renal fonksiyonların takibi gerekir. Renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin>4.5 mg/dL) bu ajanların kullanımı açısından bazı kısıtlılıklar oluşturur. Renal toksisite uygulanan doz ve uygulama süresi ile ilişkili olduğundan renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda daha düşük dozlarda ve daha uzun süreli infüzyon şeklinde uygulanması riski azaltır (örneğin 2-4 mg zoledronik asid 30-60 dk'da veya 30-45 mg pamidronat 4 saatte gibi) Serum kreatininin 4.5 mg/dL'nin altında olan hastalarda doz azaltımı gerekmez. Etkilerinin başlaması için en az 48-96 saat gerekir. Maksimal etki 1 hafta içerisinde ortaya çıkar. Kullanılan ajana bağlı olarak kalsiyumu kontrol edici etkisi 10-35 gün (bazı hastalarda daha fazla) sürer. İlaç ilişkili en sık görülen yan etkiler genellikle 24 ila 48 saat içinde düzelen akut faz reaksiyonu, ateş, yorgunluk, kemik ve eklem ağrıları, bulantı, kusma ve nefes darlığıdır. Vitamin D ilişkili hiperkalsemi dışında kalan durumlarda hastanın zeminde vitamin D eksikliğine sahip olması, bisfosfonatların etkilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte kalsiyum düzeylerinde hipokalsemiye varan hızlı düşüşlere neden olabilir. Bu açıdan bisfosfonat verilirken 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/dL'nin altında olan hastalarda kontrollü şekilde vitamin D replasmanı yapılması (400-800 IU/gün) önerilir.
4. **Denosumab:** Bisfosfonatlara cevap vermeyen veya böbrek fonksiyon testleri bisfosfonat kullanımı açısından uygun olmayan orta/ciddi hiperkalsemili vaka-

larda alternatif olarak kullanılabilir. Denosumab bisfosfonatlar gibi böbrekten atılan bir ajan olmadığı için böbrek yetmezliği varlığında kullanımı konusunda bir kısıtlılık yoktur. Sıklıkla 60 mg sc olarak uygulanır. Refrakter vakalarda 120 mg kullanımını öneren otörler de vardır. Kalsiyum düzeyleri üzerine etkisi genellikle 2-4 gün içerisinde ortaya çıkar. Özellikle böbrek yetmezliği olan vakalarda hipokalsemi gelişimi açısından dikkatli olunması gereklidir.

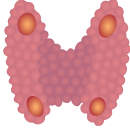
5. **Glukokortikoidler:** Aktive mononükleer hücrelerin aktif vitamin D üretimini baskılayarak, barsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak, kemik rezorpsiyonunu ve tümörölizi azaltarak etki gösterirler. Daha çok artmış 1,25 (OH)D3 etkisiyle ortaya çıkan hiperkalsemilerin (granulomatöz hastalıklar, vitamin D intoksikasyonu, hematolojik maligniteler gibi) tedavisinde etkilidir. Hidrokortizon günde 3 doza bölünmüş şeklinde 200-400 mg/gün veya prednizon 20-40 mg/gün şeklinde verilebilir. Serum kalsiyumu üzerine etkisi genelde 2 gün içerisinde başlar fakat esas etkinin ortaya çıkışı doza bağlı olarak 7-10 gün alabilir.
6. **Furosemid:** Böbrek distal tübülünden kalsiyum geri emilimini engellediği düşünülmekte olduğundan uzun yıllar boyunca hiperkalsemiye akut müdahalenin rutin bir parçası kabul edilmiştir. Fakat hem furosemidin faydasına yönelik yeterli kanıt olmaması (renal kalsiyum geri emilimini anlamlı miktarda önlediği gösterilememiştir) hem de yeterince volüm replasmanı yapılmamış hastalarda verildiğinde dehidratasyonu arttırarak hemodinami ve hiperkalsemiyi kötüleştirme potansiyeli taşıması nedeniyle furosemid artık hiperkalseminin rutin tedavisinde önerilmemektedir. Şu an için tedavideki yeri kalsiyum atılımını arttırmak amacıyla fazladan yerilen sıvın yaratacağı volüm yükünün önlenmesi (ör. furosemid 10-20 mg) veya pulmoner ödemin tedavisidir. Elektrolit imbalansı (hipokalemi, hiponatremi) gelişimi açısından yakın takip gerektirir.
7. **Hemodiyaliz:** Hayatı tehdit eden aritmi veya kalp bloğu yaratan hiperkalsemi durumlarında gereklidir. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan veya diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen hastalarda kullanımı faydalıdır. Düşük veya sıfır kalsiyumlu diyalizat kullanılması gerekir.

İzlem

Acut tedavinin tamamlanmasını takiben etyolojik ileri araştırma için hastaya gerekli yönlendirmenin yapılması, bu esnada hastanın kullanmakta olduğu hiperkalsemiyi arttırabilecek ilaçların (örneğin kalsiyum preparatları, lityum, tiazidler...) gözden geçirilip kesilmesi ve yeterli hidrasyon konusunda gerekli bilgilendirmenin yapılması önemlidir.

Kaynaklar

1. Turner, J.J.O., *Hypercalcaemia - presentation and management*. Clin Med (Lond), 2017. **17**(3): p. 270-273.
2. Carrick, A.I. and H.B. Costner, *Rapid Fire: Hypercalcemia*. Emerg Med Clin North Am, 2018. **36**(3): p. 549-555.
3. Carroll, M.F. and Schade, D.S., *A practical approach to hypercalcemia*. Am Fam Physician, 2003. **67**(9): p. 1959-66.
4. Lindner, G., et al., *Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome*. Am J Emerg Med, 2013. **31**(4): p. 657-60.
5. Thakker, R.V., *The Parathyroid Glands, Hypercalcemia, and Hypocalcemia*, in *Goldman-Cecil Medicine*, L.S. Goldman, A.I., Editor. 2020, Elsevier. p. 1611-1623.
6. Shane, E.B., J. R., *Treatment of hypercalcemia*. 2023: UpToDate.
7. Chakhtoura, M. and G. El-Hajj Fuleihan, *Treatment of Hypercalcemia of Malignancy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021. **50**(4): p. 781-792.
8. Pfennig CL, S.C., *Hypercalcemia*, in *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, W. RM, Editor. 2023, Elsevier. p. 1525-1542.



BÖLÜM 19

PRİMER HİPERPARATİROİDİYE BAĞLI HİPERKALSEMİ

Ceyda DİNÇER¹
Dilek GOGAS YAVUZ²

OLGU

Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 45 yaşında kadın hasta yaklaşık 6 aydır giderek artan halsizlik, kas ağrısı şikayetleri ile dahiliye polikliniğine başvuruyor. Hastanın sorgulamasında kilo kaybı yok, kabızlık mevcut, çarpıntı şikayeti ara ara oluyor. Poliüri, polidipsi tarifliyor. Halsizlik şiddeti son zamanda günlük işlerini yapamayacağı boyutta olmuştur. Şikayetlerine yönelik yapılan laboratuvar tetkiklerinde hastanın hemoglobin:12,5 g/dL, WBC: 8900 PLT:350000, TSH: 2.5 mIU/L, sT4: 1.04, glukoz: 98 mg/dL, sodyum:136 mmol/L, potasyum: 4.5 mmol/L, kalsiyum:13.5 mg/dL fosfor:2.5, kreatinin:0.8 mg/dL olarak saptanıyor. Hastanın hiperkalsemisi etiyolojisine yönelik bakılan parathormon değeri 150, 25-(OH)D: 20 olarak saptanıyor. 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi 400 saptanan hasta acil dahiliye servisine hidrasyon ve ileri tetkik amacıyla yatırılıyor. Hastaya 200-300 cc/saat SF infüzyonu başlanıyor, takibinde yeterli hidrasyonu sağlanan ve kalsiyum düzeyleri 12-12.5 mg/dL civarında seyreden hastaya zoledronik asit 5 mg intravenöz olarak uygulanıyor. Hiperparatiroidinin etiyolojisine yönelik yapılan görüntülemelerde boyun ultrasonografisinde sol lob inferoposteriorda 7x5 mm paratiroid adenom saptanıyor. Paratiroid sintigrafisinde de lezyon varlığı saptanan hasta operasyon paratiroidektomi için genel cerrahiye yönlendiriliyor.

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, dincer.cejda@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3680-3051

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD., dilekyavuz2004@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0075-6313

Tanı Kriterleri

- » Hiperkalsemi (Serum Kalsiyum düzeyi >10.5 mg/dL)
- » Serum Parathormon yüksek veya hiperkalsemi ile uyumsuz bir şekilde olması.

Tanım

Primer hiperparatiroidi (PHPT) bir ya da birden fazla paratiroid bezinden fazla parathormon üretiminin yol açtığı hiperkalsemi ve multipl organ tutulumu ile karakterize bir endokrin bozukluktur (1).

Genel Bilgiler

Primer hiperparatiroidi serum kalsiyum ölçümünün rutin olarak kullanılması nedeni ile batı ülkelerinde en sık asemptomatik hiperkalsemi ile tanı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde primer hiperparatiroidinin %80'i bu şekilde tanı almaktadır

İki ölçümle doğrulanmış kalsiyum yüksekliğine eşlik eden parathormon yüksekliği tanıyı düşündürür (1). Asemptomatik primer hiperparatiroidi biyokimyasal taramada kalsiyum düzeyinin yüksek saptanmasıdır. Parathormon düzeyinin normal ya da normalin hafif üzerinde olduğu hiperkalsemik hastalarda primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısı olarak ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi de düşünülmelidir.

Primer hiperparatiroidi nedenleri paratiroid adenomları ,multiglandüler hiperplazi,kanserdir.

Semptomatik hiperparatiroidi nefrolitiazis, nefrokalsinozis, kronik böbrek yetmezliği gibi renal ve osteitis fibroza sistika gibi iskelet komplikasyonları ile karşımıza çıkmaktadır.

Normokalsemik hiperparatiroidi primer hiperparatiroidinin bir varyantıdır. Serum kalsiyum düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ve sekonder hiperparatiroidi nedenlerinin dışlandığı durumlarda normokalsemik hiperparatiroididen bahsedilir. 3-6 ay boyunca çoklu ölçümlerde yükseklik saptanması ile tanı konulur (1).

Sporadik primer hiperparatiroidi %85 tek bir paratiroid adenomundan kaynaklanmaktadır (2). Çoklu bez hastalığı çoğunlukla herediter kaynaklıdır (3). Paratiroid kanseri parathormon ilişkili hiperkalseminin nadir bir nedenidir (2).

Başvuru Şikayetleri

Genellikle bir çok kişide hiperkalsemik durum en fazla normalin 1 mg/dL üstünde olacak şekilde yıllarca stabil kalır. Fakat özellikle immobilizasyon, volüm depleasyonu, araya giren hastalık gibi predispozan faktörlerle birlikte hızla yükselen kalsiyum düzeyleriyle başvurabilirler. Primer hiperparatiroidinin hiperkalsemiye bağlı bulguları kemik,böbrek taşı,hipofosfatemi,kalsitriol üretimi, proksimal renal tubular asidoz ,hipomagnezemi, hiperürisemi ve anemi ile kendisini gösterir.

Hastalıkla ilgili bulgular hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye bağlıdır. Kemikte erken evrelerde tutulum hafif olabilir fakat ilerleyen evrelerde çok sayıda brown tumor olarak adlandırılan kemik kistleri görülebilir. Patolojik kırıklar, kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiosteal rezorbsiyon gözlenebilir (4).

Acil servise hastalar nefrolitiazis, aritmi, gastrointestinal ve nörolojik problemler ile başvurabilirler. Tablo 1 de hiperkalsemi ile ilişkili klinik bulgular özetlenmiştir. Semptom ve bulgular hiperkalseminin şiddeti ve ortaya çıkma hızı ile ilişkilidir. Kronik vakalarda renal ve Dış semptomşar ön planadır. Şiddetli hiperkalsemi kardiyak ve nörolojik bulgular ile presente olabilir.

Tablo 1. Primer hiperparatiroidi semptom ve bulguları

Kas-iskelet sistemi	Kardiyovasküler
Halsizlik	Hipertansiyon
Simetrik proksimal güçsüzlük	Sol ventrikül hipertrofisi
Yorgunluk	Aritmi
Kemik ağrıları	Gastrointestinal
Karakteristik EMG bulguları	Bulantı -kusma
Jeneralize hiperrefleksi	Karın ağrısı
Dil fasikülasyonları	Kabızlık
Norpsikiyatrik bulgular	Peptik ülser
Güçsüzlük	Pankreatit
Yorgunluk	Göz
Apati	Konjunktival kalsifikasyon
Konsantrasyon zorluğu	Renal
Demans	Poliüri
Depresyon	Polidipsi
Psikoz	Nefrolitiazis
Koma	Akut böbrek yetmezliği

Ailesel vakalar, MEN-1, MEN-2A ve hiperparatiroidi çene-tümör sendromu için de tanımlanmakta ve çoğu asemptomatiktir (1).

Laboratuvar Bulguları

Hiperkalsemi (albumine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi)

Parathormon yüksek ya da normalin üst sınırında

Fosfor düşük ya da normalin alt sınırında

Hafif hiperkloremik asidoz

Yüksek kemik alkalen fosfataz düzeyi

Üriner kalsiyum atılımı (tanı kriterleri arasında olmasa da ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ve asemptomatik vakalarda cerrahi tedavi kararında değerlendirilmesi önemlidir)

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diğer hiperkalsemi sebepleri bulunmaktadır. Parathormon ilişkisiz hiperkalsemi nedenleri ile ayırımı serum parathormon düzeyine bakarak yapılmaktadır.

Normokalsemik hiperparatiroidi ile sekonder hiperparatiroidi ayırımı için serum 25-hidroksivitamin D düzeyi bakılmalıdır. Aynı zamanda ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ile vitamin d eksikliğinin eşlik ettiği hafif primer hiperparatiroidi hastalarının ayırıcı tanısında da 25-(OH)D düzeyi önemlidir.

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi; kalsiyuma duyarlı gen mutasyonu nedeniyle hem böbrek hem paratiroid bezde kalsiyum reseptör algılamasının bozulduğu bir durumdur. Ca/kreatinin klirensi 0.01 in altındadır (1,5)

$Ca/kr \text{ klirens} = (24 \text{ saat idrar caxserum } kr) / (24 \text{ saat idrar } kr \times \text{ serum ca})$.

İlaç kullanımı ile ilişkili hiperkalsemiden ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tiazid diüretik kullanan hastalarda ilaç kesilmesini takiben 3 ay sonra serum kalsiyum, fosfor, parathormon düzeyleri ile hasta tekrar değerlendirilmelidir. Lityum kullanımı hem kalsiyum sensing reseptörlerde edinsel duyarsızlaşmaya hem de üriner kalsiyum atılımında azalmaya sebep olarak hiperkalsemiye sebep olabilir (5,6).

PHPT ek değerlendirmeler

Hastalığa bağlı organ hasari ve tedavi kararını belirlemek amacıyla

Kemik mineral densitometrisi,

direkt grafiler (vertebra, bilateral el grafisi)

Üriner ultrasonografi,

kreatinin düzeyi

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı
Kemik döngü belirteçleri
Lokalizasyon amaçlı görüntülemeler
Paratiroid adenomu

Tedavi

Hidrasyon, forse diürez ve antiosteoklastik ilaç uygulanması ile hiperkalseminin kontrol altına alınması ve etiyolojiye göre (adenom, karsinom, hiperplazi) cerrahi tedavidir. (ayrıntılı bilgi için bakınız sayfa 189-190)

Hidrasyon : Hasta şiddetli hiperkalsemi ile başvurduysa ek risk faktörleri de gözeticiler hidrasyon hızı ayarlanmalıdır. Ödem riski olmayan hastada 200-300 cc/saat izotonik infüzyonu ile hidrate edilmelidir. İdrar çıkışı 150-200 cc/saat hedeflenmelidir. Hastanın kalp yetmezliği ya da renal yetmezliği yoksa loop diüretik tedavi gereği yoktur (7). Kemik rezorbsiyonunu önlemeye yönelik tedaviler verilmesi kontrendikasyon yoksa verilmelidir.

Ciddi hiperkalsemide;

- » Kalsitonin: 4 U/kg olarak uygulanır yanıt var ise tekrarlanabilir. 24-48 saat boyunca 12 saatte bir tekrarlanabilir. 48 saatten sonra etkisine karşı taşıflaksi gelişebilir.
- » Antiresorptif ajanlar
 - » İntravenöz bisfosfonatlar: orta -ciddi hiperkalsemi (kalsiyum>14 mg/dL) ya da kemik bulgularının ön planda olduğu hastalarda iv bisfosfonatlar öncelikle tercih edilebilir
 - » Denosumab; iv bisfosfonatın kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği hastalarda

Akut hiperkalsemi kontrol altına alındıktan sonra semptomatik hastalarda cerrahi tedavi planlanmalıdır.

Cinekalset: Cerrahi için aday olamayan ve cerrahi yapılamayan hastalarda hastalarda osteoporoz ön planda değilse hiperparatiroidinin medikal tedavisinde sinekalset kullanılabilir. Günde 2x30 mg cinekalset başlanabilir. Metanalizlerde cinelakset tedavisinin serum kalsiyum düzeylerini ortalama 1.6 mg/dL düşürdüğü rapor edilmektedir. Vakaların %30 kadarında bulantı ,artralji,diyare, miylaji,paraestezi görülebilir. Cinacelcet paratiroidektominin eşdeği değildir. Çünkü etkisi devamlı değildir kemik mineral dansitometrisine ye etki etmez, PTH düzeylerini normalleştirmez.

Acile başvuran vakalarda şiddetli hiperkalsemi veya semptom mevcut olduğundan paratiroid cerrahisi çoğu vaka için gereklidir. Asemptomatik primer hiperparatiroidi vakalarında operasyon endikasyonları:

Serum kalsiyum laboratuvar referans aralığının >1 mg/dL üzerinde olduğu durumda aşağıdakilerden en az bir kriterin olması.

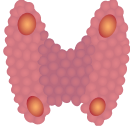
1. KMD de osteoporoz
2. Vertebral kırık (direct grafi,CT veya MRI da)
3. eGFR <60 mL/min/1.73 m²
4. 24-saatlik idrarda kalsiyum kadınlarda >250 mg/gün erkekelerde >300 mg/gün
5. nefrokalsinozis, nefrolitiazis
6. 50 yaşından genç olması.

İzlem

Primer hiperparatiroidide adenom tesbit edildiye kalıcı tedavi adenomum eksize edilmesidir. Başarılı operasyon sonrası erken dönemde 24-36 saatte kalsiyum düzeyi düşer. Post operatif yakın takibi ve aç kemik sendromu gelişimi açısından 4-6 saatlik kalsiyum takibi gerekli olabilir .

Kaynaklar

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 2022; 37:2293.
2. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; **103**: 3993-4004
3. Mihai R, Sitges-Serra A. Multigland primary hyperparathyroidism—frequently considered, seldom encountered. *Langenbecks Arch Surg*. 2016; **400**(8): 863-866.
4. Francisco Bandeira, Luiz Griz, Narriane Chaves, Nara Crispim Carvalho, Livia Maria Borges, Marise Lazaretti-Castro, Victoria Borba, Luiz Cláudio de Castro, João Lindolfo Borges, John Bilezikian Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism—a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism *Arq Bras Endocrinol Metabol* . 2013 Aug;57(6):406-24.
5. John P. Bilezikian, Aliya A. Khan, Shonni J. Silverberg, Ghada El-Hajj Fuleihan, Claudio Mar-cocci, Salvatore Minisola, Nancy Perrier, Antonio Sitges-Serra, Rajesh V. Thakker, Gordon Guyatt, Michael Mannstadt, John T. Potts, Bart L. Clarke, Maria Luisa Brandi, On behalf of the 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.
6. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH, Shonni J Silverberg, MD uptodate https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-diagnosis-differential-diagnosis-and-evaluation?search=primary%20hyperparathyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~124&usage_type=default&display_rank=1 retrieved at 18 october 2023
7. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008; 149:259.



BÖLÜM 20

VİTAMİN D İNTOKSİKASYONU

Ceyda DİNÇER¹
Dilek GOGAS YAVUZ²

OLGU

65 yaşında bilinen tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz tanıları ile takipli erkek hasta rutin takip amacı ile endokrinoloji poliklinik başvurusunda giderek artan halsizlik ve kas ağrısı şikayetini dile getiriyor. Zaman zaman bulantı, kabızlık ve gece idrara kalkma yakınmları da mevcut. Hastanın yapılan laboratuvar analizinde serum kalsiyum düzeyi 12,5 mg/dL, kreatinin 2,3 mg/dL, serum parathormon düzeyi 13,5 pg/dL, fosfor düzeyi 4,5 mg/dL, 25-hidroksivitamin D (25-(OH)D) düzeyi 165 ng/mL olarak saptanıyor. Bunun üzerine hastanın sorgulamasında 1 ay önce başlanmış olan haftada iki gün 20000 IU D vitamini yüklemeye tedavisini yanlış anlayıp haftanın hergünü 20000 IU D vitamini olarak kullandığı ve aynı zamanda başka bir hekim tarafından reçete edilmiş olan kalsiyum efervesan tablete son iki haftadır devam etmekte olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde, apatik ve mukozalarının kuru olduğu gözlemlendi. VKI 32 kg/m², KB 140/94 mmHg, Nb: 98/dk, solunum ve kadiyak muayenesinde özellik yoktu abdominal hassasiyeti mevcuttu . Hastada vitamin D toksisitesine bağlı hiperkalsemi ve akut böbrek yetmezliği düşünülerek servise yatırıldı. Serum fizyolojik ile hidrasyon tedavisi saate 150 cc olarak başlandı. (i.v) İdrar çıkışına göre hidrasyonu ayarlandı. 40 mg metil prednisolon intravenöz başlandı. 48 saat sonra kalsiyum düzeyi 10,5 mg/dL e kadar geriledi, kreatinin düzeyi 1,2 mg/dL olarak görüldü. Steoid tedvisi 1 haftaya tamamlandı bu süre içinde i.v hidrasyona

¹ Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, dincer.ceyda@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3680-3051

² Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD., dilekyavuz2004@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-0075-6313

devam edildi. Hidrasyon kesildikten sonra kalsiyum düzeyleri 10.5-11 mg/dL arasında seyreden hasta oral hidrasyon önerilerek 1 ay sonra kontrole çağıldı. 1. ay sonraki poliklinik takibinde 25 (OH) D vitamini düzeyi 62 ng/mL bulundu.

Tanı Kriterleri

- » Hiperkalsemi (serum kalsiyum >10.5 mg/dL)
- » Serum 25(OH)D düzeyinin >150 ng/mL
- » 25(OH)D >100 ng/mL değerlerinde toksisite riski olarak tanımlanmaktadır.

Tanım

D vitamini toksikasyonu D vitamininin (kolekalsiferol,kalsitriol) günlük önerilen dozdan daha fazla miktarda alınması nedeni ile ortaya çıkan ve hiperkalsemi semptom ve bulguları ile seyreden bir tablodur.

Genel Bilgiler

D vitamini fazlalığı intestinal ve tubuler kalsiyum emilimini arttırarak hiperkalsemiye yol açar. Yüksek doz D vitamini osteoklastları aktive ederek kemik resorpsiyonu da arttırır.

D vitaminin en çok kullanılan formu ,kolekalsiferolün, uygunsuz kullanımı en sık nedendir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol kullanımı da hipervitaminöze sebep olabilir. Bu durumda tanıda 1,25 hidroksivitamin (OH) D düzeyi ölçülür ve yüksek saptanır. 25(OH)D düzeyleri normal ya da düşük izlenebilir. 1,25 (OH) D düzeyleri lenfoproliferatif hastalıklarda da hiperkalsemi geliştirecek kadar yüksek olabilir (1,2). D vitamini toksikasyonuna yol açan D vitamini dozu belli değildir. 'The Institute of Medicine' sağlıklı yetişkinlerde tolere edilebilen günlük D vitamini dozunu 100 mcg (4000 international unite -IU) olarak belirtmiştir (1).

Oral D vitamininin gastrointestinal absorpsiyon kapasitesi farklılık gösterir. Malabsorpsiyon (çölyak, gastrektomi, inflamatuvar bağırsak hastalığı vb) olan kişilerde ancak çok yüksek dozlar, 10,000 - 50,000 IU/gün, ile yeterli 25OHD düzeyi sağlanabilir (1).

Sağlıklı erişkinlerde vitamin D toksisitesi çoğunlukla bilinçli ya da bilinçsiz bir şekilde preparatların aşırı kullanım kaynaklıdır. Monitorizasyonun sık yapılmadığı yanlış reçeteleme ya da yüksek doz gereksinimi olan osteoporoz, renal osteodistrofi, gastrik bypass cerrahisi sonrası, inflamatuvar barsak hastalıkları durumlarında monitörizasyon sık yapılmaz ise gözlenebilir. Gıdalarla ya da güneş ışığına maru-

ziyet yolu ile toksisite gelişimi görülmemektedir (2). Günümüzde vitamin D'nin potansiyel faydaları üzerine farkındalığın artması ile birlikte hem reçeteli preparatlar hem de reçetesiz vitamin takviyeleri ile ulaşılabilirliği ve kullanımı artmıştır. Vitamin D toksisitesi sık görülmemekle birlikte vitamin takviyelerinin artmış ve kontrolsüz kullanımı ve D vitamininin reçetelenme oranındaki artış toksisite riskini beraberinde getirmektedir. Kalsitriol aşırı alımına bağlı hiperkalsemi hipoparatiroidi ve renal yetmezlik vakalarında izlenebilir. İlacın yarıömrü kısa olduğu için 1-2 gün sürer (2,3).

D vitamini zehirlenmesi, günde 60.000 IU den yüksek doz alan yetişkinlerde belgelenmiştir. Vaka raporları, yanlışlıkla D vitamini ile aşırı takviye edilmiş süt de dahil olmak üzere üretim, formülasyon veya reçetede hatalar nedeniyle tanımlanmıştır. Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, previtamin D3 ve D3 vitamininin inaktif metabolitlere fotodönüşümü nedeniyle toksik miktarlarda D3 vitamini (kolekalsiferol) üretmez. Çok sayıda çalışma, cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalmasının maksimum serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) seviyesinin <80 ng/mL (200 nmol/L) ile sonuçlandığını ortaya koymaktadır (2).

2000-2014 yılları arasında toplam 25.397 vitamin D toksisite vakası raporlanmış olmakla birlikte bu vakaların sıklığı giderek artmaktadır (5). Sağlıklı bir erişkinde 50 yaş altında günlük önerilen replasman 600 IU, 50-70 yaş arasında 700 IU ve 70 yaş üzerinde 800 IU' dir. D vitamini eksikliği olan bireylerde ise haftalık 50000 IU 8 hafta boyunca önerilmekte ve sonrasında 25(OH)D, kalsiyum ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri hiperkalsemi ve hiperkalsiüri açısından değerlendirilmelidir (4,6).

25 (OH)D düzeylerinin eşik değerlerine göre değerlendirilmesi (2-4):

- » 10 ng/mL ciddi eksiklik,
- » 10-20 ng/dL eksiklik,
- » 20-29 ng/dL yetersizlik
- » 30-50 ng/dL optimal D düzey
- » 25-(OH)D >100 ng/mL artmış toksisite riski
- » 25-(OH)D >150 ng/mL ise toksisite

Başvuru Şikayetleri

Vitamin D toksisitesi gelişen hastalarda hiperkalsemiye bağlı nonspesifik şikayetler ya da daha ciddi nörolojik, renal, kardiyak bulgular gözlenebilir (7). Akut toksisite belirtileri hiperkalsemiden kaynaklanır. Kafa karışıklığı, poliüri, polidipsi,

iştahsızlık, kusma ve kas güçsüzlüğü görülebilir. Kronik toksisite nefrokalsinoz, kemik demineralizasyonu ve ağrıya neden olabilir.

Klinik semptom ve bulgular hiperkalsemi ile ilişkilidir. Halsizlik, güçsüzlük yorgunluk, kemik ağrıları, poliüri polidipsi, gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık) nörolojik bulgular (konfüzyon, apati, ajitasyon, iritabilite ataksi), aritmiler izlenebilir.

| Laboratuvar Bulguları

Vitamin D toksisitesi, D vitamini düzeyinin ciddi düzeyde yüksekliği (genellikle >150 ng/mL), hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve düşük parathormon düzeyleri ile birlikte (3,4).

Düşük veya düşük-normal iPTH seviyesi (20 pg / mL'nin altında) PTH aracılı olmayan hiperkalsemiyi düşündürmelidir. PTH normal aralığın altında veya sınırında olduğunda, PTH aracılı olmayan hiperkalsemi nedenleri araştırılmalıdır (Parathormon related peptid ilişkili maligniteler, 1,25 (OH)D ilişkili, granulomatoz hastalıklar, lenfomalar, d vitamini intoksikasyonu, diğer endokrin hastalıklar, tiro-toksikoz, akromegali, adrenal yetmezlik gibi (8,9)).

Özellikle yoğun kalsiyum alımı olan kişilerde 25(OH)D 100 ve üzeri değerlerde toksikasyon riski artmıştır. Bu vakalarda EKG değerlendirilmelidir. Elektrokardi-yogramında en sık bulgu QT aralığında kısalmadır. PR uzaması, ST segmentinde kısalma, T dalga düzleşmesi, J dalgaları gözlenebilir (8).

| Ayırıcı Tanı

Tanı hastanın hikayesi ve laboratuvar bulguları ile konulur. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı açısından hasta değerlendirilmelidir. Hiperkalsemi ile birlikte parathormon değerleri genellikle normal/baskılıdır. Hasta ilaç ve vitamin kullanımı açısından sorgulanmalı ve ilaçları incelenmelidir. Özellikle reçetesiz satılmakta olan vitamin takviyeleri hastalar tarafından ilaç olarak düşünülmemekte olduğundan öyküsü dikkatli bir şekilde alınmalıdır. 25OHD düzeyleri diagnostik olmakla birlikte ayırıcı tanıda malignite, granülomatöz hastalıklar açısından da taranmalıdır (8,9) refere edilecek

| Tedavi

Kalsitriol fazlalığına bağlı hiperkalsemi ilacın yarı ömrü kısa olduğu için birkaç gün sürer ve genellikle hisrayon ile tedavi yeterli olur. Kolekalsiferol fazlalığında ise hiperkalsemi haftalar sürebilir daha agresif steroid ve i.v bisfosfonat tedavisi gerektirebilir.

Vitamin D toksikozuna bağlı hiperkalseminin tedavisi genel olarak destekleyicidir. Öncelikle hastanın kullanmakta olduğu kalsiyum ve D vitamini preparatlarının kullanımı durdurulmalıdır. Hastanın kalsiyum düzeyi göz önüne alınarak tedaviye karar verilmelidir. Dehidratasyona yönelik ve renal kalsiyum klerensini arttırma amaçlı izotonik sıvı infüzyonu uygulanmalıdır (8).

Asemptomatik veya hafif semptomatik hiperkalsemisi olan hastalar düzeltilmiş kalsiyum <12 mg / dL olanlarda acil tedavi gerektirmez. Bununla birlikte, hiperkalsemiyi şiddetlendirebilecek faktörlerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir: Tiazid diüretikleri lityum karbonat, dehidratasyon, uzun süreli yatak istirahati veya hareketsizlik. Yüksek kalsiyumlu diyet (>1000 mg/gün), kalsiyum takviyeleri, günde 800 IU den fazla D vitamini takviyesi, kalsiyum içeren multivitaminler (9,10)

Serum kalsiyumu $12-14$ mg / dL olan hastalar acil tedavi gerektirmeyebilir, çünkü bu hiperkalsemi derecesi kronik olarak iyi tolere ediliyor olabilir. Hastanın yeterli hidrasyonu sağlanmalıdır. Hastanın nörolojik, kardiyak, gastrointestinal semptomu varsa yatırılarak i.v hidrasyon verilmelidir. Serum kalsiyum konsantrasyonu >14 mg / dL olan hastalar, semptomlardan bağımsız olarak daha agresif tedavi gerektirirler (9,10)

Hidrasyon: hafif vakalarda nefrolitiazis riskini en aza indirmek için yeterli oral hidrasyon (günde en az altı ila sekiz bardak su) yeterli olabilir. i.v hidrasyon için SF kullanılmalıdır. Ödem yokluğunda 200 ila 300 mL / saat başlangıç hızında izotonik salin uygulanması ve daha sonra idrar çıkışını 100 ila 150 mL / saatte tutacak şekilde sıvı infüzyon hızının ayarlanması önerilir (10).

Bununla birlikte, SF tedavisi, böbrek fonksiyon bozukluğu veya kalp yetmezliği olan hastalarda aşırı sıvı yüklenmesine neden olabilir. Böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olan bireylerde, aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için loop diüretiklerinin (intravasküler hacim replase edildikten sonra) dikkatli bir şekilde izlenmesi ve akılcıca kullanılması gerekebilir.

Sıvı tedavisine refrakter vakalarda glukokortikoid ve i.v bisfosfonat tedavisi düşünülmelidir.

Ciddi toksisite (serum kalsiyum >14 mg/dL) durumunda veya norolojik KVS bulguları olan vakalarda

- » **Intravenöz glukokortikoidler**, hidrokortizon 100 mg/gün veya prednizolon 40 mg/gün , kalsitriol sentezi inhibisyonu, intestinal kalsiyum Emilimi ve osteoklast aktivitesinin inhibisyonu ile (8)
- » **Kalsitonin** 4 U/kg intramuskuler, 12 saatte bir 48 saate kadar tekrarlanabilir. Etkisine karşı taşiflaksi gelişebilir (8).
- » **Intravenöz bisfosfonatlar** (pamidronat 90 mg veya zoledronik asit 5 mg), kemik rezorpsiyonunu önleyerek etki ederler (8).

- » Ciddi hiperkalsemi ya da renal yetmezliğin eşlik ettiği durumlarda hemodiyaliz (8-10)

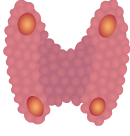
Serum kalsiyum konsantrasyonları 18 ile 20 mg / dL ve nörolojik semptomları olan ancak hemodinamik olarak stabil olan hastalarda veya hidrasyonun güvenli bir şekilde uygulanamadığı böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği ile komplike olan ciddi hiperkalsemi olan hastalarda hemodiyaliz düşünülmelidir (10).

İzlem

Birçok hastada herhangi bir komplikasyon geliştirmeden destekleyici tedavi ile kalsiyum seviyeleri normal sınırlara gerilemektedir. Bazı hastalarda ciddi hiperkalsemi ile birlikte akut böbrek yetmezliği gelişerek hemodiyaliz ihtiyacı gelişebilmektedir. Hasta eğitimi ve hastaların takip altında kalarak vitamin takviyelerini kullanması vitamin D toksikozunu önleme açısından önemlidir. Bir çok vitamin takviyesi reçetesiz olarak satılmakta olması sebebiyle hastaların kullandığı ilaç ve takviyeler gözden geçirilmeden yüksek doz vitamin preparatları reçete edilmemelidir (8). D vitamini yağ dokusunda depolandığı için, ekzojen D vitamini kaynağının alımı durdurulmasına rağmen toksisitenin etkileri aylarca sürebilir.

Kaynaklar

1. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.*, 2007, 357(3), 266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
2. Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550.
3. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* (2016) 37:521–47. 10.1210/er.2016-1070
4. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc.* (2015) 90:561–4. 10.1016/j.mayocp.2015.03.015]
5. Spiller HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014: Temporal trends and outcomes. *Hum Exp Toxicol.* 2016 May;35(5):457-61.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM., Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
7. Shane E, Irani D. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006.
8. Asif A, Farooq N. Vitamin D Toxicity. [Updated 2023 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557876/>
9. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 2003 May 1;67 (9): 1959-66 PMID:12751658
10. Shane Elisabeth, Berenson James R, uptodate, Treatment of hypercalcemia retrieved from https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia/print?search=test&topicRef=839&source=see_link



BÖLÜM 21

ACİLDE HİPOKALSEMİYE YAKLAŞIM

Zeliha HEKİMSOY¹

OLGU

Kırk yaşında kadın hasta acil servise ellerde ve ayaklarda uyuşma, kasılma ve bayılma nedeniyle yakınları tarafından getiriliyor. Yakınmaları 6-8 ay önce ağız çevresi, el ve ayaklarda uyuşma, kasılma ile başladığını ve son 2-3 aydır bayılmalarının da olduğunu bildiriyorlar. Öz geçmişinde 5 yıl önce katarakt ameliyatı, soy geçmişinde annesinde hipertansiyon öyküsü dışında özellik yok. Sigara, alkol ve düzenli ilaç kullanımı bulunmuyor. Fizik muayenesinde kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 82/dk, solunum sayısı 18/dk, ateşi normaldi. Genel durumu iyi olup, hafif ajite durumdaydı. Baş-boyun muayenesinde deri, saçları kuru idi. Tiroit bezi ele gelmiyordu. Solunum, kardiyovasküler sistem ve batin muayenesinde özellik yoktu. Derin tendon refleksleri artmıştı. Kan basıncı ölçümü sırasında hastada ağrılı karpopedal spazm oluştu. Hastada Trousseau ve Chvostek belirtisi pozitif. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, böbrek, karaciğer testleri, glukoz, sodyum ve potasyum düzeyi normal değerlerdeydi. Serum kalsiyum düzeyi: 4.2 mg/dL (8.5-10.5), fosfor 7.4 mg/dL (2.5-4.5), total protein 7.0 g/dL (6.6-8.3), albümin 3.9 g/dL (3.5-5.2) olarak ölçüldü. Öyküsü ve fizik muayene bulguları hipokalsemi ile uyumlu olan hastadan bir kez daha serum kalsiyum düzeyi, paratiroid hormonu, serum magnezyum düzeyi ölçümü için kan gönderildi. Kontrol Ca düzeyi 3.8 mg/dL, magnezyum düzeyi 1.6 mg/dL (1.7-2.6) olarak sonuçlandı.

¹ Prof. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, zhekimsoy@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6003-0485

Hipokalsemisi doğrulanana hastaya semptomatik olması nedeniyle acil kalsiyum tedavisine başlandı. İki ampul %10 kalsiyum glukonat (186 mg elementer kalsiyuma eşdeğer) (bir ampul %10 kalsiyum glukonat 10 ml olup, 93 mg elementer Ca içerir) 50 mL serum fizyolojik içerisinde 10-20 dakikada intravenöz verildi. Ayrıca 11 ampul %10 kalsiyum glukonat 1000 mL serum fizyolojik içine konularak, 1 mg elementer kalsiyum/mL olacak şekilde intravenöz solüsyon hazırlandı ve 50mL/saat (50 mg elementer kalsiyum/saat) şeklinde infüzyona başlandı. Hasta ileri tetkik ve tedavi için servise yatırıldı. Paratiroid hormon düzeyi <3 pg/mL (12-88) olarak saptanan hastada hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi olduğu görüldü. Kalsiyum düzeyi 7.5 mg/dL'nin üzerine çıkınca parenteral kalsiyum tedavisi kesildi, oral kalsiyum 3x1 gr ve calcitriol 0.50 mcg/gün tedavisi ile devam edildi.

Tanı Kriterleri

Serum kalsiyum (Ca) düzeyinin (<8.5 mg/dL) altında olması
İyonize Ca düzeyinin <4.65 mg/dL olması

Tanım

Serum kalsiyum (Ca) düzeyinin, normal değerlerin (<8.5 mg/dL) altına inmesi hipokalsemi olarak tanımlanır. Total serum Ca düzeyinin normal değerleri 8.5-10.5 mg/dL (2.12- 2.62 mmol/L), iyonize Ca düzeyinin ise 4.65-5.25mg/dL (1.16-1.31 mmol/L) arasındadır. Kalsiyum düzeyi bu değerlerin altında ise hipokalsemi tanısı konulur (1-4).

Genel Bilgiler

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan mineral olup, yaşam için hayati önem taşır. Serbest, iyonize kalsiyum düzeyindeki değişiklikler, her zaman total kalsiyum düzeyindeki değişiklikler ile orantılı, paralel olmayabilir. Serum albümin düzeyi veya pH'daki değişiklikler, proteine bağlı ve total kalsiyum düzeyini etkiler. Normal serum albümin düzeyi 4 gr/dL ve total kalsiyumun yaklaşık 3 g/dL'sini bağladığından, albümin miktarındaki her 1 g/dL'lik azalma, bağlı ve total kalsiyum düzeyinde 0.8 mg/dL'lik azalmaya neden olur. Bu durumda iyonize kalsiyum düzeyinde bir değişiklik olmadığı için gerçek hipokalsemi bulguları gelişmez. Yine, arteriyel pH'da meydana gelen değişiklik, iyonize kalsiyum dengesini bağlanmış ve bileşik haldeki kalsiyum tarafına kaydırır. pH'nın yükselmesi, albümin ve bikarbonata bağlı kalsiyum düzeyinde artışa neden olur. Arteriyel pH'da her 0.10

ünitelik artış, iyonize kalsiyum düzeyinde 0.16 mg/dL'lik bir azalmaya neden olur. Bu durumda, serum total kalsiyum normal sınırlarda olmasına rağmen, iyonize kalsiyum düzeyinde azalma olduğu için hipokalsemi bulguları gelişir. Bu nedenle hipokalsemiyi saptamak için iyonize kalsiyumun direkt ölçülmesi önerilir.

Kalsiyum düzeyi belirli hormonlar tarafından kontrol edilir (1-5). Paratiroid hormonu ve D vitamini etkisini kemik, böbrekler ve gastrointestinal sistemde gösterir. Hipokalsemi durumlarında, iyonize kalsiyum düzeyinde çok küçük bir azalma bile paratiroid bezlerinden PTH sekresyonunun artmasına neden olur. PTH artışı kalsiyum düzeyini aşağıdaki 3 etki yolu ile düzenler:

Renal kalsiyum atılımını azaltır - distal tübülde kalsiyumun geri emilimini stimüle ederek

İntestinal kalsiyum emilimini artırır – böbrekte aktif 1,25(OH)₂ vitamin D'nin yapımını artırarak

Kemik rezorpsiyonunu artırır.

Hipokalsemi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (2,4). Hipokalsemi ayırıcı tanısında PTH düzeyinin ölçümü önemlidir. Hipokalsemi, düşük PTH, yüksek PTH, ilaçlar, magnezyum bozuklukları olmak üzere dört ana nedenden kaynaklanır.

Klinik Bulguları

Hipokalseminin klinik spektrumu serum kalsiyum düzeyine, hipokalseminin derecesine ve hipokalsemi gelişme hızına bağlı olarak değişebilir. Asemptomatik, sadece bir laboratuvar bulgusu şeklinde olabileceği gibi, çok ağır, hayatı tehdit eden nöbetler, dirençli kalp yetmezliği veya laringospazm bulguları ile de ortaya çıkabilir. Semptomların şiddeti hipokalsemiye neden olan primer hastalık, birlikte mevcut olan elektrolit bozuklukları ve arteriyel pH durumuna yakından bağlıdır.

Artmış nöromusküler irritabiliteye bağlı tetani, akut hipokalseminin özelliğidir. Tetani semptomları hafif (ağız çevresinde uyuşma, el ve ayaklarda parestezi, kas krampları) veya ağır (karpopedal spazm, laringospazm, fokal veya jeneralize nöbetler) olabilir. Bazı hastalarda yorgunluk, hiperirritabilite, anksiyete ve depresyon gibi çok spesifik olmayan bulgular olabilir. Yine bazı hastalarda ağır hipokalsemiye rağmen nöromusküler bulgular olmayabilir. Tetani, iyonize kalsiyum düzeyinin 4.3 mg/dL'nin altına inmedikçe görülmez. Bu total kalsiyum olarak 7.0-7.5 mg/dL'ye denk gelir.

Trousseau ve Chvostek bulguları, latent tetaninin klasik fizik muayene bulgularıdır. Trousseau bulgusu kan basıncı manşonunu, sistolik kan basıncı değerinin 20 mmHg üzerinde, 3 dakika boyunca şişirilerek değerlendirilir. Karpopedal spazm gelişmesi, Trousseau bulgusunun pozitif olduğunu gösterir.

Tablo 1. Hipokalsemi nedenleri (2,4).

Düşük PTH ile ilişkili hipokalsemi (hipoparatiroidi)
<p>Genetik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> Anormal paratiroid bezi gelişimi Anormal PTH sentezi <p>Kalsiyum-sensing (algılayıcı) reseptör mutasyonu (otozomal dominant hipokalsemi veya sporadik izole hipoparatiroidi)</p> <p>Cerrahi sonrası (tiroidektomi, paratiroidektomi, radikal boyun diseksiyonu)</p> <p>Otoimmün</p> <ul style="list-style-type: none"> Otoimmün poliglandüler sendrom (kronik mukokutanöz kandidiazis ve primer adrenal yetmezlik ile) <p>Kalsiyum-sensing reseptörünü aktive edici antikörelere bağlı izole hipoparatiroidi</p> <p>Paratiroid bezi infiltrasyonu (granülomatoz hastalıklar, demir birikimi, metastaz)</p> <p>Radyasyonun neden olduğu paratiroid bezi destruksiyonu</p> <p>Aç kemik sendromu (paratiroidektomi sonrası)</p> <p>HIV enfeksiyonu</p>
Yüksek PTH ile ilişkili hipokalsemi (hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidi)
<p>D vitamini eksikliği veya rezistansı</p> <ul style="list-style-type: none"> Multipl nedenleri <p>Paratiroid hormonu rezistansı</p> <ul style="list-style-type: none"> Psödohipoparatiroidi Hipomagnezemi <p>Böbrek hastalıkları</p> <p>Dolaşımdan kalsiyum kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperfosfatemi Tümör lizis sendromu Akut pankreatit Osteoblastik metastazlar Akut respiratuar alkaloz Sepsis veya akut ağır hastalıklar
İlaçlar
<p>Kemik rezorbsiyonu inhibitörleri (bisfosfonatlar, kalsitonin, denosumab), özellikle D vitamini eksikliği varlığında</p> <p>Cinacalcet</p> <p>Kalsiyum şelatörleri (EDTA, sitrat, fosfat)</p> <p>Foskarnet (kalsiyum ile intravasküler kompleks oluşturmaya bağlı)</p> <p>Fenitoin (D vitamini inaktif metabolitlere dönüşmesine bağlı)</p> <p>Florür zehirlenmesi</p>
Magnezyum metabolizma bozuklukları
<p>Hipomagnezemi (PTH sekresyonu azalır veya PTH rezistansı gelişir)</p>

Chvostek bulgusu zigomat kemiğin hemen altında, tragusun 2 cm önünde, n. facialis'in geçtiği bölgeye parmakla hafifçe vurularak değerlendirilir. Pozitif yanıt, ağız kenarındaki seyirmeden yüzün tek bir tarafında görülen kasılmaya kadar değişkenlik gösterebilir.

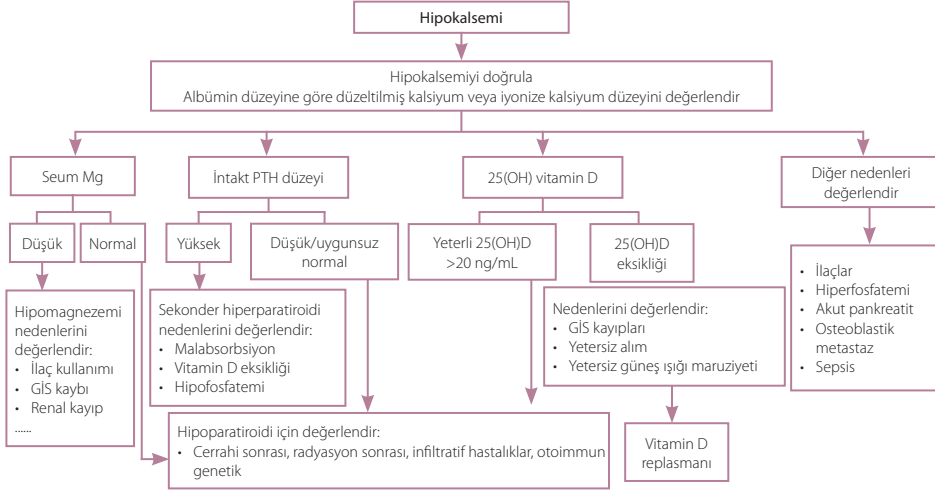
Latent tetaninin değerlendirilmesinde Trousseau bulgusu daha duyarlıdır. Normal bireylerin %1'inde Trousseau, %25'inde Chvostek bulgusu pozitifdir. Her ikisi de hipokalsemide negatif olabilir (2).

Kronik hipokalsemide, altta yatan nedene bağlı olarak farklı bulgular olabilir. İdiopatik hipoparatiroidi ve psödohipoparatiroidili hastalarda bazal ganglion kalsifikasyonu ve ekstrapiramidal nörolojik semptomlar gelişebilir. Nöbetler, grand mal, petit mal ve fokal nöbetler olmak üzere yegane semptom olabilir. Tetani olmadan nöbet görülmesi, düşük serebrospinal sıvı iyonize kalsiyumun direkt tetanik etkisinin olmaması, konvülsif etkisinin olmasına bağlıdır. Artmış intrakraniyal basınç ve papilödemi olabilir. Subkapsüler katarakt sık görülür. Kronik hipokalsemide, kuru deri, kaba saç, kırılabilir tırnak gibi epidermal değişiklikler de görülür. Eğer hipokalsemi, 5 yaşından önce gelişirse diş anormallikleri de gelişir. QT aralığının uzamasına bağlı repolarizasyon gecikmesi, uyarılma-kasılma koordinasyonunun bozulması, dirençli kalp yetmezliği gibi durumlar hipokalseminin kardiyak etkileridir (2,4,6,7).

Hipokalsemi bulgularına ek olarak, altta yatan (hipokalsemiye neden olan) hastalığın bulguları da olabilir. Hipokalseminin klinik bulguları Tablo 2'de verilmiştir (2,4,6,7).

Hipokalsemiye Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

Hipokalsemiye tanısal yaklaşım, tekrarlanan ölçümlerle hipokalseminin varlığını doğrulamayı ve olası nedenleri ayırt etmeyi içerir (Şekil 1)(2,8). Serum kalsiyum düzeyi düşük bulunan her hastada ilk adım, hipokalseminin doğrulanması olmalıdır. Hipokalsemi tanısını doğrulamak için serum kalsiyum düzeyi ölçümü tekrarlanmalı ve serum albümin değerine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır. Varsa, hastanın önceden ölçülmüş serum kalsiyum sonuçları da değerlendirilmelidir. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, albümin düzeyinin 4.0 g/dL'nin altında olduğu her 1 g/dL için serum kalsiyum düzeyine 0.8 mg/dL ekleyerek hesaplanır (2,9).



Şekil 1. Hipokalseminin ayırıcı tanısı (8)

Tablo 2. Hipokalseminin klinik bulguları (2,4,6,7).

Organ/Sistem	Akut	Kronik
Kardiyovasküler	Uzamış QT intervalı 2:1 atriyoventriküler blok veya 2./3.derece atriyoventriküler blok Hipotansiyon Kardiyomiyopati Kalp yetmezliği	
Solunum	Laringeal stridor Bronkospazım	
Sinir sistemi	Nöbetler Parestezi (ağız çevresi, el ve ayaklarda) Chvostek bulgusu Trousseau bulgusu Tetani Koma	Ektopik kalsifikasyon (Fahr hastalığı) Ekstrapiramidal bulgular Psödötumor cerebri Nöropsikiyatrik bulgular (anksiyete, depresyon, bipolar bozukluk)
Göz		Katarakt Kornea kalsifikasyonu Papilödem
Dental		Değişmiş diş morfolojisi Diş minesini hipoplazisi
Deri		Alopesi Kuru cilt

Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) = ölçülen toplam Ca (mg/dL) + 0.8 (4.0 – serum albümin)

Hipoalbüminemi durumlarında iyonize kalsiyum düzeyinin etkilenmemesi nedeniyle hipokalsemi belirti ve bulguları gelişmez. Hipokalsemi tanısı şüpheli ise, serum iyonize kalsiyum düzeyi ölçülmelidir. İyonize kalsiyum, biyolojik olarak aktif (serbest) kalsiyumu gösterdiği için kalsiyum durumunu değerlendirmede altın standart testtir. Fakat maliyeti nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Tanı doğrulandıktan sonra nedenini bulmak için daha ileri değerlendirme yapılır. Etiyolojik tanıda laboratuvar bulguların yanı sıra, hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları da önemlidir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, kronik böbrek yetmezliği, cerrahi sonrası (tiroit, paratiroit, radikal boyun cerrahisi) hipoparatiroidi, ailesel hipokalsemi, ilaca bağlı hipokalsemi gibi birçok hipokalsemi nedeni için ipucu verebilir (2,9,10).

Hipokalsemi etiyojisini araştırmada serum intakt PTH ölçümü en değerli testtir ve hipokalsemili her hastada yapılmalıdır. Hipokalsemide PTH düzeyi altta yatan nedene göre değişir (Tablo 1 ve 3). Paratiroid hormonu ve kalsiyum düzeyi simültane istenmeli ve aynı kanda ölçülmelidir. Hipokalsemi, PTH sekresyonunun güçlü bir uyarıcısıdır. Hipokalsemi varlığında, PTH düşük veya normale hipoparatiroidiyi destekler. Böbrek yetmezliğinde, D vitamini eksikliğinde, psödohipoparatiroidide PTH artmıştır.

Tablo 3. Hipokalseminin laboratuvar değerlendirilmesi.

	PTH	Düzeltilmiş serum kalsiyum	Fosfor	Mg	25(OH) vitamin D	1,25 (OH) ₂ vitamin D	Kreatinin
Hipoparatiroidi	Düşük	Düşük	Artmış	Normal	Normal	Normal/ Düşük	Normal
CaSR aktive edici mutasyon	Normal/ Düşük	Düşük	Artmış	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipomagnezemi	Normal/ Düşük	Düşük	Normal	Düşük	Normal	Normal	Normal
PTH rezistansı (psödohipoparatiroidi)	Artmış	Düşük	Artmış	Normal	Normal	Normal	Normal
D vitamini eksikliği	Artmış	Düşük/ Normal	Düşük/ Normal	Normal	Düşük	Normal/ Artmış	Normal
Kronik böbrek yetmezliği	Artmış	Düşük	Artmış	Artmış/ Normal	Normal/ Düşük	Düşük	Artmış

Hastanın öykü ve fizik muayene bulgularına göre serum kreatinin, magnezyum, fosfor, alkalen fosfataz, kreatin kinaz, amilaz, 25 (OH) vitamin D, kalsitriol (gerekirse), idrar kalsiyum ve magnezyum düzeyi ölçülmelidir.

Magnezyum <1mg/dL'nin altında, PTH rezistansı ve eksikliğine yol açarak, hipokalsemiye neden olabilir. Hipokalsemili hastalarda, mutlaka magnezyum ölçülmelidir ve kalsiyum tedavisi öncesi magnezyum verilmelidir. Serum magnezyum düzeyi normal olan bazı hipokalsemili hastalar, magnezyum tedavisine cevap verir. Bu hastalarda magnezyum eksikliği doku düzeyindedir. Kronik malabsorbsiyon ve alkolizm en sık magnezyum eksikliği nedenidir.

Böbrek hastalığı veya artmış doku yıkımı olmadan persistan hipokalsemi ve hiperfosfatemi varlığı hipoparatiroidi ve psödohipoparatiroidi için tanısaldır. Hiperfosfatemi her iki durumda da, PTH'nın fosfat atılımı üzerine stimüle edici etkisinin olmamasından dolayı, fosfat atılımının azalmış olmasına bağlıdır.

Hipokalsemi varlığında, fosfor düzeyi düşük, PTH düzeyi yüksekse sekonder hiperparatiroidiyi düşündürür. D vitamini eksikliği, düşük fosfat alımı gibi durumlar hipofosfatemi nedenidir. Kronik böbrek yetmezliğinde hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidiye, hipofosfatemi eşlik etmemektedir.

Hipokalsemili bir hastada artmış alkalen fosfataz, osteomalazi (şiddetli D vitamini eksikliği ve sekonder hiperparatiroidinin bir sonucu olarak) veya hipokalsemiye neden olabilen osteoplastik kemik metastazlarına bağlı olabilir (3).

Serum amilaz düzeyi akut pankreatit, serum kreatin kinaz erken rabdomiyolizinin saptanmasında yardımcıdır.

Düşük idrar kalsiyum düzeyi, tedavi edilmemiş hipoparatiroidi veya D vitamini eksikliği olan hastalarda görülür.

Tedavi

Hipokalseminin optimal tedavisini değerlendiren çalışma sayısı azdır. Çoğu öneriler klinik pratiğe ve tecrübeye dayalıdır. Tetani, aritmi, konvülsiyon gibi nöromusküler, santral sinir sistemi ve kardiyak bulgularla seyreden akut semptomatik hipokalsemi (genelde iyonize kalsiyum düzeyi <3.0 mg/dL) acil tedavi gerektirir. Bu nedenle intravenöz kalsiyum tercih edilen tedavi şeklidir. Yine, ağız yolu ile kalsiyum tedavisi alamayan ve emilim sorunu olan hastalarda tedavi intravenöz yolla verilir. Kronik hipokalsemi daha iyi tolere edilir, ancak uzun dönem komplikasyonları önlemek için kronik hipokalsemi de tedavi edilmelidir. Bu durumda kalsiyum ağız yolu ile verilir. Gerekirse tedaviye D vitamini de eklenir.

Ciddi, Semptomatik Hipokalsemi Tedavisi

Acil durumlarda 90-180 mg elementer kalsiyuma eşdeğer 1-2 g kalsiyum glukonat (2 ampul %10 kalsiyum glukonat) 50 mL serum fizyolojik veya %5 dekstroz içinde

10-20 dakikada intravenöz verilir. Semptomlar devam ederse bolus 10 ila 60 dakika sonra gerekirse tekrar verilebilir.

Akut kalsiyum infüzyonunun etkisi geçici olduğundan, ilk yükleme dozunun yanında idame kalsiyum verilmesi de gerekir. Bunun için, 11 ampul %10 kalsiyum glukonat 1000 mL serum fizyolojik veya %5 dekstroz içine konulur ve 1 mg elementer kalsiyum/mL olacak şekilde intravenöz solüsyon hazırlanır. Bu solüsyonun başlangıç infüzyon hızı 50mL/saat (50 mg elementer kalsiyum/saat) şeklinde açılır ve serum kalsiyum düzeyini normalin alt sınırında tutacak şekilde doz ayarlanır. Hastaların kalsiyum ihtiyacı genelde 0.5-1.5 mg/kg/saattir. Bir gram kalsiyum glukonat (93 mg elementer kalsiyum) serum kalsiyum düzeyini 0.5 mg/dL artırır. İntravenöz kalsiyum, hasta ağız yolu ile etkin doz kalsiyum almaya başlana kadar verilir. Oral 1-3g/gün kalsiyum ve gerekirse D vitamini tedaviye eklenir.

Kalsiyum glukonat olmadığı durumlarda %10 kalsiyum klorür (273 mg elementer kalsiyum/10 mL) alternatif olarak kullanılabilir. Ancak, kalsiyum glukonatin, damar dışı kaçtığına doku nekrozuna neden olma olasılığı daha düşük olduğu için kalsiyum klorüre tercih edilir (11).

Intravenöz kalsiyum tedavisinde dikkat edilmesi gereken durumlar:

- » Sistolik arest gibi ciddi kardiyak disfonksiyona neden olabileceği için, kalsiyum intravenöz çok hızlı verilmemelidir.
- » Kalsiyum klorür'ün çok iyi tolere edilmemesi ve tromboflebite yol açması nedeniyle, hipokalsemi tedavisinde kalsiyum glukonat daha çok tercih edilir.
- » Venöz irritasyon olasılığını ortadan kaldırmak için kalsiyum serum fizyolojik veya %5 dekstroz ile seyreltilmelidir. İnfüzyon sıvısında 100 ml'de 200 mg'dan fazla elementer kalsiyum bulunmamalıdır.
- » Çözünmez kalsiyum tuzları oluşabileceği için, kalsiyum solüsyonları bikarbonat veya fosfatlar ile karıştırılmamalıdır. Eğer bikarbonat veya fosfat verilmesi gerekirse farklı bir damar yolundan verilmelidir.
- » Dijital kullanan hastalar, monitorize edilmelidir.
- » Magnezyum düzeyleri düşük olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirerek önce hipomagnezemi düzeltilmelidir.
- » Hiperfosfatemili hastalarda önce hiperfosfatemi düzeltilmelidir.
- » Tedavi dozunu ayarlamak için serum kalsiyum (düzeltilmiş) veya mümkünse iyonize kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.

Asemptomatik ve Hafif Hipokalsemi Tedavisi

Asemptomatik ve hafif hipokalsemide (serum kalsiyum >7.5 mg dL, iyonize kalsiyum düzeyi >3.0 mg dL) kalsiyum 1-3 g/gün bölünmüş dozlarda ağız yolu ile verilir. Kalsiyum karbonat %40, kalsiyum sitrat %21, kalsiyum laktat %13 elementer kalsiyum içerir. Örneğin, 1250 mg kalsiyum karbonat 500 mg elementer kalsiyum

içerir. Kalsiyum karbonatın emilimi yemeklerle daha iyidir. Yaşlılarda ve aklorhidrili hastalarda kalsiyum sitratın emilimi daha iyidir. Tedaviye, gerektiğinde (D vitamini eksikliği veya hipoparatiroidi durumunda) D vitamini eklenir. Altta yatan nedene yönelik de tedavi verilmelidir.

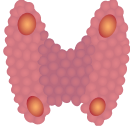
Hipokalsemili Hastanın Takibi

Hipokalseminin tedavisi yapılırken, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yönünden dikkat edilmelidir. Ciddi, semptomatik hipokalsemi nedeniyle tedavi verilen hastalarda serum kalsiyum düzeyi 4-6 saate bir bakılmalıdır.

Tedavinin takibi, stabil serum kalsiyum düzeyine (normal değerlerin alt sınırı) ulaşana kadar 1-2 haftada bir, daha sonra 3 ile 6 ayda bir serum-idrar kalsiyum ve serum fosfor düzeyi ölçümü ile yapılır. İdrar kalsiyum düzeyi ≥ 300 mg/gün olması, kalsiyum ve D vitamini dozunun azaltılmasını gerektirir. Hiperkalsemi olmadan da hiperkalsiüri olabilir. İdrar kalsiyum atılımını azaltmak için tiazid diüretigi (25-100 mg gün) verilmesi gerekebilir.

Kaynaklar

1. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5):639-656.
2. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, Occhiuto M, Piazzolla V, De Martino V, Ferrone F, Minisola S, Cipriani C. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine* 2020;69(3):485-495.
3. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-1302.
4. Rao MN, Shoback DM. Hypocalcemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trenc DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018; 2000.
5. Shaker JL, Deftos L, Calcium and Phosphate Homeostasis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trenc DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018; 2000.
6. Marcucci G, Cianferotti L, Brandi ML. Clinical presentation and management of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(6):927-939.
7. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):759-770.
8. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, Dobalian VE, Oronsky N, Lybeck M, Reid TR, Carter CA. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(5):895-907.
9. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ* 2013;346:f2213.
10. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009;27:635-642.
11. Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intensive Care Med* 2013;28(3):166-177.



BÖLÜM 22

HİPOPARATİROİDİYE BAĞLI HİPOKALSEMİK ATAK

Taner BAYRAKTAROĞLU¹
Ömercan TOPALOĞLU²
Sakin TEKİN³

OLGU

Kırk üç yaşında kadın hasta, 4-5 aydır gün içinde bir iki dakika süren el parmaklarında uyuşma, halsizlik ve keyifsizlik yakınması nedeniyle başvurduğu depresif bozukluk tanısı ile duloksetin 1x30 mg peroral başlanmıştı. Uyuşmalarda azalma olmuş. Ancak sol elinde daha belirgin olmak üzere ağız çevresinde de uyuşma şikâyeti devam edince nörolojik incelemede Elektromiyografide karpal tünel sendromu tanısını destekleyecek bulgular saptanmış. Tekrarlayan baş ağrısı için de amitriptilin 1x25 mg verilmişti ve kullanılmaktaydı. Son günlerde belirginleşen, ellerinde ve ayaklarında tahammül edemediği kasılma ve uyuşma yakınması ile acil servise başvurdu.

Fiziki muayenede; genel durumu iyi, şuur açık ve kooperasyonu tamdı. Boyu 150 cm, vücut ağırlığı 66 Kg, vücut kitle indeksi 29,3kg/m², kan basıncı 120/70 mmHg, nabız 90/dk ritmik, tiroid bezi E1b lobulasyonlu idi. Chvostek bulgusu pozitif tespit edildi (tragus önünde fasiyal sinir hattına refleks çekiciyle dokunulduğunda dudak kenarında çekilme mevcuttu.) Göz hareketleri normal, pupil-ler izokorik, direk ve indirekt ışık refleksi normaldi. Fasiyal asimetri izlenmedi. Derin tendon refleksleri canlıydı ve taban deri refleksi fleksördü. Dismetri veya disdiadokokinezi saptanmadı. Romberg negatif, yürüyüş normal ve ense sertliği yoktu. Diğer sistem muayenelerinde özellik tespit edilmedi.

¹ Prof. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, baytaner@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3159-6663

² Doç. Dr., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, drhomeran@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3703-416X

³ Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, sakintekin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1408-1249

Akut hipokalsemi ön tanısıyla damar yolu açılarak biyokimyasal inceleme ve kan sayımı için örnekleri alındı. Çekilen Elektrokardiyografide kalbin normal sinüs ritminde olduğu, kalp hızının 90 atım/dk ve QT aralığının 454 milisaniye (uzamış QT süresi) saptandı.

Tablo 1. Olguya ait serum biyokimyası, kan sayımı ve hormonal analiz sonuçları

Biyokimyasal, Kan Sayımı ve Hormonal Parametreler	Sonuç
Glukoz (70-100 mg/dL)	79
Sodyum (135-146 mEq/L)	140
Potasyum (3,5-5,1 mEq/L)	4,6
Klor (95-107 mEq/L)	106
Kalsiyum (8,4-10,6 mg/dL)	6,3
Fosfor (2,3-4,5 mg/dL)	4,7
Glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk /1,73 m ²)	110
Alanin transaminaz (5-45 U/L)	9
Albumin (3,2-5,5 g/dL)	3,5
İntakt Paratiroid hormon (iPTH 15 – 65 pg/mL)	1,8
Vitamin 25(OH)D3 (20-40 ng/dL)	20,5
TSH (0,27-4,20 mIU/L)	8,37

Hastanın serum kalsiyum düzeyi 6,3 mg /dL olarak düşük ölçüldü. Düzeltmiş kalsiyum düzeyi 6,7 mg dL⁻¹ hesaplanan hastaya acil hipokalsemi medikal tedavisi başlandı. Nöromusküler semptomlar ve bulguları (kasılma) bulunması nedeniyle kalsiyum glukonat 2 x10 mg/dL,%5 dekstroz 100 mL içinde intravenöz infüzyonu 30 dk süresinde (0,5-2 mg/kg/saat hızında) tek seferde verildi. İki saatlik takipte semptom ve bulgularda yeterli azalma olmayınca aynı doz kalsiyum glukonat intravenöz tekrarlandı. Hastanın ellerinde ve ayaklarındaki uyuşma ve kasılmalar yaklaşık altı saat içinde geçtiğinde, Chvostek bulgusu ile reflekslerin canlılığı kaybolduğunda ölçülen düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi 8,1 mg/dL olarak saptandı.

Laboratuvar analizlerinde paratiroid hormon düzeyi 1,2 pg/mL, serum kalsiyumu düşük ve fosfor düzeyi yüksek bulunması nedeniyle "primer hipoparatiroidizm bağlı hipokalsemik atak" tanısı konarak uzun dönem replasman tedavisine başlandı. Kalsitriol [1,25 (OH)₂ kolekalsiferol] 1x0,50 mcg/gün peroral ve kalsiyum karbonat 3x1000 mg/gün peroral verilerek ayaktan izleme alındı. Hastanın 3-6 aylık dönemler ile serum kalsiyumu, fosforu ve 24 saatlik idrarda kalsiyum takibine alındı. Bu şekilde serum kalsiyum düzeyi normal değerinin alt sınırı üze-

rinde tutulmaya ($\geq 8,5$ mg/dL) çalışıldı. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığına bağlı hipotiroidizm tanısıyla da levotiroksin 1x50mcg/gün başlandı.

Hipokalsemi semptomları olduğunda ihtiyaç duyulan dozlarda ağızdan ek kalsiyum alması istenerek hastaya hastalığı konusunda eğitim verildi. astanın uzun dönemde kalsiyum eksikliğine bağlı sorunlar yaşamaması için günlük yaşamında hastalığını tanımlayıcı bilgi kartı taşıması ve ilaçlarını yanında bulundurması öğretildi.

Tanı Kriterleri

- » Serum kalsiyum düzeyinin $< 8,5$ mg/d L altında olması veya iyonize serum kalsiyum düzeyinin $< 1,1$ mmol/L altında olması (hipokalsemi)
- » Serum kalsiyum düzeyi düşük saptandığında uyumsuz olarak iPTH düzeyinin düşük veya normalin alt sınırında olması (< 20 pg/mL) (primer hipoparatiroidizm)
- » Hipokalseminin derecesine göre klinik bulguların varlığı
- » Paratiroid hormon (PTH) eksikliğine bağlı hipokalsemi, hiperfosfatemi, nöromusküler irritabilite artışı, myalji, myospazm veya tetani

Tanım

Hipoparatiroidizm, serum magnezyum düzeyi normal iken, düşük serum kalsiyum düzeyine rağmen iPTH düzeyinin düşük veya uygunsuz normal düzeylerde bulunduğu klinik tablodur (1 – 6).

Genel Bilgiler

Hipoparatiroidizm, toplumda 5,3 – 37 / 100 000 kişi prevalansında görülmektedir (7). Otoimmün, genetik, infiltrasyon, radyasyon, HIV enfeksiyonu gibi nedenlerle ortaya çıkar. Yetişkinlerde çoğunlukla tiroidektomi veya baş ve boyun cerrahisinin bir komplikasyonudur. Baş-boyun cerrahisi veya total tiroidektomi sonrası %10 oranında geçici hipoparatiroidizm görülür. Altıncı aydan daha uzun süre devam etmesi kalıcı hipoparatiroidizme işaret eder. Otoimmün hipoparatiroidizm izole ya da otoimmün poliglandüler sendrom ile birlikte görülebilir. Paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentezleyememesi, paratiroid bezinin gelişimsel defekti ya da kalsiyum algılayıcı reseptör ("calcium sensing receptor", CaSR) mutasyonları daha az görülen nedenlerdir (7, 8) (Tablo 2).

Akut kalsiyum değışikliklerinde, hiperventilasyon sendromu (respiratuvar alkaloz), masif kan transfüzyonu (sitrata), travma sonrası rabdomiyoliz, kemoterapiye bağlı tümör lizis sendromu, intravenöz infüzyon veya lavmanla fosfat verilmesi akla gelmelidir.

İlaçlara bağlı hipoklasemi bisfosfonatlar, denosumab ya da sineklaset kullanımında ortaya çıkabilir. iPTH düzeyi genellikle yüksek veya normaldir.

Reversibl hipoparatiroidizm, sıklıkla hipomagnezemi ile birlikte dir. Steatore, karaciğer hastalıkları ya da böbrek yetersizliği vitamin D metabolizma bozukluğunu gösterir. Hipokalsemi, hiperfosfatemi, iPTH yükselmesi ve Albright Hereditör Osteodistrofi ile birlikte ya da tek başına D vitamini metabolitlerinin normal olması paratiroid hormon direncini gösterir (1-6).

Tablo 2. Paratiroid hormon düzeyine göre hipokalsemi nedenleri

Düşük PTH	Yüksek PTH (Hipokalsemiye sekonder)
Genetik	Vitamin D eksikliği
Anormal paratiroid bezi gelişimi	Vitamin D rezistansı
Anormal PTH sentezi	PTH rezistansı
CaSR aktivasyon mutasyonu (otozomal dominant hipokalsemi veya sporadik izole)	PTH missense mutasyonu Psödohipoparatiroidizm Hipomagnezemi
Cerrahi sonrası (tiroidektomi, paratiroidektomi, radikal boyun diseksiyonu)	Renal Hastalık
Otoimmün	Akut Pankreatit
Otoimmün poliglandüler sendrom	Osteoblastik metastaz
CaSR aktive edici mutasyonu	Hiperfosfatemi Akut respiratuvar alkaloz
Paratiroid bezi infiltrasyonu (granümatöz, demir yüklenmesi, metastaz)	Tümör lizis sendromu Sepsis Akut ciddi hastalık
Radyasyon ilişkili paratiroid bezi destrüksiyonu	
Aç kemik sendromu	
HIV enfeksiyonu	

Başvuru Şikayetleri

Hipoparatiroidizmde semptomlar hipokalseminin derecesi ve gelişme hızına göre ortaya çıkar. Akut gelişen hipokalsemide serum kalsiyum seviyeleri normalin çok

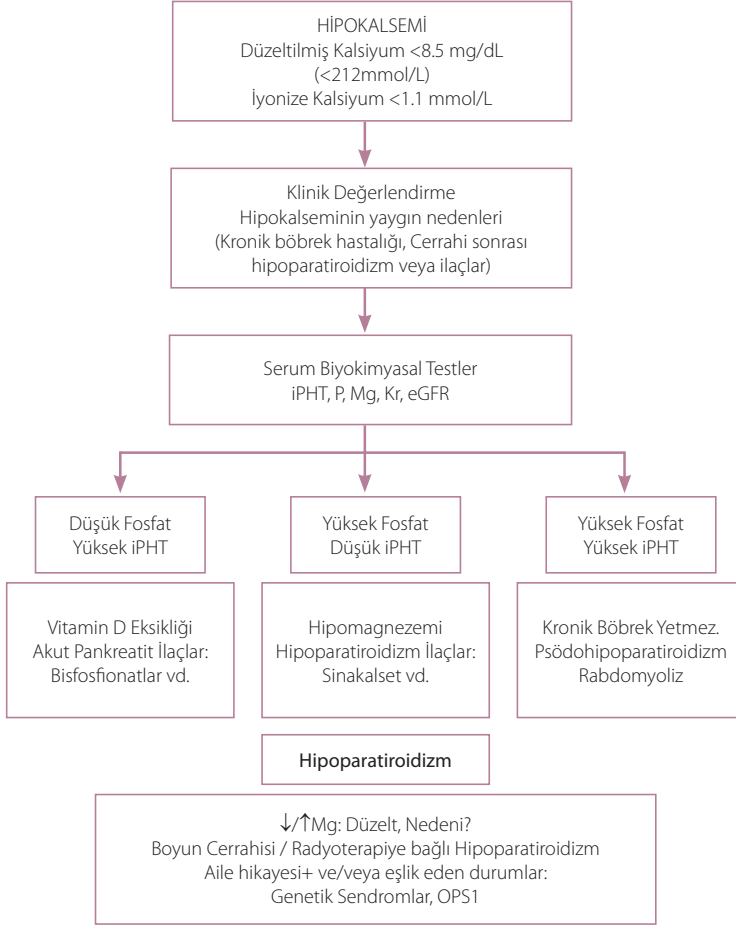
az altında olsa dahi klinik bulgu verebilir. Kronik hipokalsemide çok daha düşük serum kalsiyum seviyelerinde bile aşikar semptom görülmeyebilir (1-6) (Tablo 3).

Tablo 3. Organlara ve sistemlere göre hipokalseminin klinik bulguları

Sistem - Organ	Akut Bulgular	Kronik Bulgular
Sinir Sistemi	Nöbet Ağız çevresi ve ekstremitelerde parestezi Chvostek ve Trousseau Belirtileri Tetani Koma	
		Nöropsikiyatrik bulgular (anksiyete, depresyon, bipolar bozukluklar) Psödötümör serebri Ekstrapramidal Bozukluk (Fahr Hastalığı)
Kardiyovasküler Sistem	Hipotansiyon Kalp yetmezliği Kardiyomyopati QT/QTc süresinde uzama 2-1 Atrioventriküler blok veya 2./3.Derece Atrioventriküler blok	
Solunum Sistemi	Laringeal stridor, bronkospazm	
Göz		Katarakt, Kornea kalsifikasyonu, papilla ödemi
Böbrek	Hiperkalsüri	
		Filtrasyon hızında azalma, Böbrek taşları, Nefrokalsinozis
Diş		Bozuk diş yapısı, Enamel hipoplazisi
Deri		Alopesi, kseroderma

Akut dönemde hafif hipokalsemide el ve ayak parmak uçları ile ağız kenarında parestezi ve kas krampları görülür. Ağır hipokalsemilerde hayatı tehdit edebilen fokal veya jeneralize nöbetler, tetani, laringospazm, karpopedal spazm, yorgunluk, anksiyete, depresyon ve psikoz görülebilir.

Ayırıcı tanı yaparken tiroidektomi veya baş ve boyun cerrahisi geçirme öyküsü, ailede hipokalsemi ve hipokalseminin başlama yaşı değerlendirilmelidir. Ağır bir immün yetmezliği varsa Di George Sendromu tanısı, adrenal yetersizlik veya mukokütanöz kandidiazis varsa Poliglandüler Otoimmün Tip 1 Sendrom tanısı düşünülmelidir. Malnütrisyon, diyabetik ketoasidoz tedavisi, alkolizm, ishal veya renal magnezyum kaybı yapan ilaçların kullanımı varsa hipomagnezemi akla gelmelidir (Şekil 1).



Şekil 1. Hipokalsemi etiyojisine yaklaşım

Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Hipokalseminin derecesine göre sistemler ve organlara ait hafif bulgulardan epileptik nöbet, kalp yetmezliği ve laringospazma kadar farklı klinik bulgular tespit edilebilir (Tablo 2). Postoperatif hipoparatiroidizme bağlı akut dönemde hafif hipokalsemi ile el ve ağızda paresteziler, kas krampları ortaya çıkar. Ağır hipokalsemilerde ise fokal veya jeneralize epileptik nöbetler, laringospazm, karpopedal spazmlar, anksiyete, depresyon, psikoz, hipotansiyon, kalp yetmezliği ve aritmiler görülebilir.

Hipokalsemili hastanın fizik muayenesinde dikkat edilecek ilk bulgulardan birisi boyun bölgesinde yara izinin bulunmasıdır. Poliglandüler sendromlar açısından

kandidiyazis veya vitiligo varlığı ipucu olacaktır. Metal depolanması açısından jeneralize bronz görünüm ve karaciğer yetmezliği belirtileri saptanabilir (1-6) (Tablo 2).

Hipokalseminin önemli iki klinik bulgusu Chvostek ve Trousseau bulgularıdır. Chvostek bulgusu, kulak önünde maseter kası üzerine parmakla vurulduğunda fasiyal sinir uyarımı sonucunda yüz kasları, ağız ve burun kenarında kasılma oluşmasıdır. Trousseau bulgusu ise tansiyon aletinin manşonu sistolik kann basıncının hemen üzerinde olacak şekilde üç dakika kadar tutulduğunda el bileği ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon, parmaklarda addüksiyon (*ebe eli*) görülmesidir.

Oftalmolojik ve nörolojik muayenede kronik hipoparatiroidizme ait katarakt, bazal ganglionlarda kalsifikasyonlara bağlı ekstrapiramidal sendrom bulguları tespit edilebilir.

Albright Hereditör Osteodistrofisi psödohipoparatiroidizm (Tip 1a), kısa boy, yuvarlak yüz, kısa dördüncü metakarpal kemik ile karakterizedir. Paratiroid hormon reseptöründe direnç (G-alfa altünitesinde inkative edici mutasyon) hipokalsemi, hiperfosfatemi ve serum PTH yüksekliği ile sonuçlanır (1-7).

Laboratuvar Bulguları

Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde kullanılacak testler şunlardır (Şekil 1):

Acil servise başvurunun ilk aşamasında;

- » Total kalsiyum ve Albumin
- » Albümin düşük ise düzeltilmiş kalsiyum hesaplanmalı
 - » Düzeltilmiş serum kalsiyumu (mg/dL) = ölçülen serum kalsiyumu (mg/dL) + 0,8 x (4 - ölçülen serum albümini g/dL)
- » İyonize kalsiyum ve iPTH
- » Fosfat
- » Kan üre nitrojeni, kreatinin, eGFR, 25-Hidroksi vitamin D3
- » Elektrokardiyografi

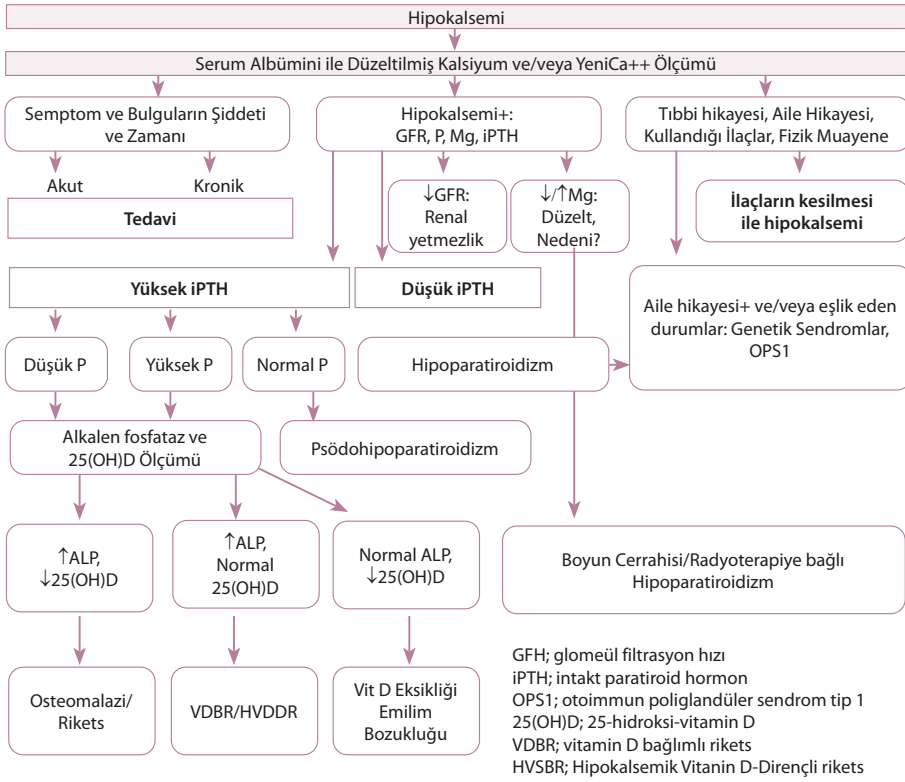
Serum kalsiyum düzeylerinin normal sınırları 8,5-10,5 mg/dL (2,12-2,62 mmol/L), iyonize kalsiyum düzeyi 4,65-5,25mg/dL (1,16-1,31 mmol/L), serum fosfor düzeyleri 3,0-4.5 mg/dL (0,96-1,44 mmol/L) ve paratiroid hormon normal düzeyleri 15-65 pg/mL arasındadır (1, 2).

İkinci aşamada amilaz, lipaz ve vitamin 25(OH)D ölçülmelidir.

Radyolojik Değerlendirme

Acil serviste etyolojik değerlendirme için EKG ilk planda değerlendirilmelidir. Akut hipokalsemilerin kardiyak bulguları arasında EKG'de QT aralığında uzama, aritmiler ve kardiyak yetmezlik bulgusu olanlarda ekokardiyografik değerlendirme

yapılmalıdır. Nörolojik anormallikler eşlik ediyorsa bazal ganglion kalsifikasyonu ve diğer patolojin saptanması için beyin görüntülemeleri (direkt kranial grafi bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntülemeleri) gerekebilir. Boyun ultrasonografisi tiroid ve paratiroid bezleri ve servikal lenf bezlerine ait patolojileri görüntüleyerek ayırıcı tanı için yardımcıdır. Renal komplikasyon riski arttığından nefrolitiazis veya nefrokalsinozis araştırmak için semptomlu vakalarda batin USG, direkt abdominal grafi ihtiyaç halinde batin BT ile görüntüleme yapılmalıdır (1-7).



Şekil 2. Hipokalsemi ayırıcı tanısı

Ayırıcı Tanı

Ölçülen PTH düzeylerine, hastanın tıbbi hikayesi ve kullandığı ilaçlara bağlıdır.

Hipokalsemi ayırıcı tanısı Şekil 2'de akış diyagramında gösterilmiştir.

Tedavi

Hipokalsemik hastaların tedavisinde kalsiyum tuzları ve vitamin D analogları kullanılır (1-7).

İlk kez tanı alan veya tedavi altında semptomatik olan hastalar acilen tedavi edilmelidir.

Intravenöz kalsiyum tedavi endikasyonları :

- » EKG'de QT uzaması
- » Şiddetli semptomların varlığı (tetani, laringospazm ya da konvülsiyon)
- » Oral kalsiyum tedavisi aldığı halde semptomları düzelmemesi,
- » Asemptomatik olsa bile kalsiyum düzeyi 7,5 mg/dL altında olan hastalara intravenöz kalsiyum verilmelidir.

Hafif semptomları bulunan ve kalsiyum düzeyleri 7,5 mg/dL üzeri saptananlarda ağızdan kalsiyum verilmesi yeterlidir (1-5).

Akut Hipokalsemi Tedavisi

Tetani, laringospazm ya da konvülsiyon varsa acil tedavi edilmelidir. Akut ve semptomatik hipokalsemi intravenöz kalsiyum ile tedavi edilmelidir. Şiddetli hipokalsemide 10 dakika içerisinde tek seferde en fazla 200 mg elementer kalsiyum verilmelidir. Tedavi için kalsiyum glukonat tercih edilir. Ayrıca kalsiyum klorid kullanılırsa damar dışına kaçtığından doku nekrozu nedeni olacağından santral venöz yoldan verilmelidir (1-5).

Kalsiyum glukonatin (%10'luk 10 ml) bir ampülünde 93 mg elemental kalsiyum, kalsiyum klorürün ise 272 mg elementer kalsiyum vardır. Bir veya iki ampül kalsiyum glukonat % 5 dekstroz içinde 10 – 20 dakikalık intravenöz infüzyonla verilir. Serum kalsiyumu 1-2 saat sonra kontrol edilerek gerekirse ilave dozlar tekrarlanır. Vakamızda da en az 30 dakika içinde kalsiyum glukonat iki ampul %5 dekstroz içinde verilmiştir. Semptom ve klinik bulguların devam etmesi nedeniyle iki saat sonra aynı tedavi tekrar uygulanmıştır. Yaklaşık altı saatlik takip sürecinde vakanın semptomları ve klinik bulguları ile serum kalsiyum düzeyleri istenen düzeylere çıkmıştır. Takip eden dönemde ayaktan kullanacağı aktif vitamin D3 ve kalsiyum preparatları ile tedavisi planlanmıştır.

Hızlı verildiğinde kardiyak arrest riski nedeniyle % 5 dekstroz 100 ml içinde kalsiyum glukonat (%10'luk 10 ml, 93 mg elementel kalsiyum) iki ampul infüzyon hızı dakikada 10 mL'yi aşmamalıdır.

İnfüzyona belirtiler kayboluncaya kadar ya da serum kalsiyum düzeyi 7 mg/dL üzerine çıkıncaya kadar yavaş olarak devam edilir. Oral tedavi etkili oluncaya kadar 400-1000 mg/24 saat dozunda olacak şekilde kalsiyum infüzyonu yapılabilir. Elementer kalsiyum (10-15 mg/kg) 6-8 saat üzerinde infüze edilmeli ve serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir.

Kalsiyum ihtiyacı yüksek olan veya dirençli vakalarda uzun süreli tedavi için intravenöz infüzyon devam ettirilmesi gerektiğinde %10'luk kalsiyum glukonat 10

ampül, %5 dekstroz 1000 cc içinde 1 mg/ mL elemental kalsiyum içeren solüsyon hazırlanır. Saatte yaklaşık 50 ml ile (50 mg/saat) infüzyona başlanır. Saatlik aralıklarla serum kalsiyum seviyesi kontrol edilerek infüzyon hızı ayarlanır. Hastaların gereksinimleri genel olarak 0,5-3 mg/kg saat arasındadır. Oral tedaviye başlandıktan sonra serum kalsiyum seviyeleri kontrol edilerek infüzyon yavaş yavaş kesilir.

Digitoksin kullananlarda kalsiyum dikkatli verilmelidir. Akut hipokalsemi de aynı zamanda oral kalsiyum ve kısa etkili D vitaminine erken dönemde başlanmalıdır.

Kronik Hipokalsemi Tedavisi

Kronik hipoparatiroidizmi ve hipokalsemi (albümin ile düzeltilmiş kalsiyum <8.0 mg/dL) bulunan tüm hastalar tedavi edilmelidir. **Hiperkalsiüri ve hiperkalsemiyi engellemek için düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum değerleri normal referans aralığının alt sınırında veya alt sınırın hemen altında tutulmalıdır.** Aktif D vitamini analogları 25-OH D vitamin düzeylerini normale getirmez. Bu nedenle yeterli 25(OH)D vitamini düzeyleri (20-50 ng/mL) sağlanmalıdır. Düşük magnezyum düzeyleri hipoparatiroidizme yol açacağından serum magnezyum düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Günlük 800-2000 mg elementel kalsiyum alımı önerilir. Gastrointestinal sistemden tek seferde yaklaşık 500 mg kalsiyum emilimi olur. Hastalar bu dozun üzerindeki kalsiyumdan yarar görmeyebilirler. Bu nedenle oral kalsiyum preparatları günde iki veya üç defa uygulanmalıdır (4-7).

Tedavinin ilk aşamasında aktif vitamin D analogları kalsitriol 0,25-2,0 µg/gün, alfakalsidol 0,5-4,0 µg/gün ve bölünmüş dozlarda kalsiyum kullanılır. Serum fosfat ve magnezyum düzeyleri normal aralıkta bulunmalıdır. Hiperkalsiüride kalsiyum alımı azaltılırken sodyumdan kısıtlı diyet ile tiazid kullanımı tedaviye eklenebilir.

Kronik hipokalsemi tedavisinde hedef, kalsiyum düzeylerini 8,5-9,5 mg/dL düzeylerinde, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının <400 mg/gün (erkeklerde <300mg/gün ve kadınlarda <250 mg/gün) olmalıdır. Daha düşük kalsiyum düzeylerinde, hiperfosfatemiyeye bağlı katarakt eğilimi ortaya çıkar. Serum kalsiyum fosfat çarpımı <55mg/dL altında tutulmalıdır.

Kronik hipokalsemi de oral kalsiyum tuzları verilir. Kalsiyum karbonat tercih edilmelidir. Yaklaşık %40 elementer kalsiyum içerir ve en ucuzudur. Kalsiyum glukonat %9, kalsiyum laktat %13, kalsiyum sitrat %21, trikalsiyum fosfat ise %39 elementer kalsiyum içerir. Ama yeterli emilim için asidifikasyon gerekir. Aklorhidride ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eden ilaç kullanımında dikkat edilmelidir. Kalsiyum karbonat 1 gr ya da daha az bölünmüş dozlarda gıda ile (narenciye içeren içecekler gibi) verilirse maksimal emilime uğrar. Görece 1500-3000 mg gün-1'lük elementer kalsiyum içeren yüksek doz kalsiyum tuzları önerilir.

Vitamin 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Sekiz hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame sağlanır. Tedaviye başlandıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Hedef düzeye ulaşılmazsa ek doz verilebilir.

Vitamin 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/mL olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur. Vitamin D 1500-2000 IU idame dozu ile tedaviye başlanabilir.

Böbrek hasarına bağlı 1- α hidroksilaz eksikliğinde, hipoparatiroidizm (PTH direnci), ya da vitamin D-bağımlı raşitizmde kalsitriol 0,25-1 μ g/gün ya da dihidrotaşisterol 0,2-1,0 mg/gün verilebilir. Kalsitriol ve 1- α (OH)D hızlı etkilidir ve ilaç kesilince etkisi daha çabuk azalır. Kalsitriol ve al fakalsidiolun etkisinin başlaması 1-2 gün ve etki bitişi 2-3 gündür. Bunun yanında ergokalsiferolün ve dihidrotaşisterolün 4-7 gündür. Etki bitişi ergokalsiferolde haftalar – aylar, dihidrotaşisterolde ise 7-21 gün sürer.

Hiperfosfatemisi olan ve/veya kalsiyum-fosfor çarpımı yüksek olan hastalarda artmış ektopik kalsifikasyon riskinden dolayı, diyetle fosfor kısıtlaması, vitamin D dozu azaltılıp kalsiyum alımı artırılabilir. Hipoparatiroidizmli olgularda fosfor bağlayıcı ajanların kullanımı açısından yeterli veri yoktur.

Hipokalsemi ile birlikte hipomagnezemi varsa magnezyum verilmelidir (5). Hipomagnezemi, potasyum veya kalsiyum eksikliği ile birlikte olduğu durumlarda yeterli magnezyum replasmanı yapılmadan potasyum veya kalsiyum eksikliğine ilişkin belirtiler düzeltilemez. Serum Mg düzeyi 1,2 mg/dL'nin altına düşüncüye kadar olgular asemptomatik olabilir. Magnezyum tedavisine başlanılmadan önce hastanın böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Hafif magnezyum düşüklükleri veya asemptomatik olgular diyet ve peroral magnezyum ile tedavi edilebilir. Magnezyum eksikliğinde serum Mg < 1,0 mg/dL olgularda vertigo, disoryantasyon, ataksi, depresyon, psikoz, letarji, tetani, bronkospazm ve solunum güçlüğü izlenebilir. Bu şekilde ağır hipomagnezemili veya semptomatik olgularda tedavi parenteral olarak yapılır. **Tetani, nöbet ve aritmi ile seyreden acil durumlarda 10-20 mEq MgSO₄ bolus tarzında birkaç dakika içinde intravenöz verilir. Sonrasında infüzyon ile 10-15 mEq/saat'te gidecek şekilde tedaviye 1-2 saat devam edilir. Serbest SO₄ iyonları, kalsiyumun idrar ile atılımını arttırdığı için, özellikle hipokalsemik olgularda Mg SO₄ yerine magnezyum klorid veya magnezyum glukonat formlarının intravenöz kullanılması daha uygundur.** İntravenöz magnezyum 100 mEq/24 saat üzerinde verilmelidir. Paranteral magnezyumun büyük kısmı idrarla atıldığından vücut depolarını yenilemek için oral magnezyum preparatları da kullanılır. Böbrek hasarında magnezyum dozları azaltılmalıdır. Vitamin D eksikliği varsa genellikle 25 (OH) D verilmesi yeterlidir. Hipomagnezemiye kötüleştirilebileceği için tedavide 1,25 (OH)₂ D kullanılması önerilmez.

Kalsiyum ve D vitamini ile kalsiyumu kontrol altında tutulamayan hastalarda rhPTH(1-84) kullanımını (FDA, 2015, EMA 2017) onaylamıştır (9). Paratiroid hormon (intakt PTH) ve analoglarının [rhPTH(1-34)] kullanımı aktif D vitamini dozunun ve kalsiyum ihtiyacının azalmasına yol açmıştır. Fakat hiperkalsiüri, renal komplikasyonlar veya hayat kalitesi (QoL) üzerine etkilerine yönelik çalışmalar devam etmektedir (9).

Hipoparatiroidizm komplikasyonu akut hipokalsemi ve kronik hipokalsemi tedavileri uygun şekilde yapılmalıdır. Klinik, biyokimyasal ve radyolojik anormallikleri ortadan kaldırırken hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis ya da ektopik kalsifikasyona neden olmadan tedavi edilmelidir.

İzlem

Ciddi hipokalsemide serum kalsiyumu ilk tedavi ayında günlük, orta şiddetli hipokalsemide haftalık kontrol edilmelidir. Tedavi başlangıcından sonra serum PTH ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 2-4 hafta içerisinde incelenmelidir (1-6). En sık komplikasyon yetersiz tedavi ya da aşırı tedavidir. Hiperkalsemide böbrek taşları gelişebilir. Altı ayda bir idrarda kalsiyum kontrolü yapılmalıdır. İdrarı dilüe etmek için özellikle yatarken yeterli sıvı alınmalıdır.

Düşük idrar kalsiyumu tedaviye kötü uyumu, kalsiyumun yetersiz absorpsiyonunu ve artmış kemik uptake'ini gösterir. Nefrolitiazisten sakınmak için idrar kalsiyumu ölçümü önemlidir. Tedaviye başladıktan sonra 1-3 ay içinde kontrol edilmelidir.

Vitamin D toksitesinden sakınmak için, kalsiyum düzeyi monitörize edilmeli ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Serum kalsiyum, idrar kalsiyum ve serum kreatinin düzeyleri sıklıkla ölçülmelidir. Asemptomatik hiperkalsiüri ile erken toksisite tanımlanabilir. Daha ciddi vitamin D intoksikasyonu semptomatik ve asemptomatik hiperkalsemi ile birlikte. Toksikite sırasında renal fonksiyonlar bozulabilir. Tekrarlayan vitamin D toksitesisi progresif renal yetersizliğe neden olur. Hiperkalsemi olursa, vitamin D ve kalsiyum kesilerek izlenmelidir.

Tiazid diüretikler renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır ve vitamin D ve kalsiyum alanlarda hiperkalsemiyi presipite edebilir.

Hafif hipoparatiroidizmlili hastalarda sodyum kısıtlaması ile uzun etkili tiazid diüretik total ve iyonize serum kalsiyum düzeylerini artırır. Fosfat bağlayan anti-asitler serum fosfat düzeyini azaltır. Renal fosfat klirensi arttıkça serum kalsiyum düzeyleri de artacağından hipoparatiroidizmlili hastalarda kullanılabilir.

Hipoparatiroidizm düşük kemik döngülü bir durum olduğundan DXA ile rutin kemik yoğunluğu ölçümü önerilmemektedir.

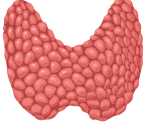
Gebelikte ve emzirme döneminde aktif D vitamini ve kalsiyum kullanımı gebeliği olmayan kadınlarla aynıdır. Hipokalsemi preterm doğumu tetikleyebileceği ve yenidoğanı hiperparatiroidizme maruz bırakabileceği için gebelikte hipoparatiroidizm yüksek riskli bir durum olarak değerlendirilmelidir. Gebelikte ve emzirme döneminde 2-3 haftada bir iyonize kalsiyum veya düzeltilmiş total kalsiyum düzeylerine bakılmalı ve normalin alt sınırında tutulacak şekilde takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *Bmj*. 2008;336(7656):1298-302.
2. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723.
3. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V ve ark. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine*. 2020;69(3):485-495.
4. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-36.
5. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. • 2022 16. Baskı. Temmuz 2022,155-192.
6. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, ve ark. 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33-R63.
7. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA ve ark. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284-99.
8. Goltzman D. Diagnostic approach to hypocalcemia (<https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypocalcemia>, Erişim Tarihi 10.12.2022).
9. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, Bosco D, Spada A, Grimaldi F ve ark. PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of E-icacy and Quality of Life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(9):3590-7

ACİLDE TİROİD HASTALIKLARI





BÖLÜM 23

TİROTOKSİK KRİZ

Mehtap ÇAKIR¹

OLGU

67 Yaş, Kadın Hasta Hasta bakımevinde kalıyor. Görevli personel tarafından ajitasyon nedeni ile acil servise getirildi. Onbeş gün kadar önce ağır bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastada son bir haftadır giderek artan huzursuzluk, uykusuzluk, aşırı terleme, ellerde titreme izlenmiş. Hasta son gün ajite olarak etrafa saldırmış, yediğini kusmuş. Güçlülükle yatırılarak acil servise getirilmiş. Öyküsünde geçmişte bir dönem tiroid ilacı kullandığı belirtiliyor. Hipertansiyon ve D vitamini eksikliği nedeniyle düzenli nebivolol 5 mg 1x1, asetil salisilik asit 81 mg 1x1, D vitamini damla 1000 IU/gün kullanmakta olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede hasta ajite, muayeneye koopere olamıyor. Değerlendirilebildiği kadarıyla; ateş: 39°C, kan basıncı: 170/100 mmHg. Yüz hiperemik, tiroid evre 2 diffüz düzgün yüzeyli ele geliyor, yutkunmakla mobil. Solunum seslerinde takipne mevcut, AC sesleri normal. Kalp taşikardik, 132/dk, üfürüm yok. Artmış barsak sesleri mevcut. Ellerde belirgin tremor, cilt nemli, nabızlar açık. Laboratuvar tetkiklerinde; rasgele kan şekeri: 138 mg/dL, AST: 56 (0-35) IU/L, ALT: 61 (0-45) IU/L, kreatinin: 1.2 (0.51-1.1) mg/dL, Na: 138 (136-146) meq/L, K: 3.6 (3.4-5.1) meq/L, Ca: 9.4 (8.5-10.5) mg/dL, Hb: 11 (12-14) g/dL, Hct: %40 (33.3-45.7), beyaz küre: 11.900 (3.600-11.200) mm³, trombosit: 213.000 (159.000-386.000) mm³, serbest T4: 3.2 (0.93-1.77) ng/mL, serbest T3: 7.2 (2-4.4) pg/mL/25(OH)D, TSH: 0.001 (0.27-4.2) IU/mL saptandı.

Aşikâr hiperitoridisi olan hastanın hipertermi, taşikardi, hipertansiyon ve ajitasyon varlığı nedeni ile tirotoksik kriz düşünüldü. Hastaya anti-tiroid ilaç tedavisi

¹ Prof. Dr., Acıbadem Kent Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, mehtapcakir@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5971-7685

olarak nazogastrik tüpten propiltiourasil, tiroid hormon sekresyonunu azaltmak için oral lügel solüsyonu, ateş düşürücü olarak iv. asetaminofen verildi, besleme ve hidrasyon amaçlı iv. %5 dextroz-%0.45 serum fizyolojik karışım sıvı başlandı. Hasta kardiyoloji ve nöroloji bölümünce konsülte edildi.

Tanı Kriterleri

- » Aşikâr hipertiroidi varlığı (düşük TSH yüksek T4 ve T3).
- » Şiddetli tirotoksikoz bulguları (yüksek ateş, belirgin taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, şuur değişikliği ve gastrointestinal semptomlar).
- » Burch-Wartofsky tanı kriter puanları ≥ 45 .

Tanım

Tirotoksik kriz, nadir olmakla birlikte tirotoksik bulguların şiddetli bir şekilde görüldüğü, hayatı tehdit eden bir durumdur. Hastanın tiroid hormon değerleri tirotoksik krize girmeyen hastaların değerlerinden çok farklı değildir (1). Dolayısıyla tirotoksik kriz bir klinik tanıdır (1).

Genel Bilgiler

Tirotoksik kriz tablosu gelişen hastalar uzun süre hipertiroidi durumu tedavisiz kalmış veya tedavisini aksatmış vakalardır. Çoğu hastada etiolojide Graves hastalığı veya multinodüler guatr vardır, ancak nadiren hidatiform mol, subakut tiroidit, metastatik tiroid kanseri, TSH sekrete eden pitüiter adenom veya aşırı tiroid hormon alımına bağlı gelişen tirotoksik kriz de bildirilmiştir (1,2).

Öyküde hemen her zaman tetikleyici bir neden vardır. Tetikleyici nedenler iki grupta toplanabilir. Birincisi eşlik eden bir hastalık nedeniyle (enfeksiyon, cerrahi, doğum, travma, kontrolsüz diyabet, akut psikoz vb.) hastanın yüksek tiroid hormon düzeylerinden etkilenme ihtimali artar. İkinci grupta ise tiroid hormon düzeylerini yükseltebilecek ek bir sorun yaşanır (anti-tiroid ilacın kesilmesi, radyoaktif iyot tedavisi, iyotlu kontrast madde maruziyeti, amiodaron kullanımı, yüksek doz tiroid hormonu alınması, tiroid cerrahisi vb.). Daha nadir olarak tiroidin sert palpasyonu, aspirin intoksikasyonu, organofosfat zehirlenmesi, sorafenib, ipilimumab kullanımı, sitotoksik kemoterapi ile tetiklenen tirotoksik kriz vakaları bildirilmiştir (1,2). Mortalite oranları hastaneye yatan hastalarda %10-75 arası değişen geniş bir aralıkta bildirilmiştir (1).

Başvuru Şikayetleri

Hasta ateş, çarpıntı, aşırı terleme, iritabilite, anksiyete, ellerde titreme, bulantı, kusma, ishal, sarılık gibi bariz şikayetlerle başvurabilir. Ancak yaşlı veya hipofizer ya da adrenal yetmezliği olan bireylerde apatik ya da maskeli tirotoksikoz denen, hastada klasik tirotoksikoz bulgularının silik olduğu, örneğin sadece atrial fibrilasyonun olduğu bir tablo da görülebilir.

Tablo 1. Tirotoksik krizde Burch-Wartofsky tanı kriterleri (1,2).

BULGU		PUAN
Termoregülatuvar disfonksiyon Vücut ısısı (C°)	37.2 - 37.7	5
	37.8 - 38.3	10
	38.4 - 38.8	15
	38.9 - 39.3	20
	39.4 - 39.9	25
	≥ 40	30
Santral sinir sistemi (SSS) bulguları	Yok	0
	Hafif ajitasyon	10
	Deliryum, psikoz, aşırı letarji	20
	Konvülsiyon, koma	30
Gastrointestinal-hepatik disfonksiyon	Yok	0
	Diare, bulantı, kusma veya karın ağrısı	10
	Açıklanamayan sarılık	20
Kardiyovasküler disfonksiyon	Taşikardi (atım/dk)	
	90-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	≥ 140	25
Atrial fibrilasyon	Var	0
	Yok	10
Konjestif kalp yetmezliği	Yok	0
	Hafif (ödem)	5
	Orta (bilateral raller)	10
	Şiddetli (pulmoner ödem)	15
Tetikleyici olay öyküsü	Var	0
	Yok	10

Burch ve Wartofsky tarafından 1993 yılında tirotoksik kriz tanısı için bir puanlama skalası geliştirilmiştir (1,3). Yüksek ateş, belirgin taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, şuur değişikliği ve gastrointestinal semptomları olan hasta hızla değerlendirilerek var olan durumuna göre puanlaması yapılır. Eşlik eden başka bir

hastalığa bağlı gelişebilecek benzer bir bulgu varsa yine de, ampirik tedavi verilemek için, ilgili organ sistemi için en yüksek puan verilir. Puan toplamı <25 ise tirotoksik kriz ihtimali düşüktür, 25-44 arası ise hasta tirotoksik kriz geliştirmeye yakındır, ≥45 puan olan klinik tabloya sistemik dekompanasyon eşlik ediyorsa tiroid krizi kabul edilerek agresif tedavi yapılmalıdır (2,3).

Klinik Bulgular / Fizik Muayene Bulguları

Tirotoksik kriz en sık anti-tiroid tedavi görmeyen ya da kısmen tedavi olan kişide bir enfeksiyon sonrası tetiklenir. Böyle bir durumda ateş, çarpıntı ve terlemenin enfeksiyona bağlı olabilme ihtimali tanıyı geciktirebilir. Ciddi, hayatı tehdit eden 39.5°C-40°C'ye varan ateş yüksekliği olabilir. Hastanın guatrı, tiroidde üfürümü ve eğer Graves hastalığı varsa eşlik eden orbitopatisi olabilir. Santral sinir sistemi bulguları; anksiyete, huzursuzluk, duygusal açıdan labil olma, ajitasyon, nöbet geçirme, konfüzyon, psikoz, koma gelişebilir. Sinüs taşikardisi yanında diğer taşiaritmiler, konjestif kalp yetmezliği, sistolik hipertansiyon ya da volüm kaybına bağlı dolaşım kollapsı olabilir. Gastrointestinal olarak; akut karın bulguları, şiddetli karın ağrısı, intestinal obstrüksiyon, kolestatik sarılık, hepatosplenomegali olabilir.

Laboratuvar Bulgular

Hastanın tam kan sayımı, tam biyokimya, serbest T3, serbest T4, TSH, kan gazı, idrar tetkiki, koagülasyon testleri, mümkünse TSH reseptör antikoru ölçümü yapılmalıdır. EKG ve PAAC grafisi çekilmelidir. Ateşi olan hastalarda idrar, kan ve balgam kültürü uygun şekilde alınmalıdır. Serum serbest T3 ve T4 düzeyleri komplike olmamış bir tirotoksik hastaninkinden hafif yüksek olabilir. Hatta eşlik eden hastalık nedeniyle serbest T3 düzeyleri normal aralıkta bulunabilir. Rabdomyoliz ve buna bağlı böbrek yetmezliği olabilir. Hepatik disfonksiyona bağlı olarak AST, ALT, LDH ve bilirubin yüksekliği olabilir. Enfeksiyon olmasa bile lökositoz ve hafif sola kayma olabilir. Elektrolitler genelde normaldir ama hafif hiperkalsemi olabilir. Graves hastalığına sekonder tirotoksikozlarda eşlik eden Addison hastalığı olabileceği akılda tutulmalıdır. Serum kortizolünün diğer akut hastalıklarda olduğu gibi yüksek olması beklenir. Düşük veya düşük normal olması anormal kabul edilir.

Radyolojik Değerlendirme

Yatak başı tiroid ultrasonografisi ile tipik Graves hastalığı bulguları saptanması ve tiroid bezi vaskülaritesinde belirgin artma (tiroid inferno paterni) tanıya yardımcı olur. Şuur değişikliği olan hastalarda kranial MR veya kontrastsız kranial BT çekilmesi gerekir.

Ayırıcı Tanı

Acil serviste görülen her hastada iyi bir sistem sorgusu (hastanın geçmiş tiroid hastalığına yönelik) ve muayene sırasında tiroid palpasyonu mutlaka yapılmalıdır. Ateşi 38°C ve üzerinde olan, kalp hızı ≥ 130 /dk. olan, SSS, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem gibi farklı organ sistemlerine dair bulguları olan bir hastada tirotoksik kriz akla gelmelidir. Tirotoksik krizde genelde tetikleyici neden enfeksiyondur ve bu nedenle yüksek ateş, taşikardi enfeksiyona bağlanabilir. Bu noktada hastada eşlik eden santral sinir sistemi bulguları olması, varsa ajitasyonu öykü ve fizik muayene ile birleşince tirotoksik krizi akla getirmelidir.

Tedavi

Tirotoksik kriz tedavisi yoğun bakımda yapılmalıdır. Tedavi beş ana başlıkta toplanabilir. Tirotoksikoz tedavisi (tiroid hormon üretim, sekresyon ve serum düzeylerinin azaltılması), sistemik problemlere yönelik (ateş, hipovolemi, şok, dissemine intravasküler koagülasyon) destek tedavisi, kardiyovasküler, nörolojik, hepatogastrointestinal olmak üzere organa özel sorunların tedavisi, tirotoksik krizi tetikleyen hastalığın tedavisi, kalıcı tedavi (2).

1. Tiroid hormon üretim, sekresyon ve serum düzeylerinin azaltılması: T4-T3 sentezini bloke etmek için verilecek anti-tiroid ilaç olarak öncelikli tercih propiltiyourasil (PTU) olmalıdır. Bunun sebebi PTU'nun periferik dokularda da T4-T3 dönüşümünü azaltıcı etkisidir. PTU oral veya nazogastrik tüpten verilir. Nazogastrik tüp için oral formundan tablet ezilerek hazırlanmalıdır. Doz olarak 4 saatte bir 200-250 mg PTU olarak başlanır (1). PTU yok ise metimazol (MMI) 4 saatte bir 20 mg verilebilir (1). MMI intravenöz formu ülkemizde yoktur. Ancak bulunabilirse, intravenöz MMI 30 mg/gün doz önerilmektedir (2).

Tiroid bezinden tiroid hormon sekresyonunun azaltılması için ise inorganik iyot verilmesi önerilir. Oral yoldan Lugol solüsyonu olarak 3x10 damla veya satüre potasyum iyodür olarak 4x5 damla verilebilir (1). İnorganik iyot anti-tiroid ilaçlardan bir saat sonra verilmelidir. Aksi takdirde alınan yüklü miktarda iyotla tiroid hormon sentez ve depoları artacaktır. Bu nedenle anti-tiroid ilaçlarla beraber tirotoksik kriz kontrol altına alınana kadar verilmeli ve mutlaka anti-tiroid ilaç dozu azaltılmadan önce kesilmelidir.

Diğer bir yaklaşım inorganik iyot yerine oral olarak yağda çözünür radyokont rast ajan verilmesidir. Pek çok kaynakta sodyum ipodat veya iopanoik asit verilmesi önerilmekle birlikte bu ajanlar ülkemizde yoktur. Etki mekanizması olarak, bu ajanlardan organik bağlı olan iyot deiodinize olarak iyodür salınımı olur. İyodür ekstratiroidal dokularda T4 – T3 dönüşümünü de inhibe ederek T3 düzeylerini hızla düşürür. Bu ajanlar özellikle çocuklarda olabilecek, dışardan masif tiroid hor-

monu alınması tarzı akut zehirlenmelerde periferde dönüşümü inhibe ettiği için etkilidir. (Şiddetli gastrointestinal bulgular nedeniyle oral alamayan hastalarda rektal anti-tiroid ve iyot tedavisi için bir sonraki bölüm ve tablo 3'e bakınız).

PTU ya da MMI ile hepatit veya agranülositoz tarzı ciddi yan etki gelişen ya da iyot allerjisi olan hastalarda T4 sentezini inhibe etmek için lityum karbonat verilebilir. Ancak kaşıntı ya da döküntü gibi minör yan etki gelişmesi PTU veya MMI kullanımını engellememelidir. Lityum öncelikle 4x300 mg dozda başlanıp sonra serum lityum düzeyleri 1 meq/L civarı tutulacak şekilde ince doz ayarı yapılabilir.

Tiroid hormonlarının hem serum hem enterohepatik dolaşımını azaltmak için kullanılan bir tedavi de oral kolestramin verilmesidir. Kolestramin 3-4x4 gram dozda önerilmektedir (2).

Dolaşımdaki tiroid hormonu düzeylerini azaltmak için bir diğer yöntem plazmaferez uygulanmasıdır (2). Japon Tiroid Birliği kılavuzu 24-48 saat içinde anti-tiroid, iyot, beta bloker ve steroid tedavisine cevap alınamayan vakalarda taze donmuş plazma ile plazmaferez yapılmasını önermektedir (2).

Nadiren de olsa şiddetli krizle gelen ve tiroidektomi düşünülen hastalar plazmaferez ile hazırlanarak opere olabilir. Anti-tiroid ilaçları tolere edemeyen Graves hastalarında preoperatif plazmaferezin etkinliğini inceleyen bir derlemede, sT3 düzeylerinde ortalama %40-89, sT4 düzeylerinde ise %20-70 azalma olduğu, seans sayısının hastaya göre değişeceği rapor edilmiştir (4). Plazmaferezden sonra hastalarda kanama riski artışının unutulmaması, bu nedenle preoperatif plazmaferez ile cerrahi arasında 48 saat süre bırakılması gerektiği vurgulanmıştır (4).

2. Sistemik problemlere yönelik destek: Malnütrisyon düşünülüyorsa iv. vitamin B1 100 mg.ve dextroz verilmesi önerilir (2).

Ateş tedavisinde asetaminofen kullanılabilir. Doz olarak ≥ 50 kg hastada 4x500-1000 mg iv. veya PO verilebilir. Asetil salisilik asit T4 ve T3'ün serum proteinlerine bağlanmasını kompetitif olarak azalttığı ve serum düzeylerini artırabileceği için tercih edilmez. Hipotermik battaniye, alkollü sünger ve buz aküleri ile de vücut soğutulmaya çalışılmalıdır.

Ateş, kusma ve diare nedeniyle gelişen sıvı kaybı vasküler kollapsı önlemek ve besleme amaçlı tercihen %0.45 izotonik -%5 dekstroz karışım çözümü ile yerine konmalıdır. Hiperkalsemi varsa hidrasyonla düzelecektir.

Tirotoksik krizde rölatif adrenal yetmezlik gelişebilir. Yüksek doz steroid tedavisi aynı zamanda ekstratiroidal T4-T3 dönüşümünü de inhibe eder. Hidrokortizon 200-300 mg iv. başlangıç dozu sonrası 3x100 mg birkaç gün verilebilir. Sonrasında doz hızla azaltılıp, yerine metilprednizolon ya da deksametazon verilebilir.

3. Organa özel sorunların tedavisi: Hastanın kardiyak durumu bir kardiyolog ile beraber değerlendirilmelidir. Hastanın sinüs taşikardisi ve buna sekonder kalp

yetmezliği olabileceği gibi, kardiyomiyopatiye sekonder yetmezliği de olabilir. Periferel etkileri nedeniyle bu amaçla en sık kullanılan ajanlar beta-blokerlerdir. Belirgin taşıkardisi olanlarda kalp hızının azaltılması kalp yetmezliğini azaltır ancak kalp yetmezliği kardiyomiyopatiye sekonder ise beta bloker tedavinin kalp yetmezliğini ağırlaştırabileceği unutulmamalı, dikkatli kullanılmalıdır. Beta-bloker ajanlar içinde en sık kullanılan ve kılavuzlarda klasik olarak önerilen ilaç propranololdür. Ancak bazı hastalarda beta bloker rölatif veya kesin kontrendikasyonları bulunabilir. Astımı olanlarda selektif olmayan beta-bloker tedavi bronkospazmı tetikleyebilir. Bu nedenlerle Japon Tiroid Birliği kılavuzunda ilk tercih olarak Killip sınıf III ve altı kalp hızı ≥ 150 / dk.da olan hastalarda kardiyoselektif beta-bloker esmolol önerilmektedir (2). Başlangıç dozu 0.25-0.5 mg/kg 5 - 10 dakika içinde verilip, sonra 0.05 - 0.1 mg/kg/dakika devamlı infüzyon ile devam edilir. İstenmeyen bradikardi atropin ile geri döndürülebilir ancak esmolol etki süresi ve eliminasyon yarı ömrü kısa olduğundan kullanımı avantajlı bir ajandır. Kalp hızı <150 /dk. olan hastalarda oral ajan olarak beta 1-selektif bisoprolol ve selektif olmayan propranolol verilebilir. şiddetli tirotoksikozda klirensi arttığından propranolol 4x80mg PO gibi yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir. Alternatif olarak beta-blokerlerin kontrendike olduğu KOAH veya bronşial astımı olan hastalarda, kalp hızını yavaşlatmak için diltiazem veya verapamil iv. verilebilir (2). Hedef kalp hızı ≤ 130 /dk.dir, kalp hızı <80 /dk. veya sistolik kan basıncı <80 mmHg olduğunda beta bloker tedavi kesilebilir (2).

Atriyal fibrilasyon varsa şiddetli renal yetmezlik olmayan hastalarda digoksin kullanılabilir. Tirotoksikozda digoksin klirensi hızlanır, önce 0.125-0.25 mg iv. verilip, toksisite bulguları da çıkmayacak şekilde idame doza geçilmelidir (2). Atriyal fibrilasyona sekonder hemodinami bozulduğunda sol atriyal trombus ekarte edildikten sonra kardiyoversiyon yapılması önerilmektedir (2). Kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmini idame ettirmek için Ia ve Ic sınıfı anti-aritmikler önerilmektedir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda amiodaron birinci tercih ajandır (2). Persistan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda CHADS₂ (atriyal fibrilasyon inme riski değerlendirmesi) skorlamasına göre inme riski hesaplanarak ≥ 2 puan olan hastalarda antikoagülan tedavi de başlanabilir (2). CHADS₂ puanı 1 olan hastalarda dabigatran (trombin inhibitörü) ya da apiksaban (faktör Xa inhibitörü) nerilmektedir (2).

Killip sınıf \geq III konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda Swan-Ganz kateter ile hemodinamik monitorizasyon önerilmektedir, diüretik olarak furosemid tercih edilebilir (2). Killip sınıf IV hastalarda sistolik kan basıncı 70-90 mmHg ise pozitif inotrop ajan olarak dopamin 5-20 μ g/kg/dk. iv. verilmelidir. Kardiyojenik şoktaki hastada veya sistolik kan basıncı ≤ 70 mmHg olan hastada dobutamin ~ 10 μ g/

kg/dk. verilmelidir. Bu ajanlarla kan basıncı yükselmezse norepinefrin 0.03-0.3 µg/kg/dk. verilebilir (2).

Hastanın şuur bozukluğu, konvülsiyon gibi santral sinir sistemi bulguları varsa serebrovasküler hastalık, menenjit, metabolik anormallik, ilaç intoksikasyonu gibi eşlik edebilecek muhtemel durumlar mutlaka değerlendirilmelidir. Bu hastalarda ilk öncelik solunum yolu kontrolü, yeterli oksijenasyon ve damar yolu açılması olmalıdır. Santral sinir sistemi bulgusu olarak sadece ajitasyon, deliryum, psikoz varsa ve hasta oral alabilecekse risperidon veya olanzapin verilebilir (2). Oral alamıyorsa haloperidol iv. veya olanzapin im. verilebilir.

Konvülsiyon tirotoksik krize bağlanırsa benzodiazepinler ilk seçilecek ilaç grubudur (2). Diazepam 10 mg iv. iki kere yapıldıktan sonra konvülsiyon devam ederse fenobarbital 15-20 mg/kg iv. önerilmektedir (2). Konvülsiyonlar yine devam ederse thiopental 3-5 mg/kg iv. veya thiopental 3-5 mg/kg/saat iv. bölünmüş dozlarda ya da propofol 1-2 mg/kg iv. veya propofol 2-5 mg/kg/saat bölünmüş dozlarda verilebilir (2). Koma varsa kalp yetmezliğine bağlı hipoksi, şok, karaciğer veya böbrek yetmezliği, ciddi enfeksiyon (menenjit vb.), serebrovasküler olay, elektrolit imbalansı, ilaç intoksikasyonu olma ihtimali daha yüksektir, ayırıcı tanı için kranial görüntülemeler sonrası gerekiyorsa lomber ponksiyon ve BOS analizi de yapılmalıdır.

4. Tirotoksik krizi tetikleyen hastalığın tedavisi: Tirotoksik krizle gelen bütün hastalar tetikleyici sebep açısından sorgulanmalı ve incelenmelidir. Varolan tirotoksikozun tirotoksik krize dönüşmesine sebep enfeksiyon, doğum, cerrahi, travma gibi görece bariz nedenler olabilir. Bazen düzensiz ilaç kullanımı veya anti-tiroid ilacın bırakılması sebep olur.
5. Altta yatan hastalığın tedavisi: Graves hastalığında öncelikli tedavi seçimi oral anti-tiroid ajanlar olmakla birlikte tirotoksik kriz geçiren hastalarda radyoaktif iyot veya cerrahi olarak kalıcı tedavi verilmesi tercih edilir (1). Bütün hastalar tirotoksik kriz sırasında tedavi amaçlı iyot aldığından 4-6 haftadan önce radyoaktif iyot tedavisi verilemez.

Tedavi olarak tiroidektomi de yapılabilir. Ancak risklidir ve hastanın öncesinde ötiroid olması gerekir. Kimi otörler kriz 12-24 saat içinde kontrol altına alınamadığı takdirde, kimi otörler ise ancak PTU ya da MMI ile ciddi yan etki yaşanan hastalarda tiroidektominin düşünülmesi gerektiği yönünde görüş bildirmişlerdir (1).

Tablo 2. Tirotoksik kriz tedavisi (1,2,3).

TİROTOKSİK KRİZ TEDAVİSİ		
AJAN	KULLANIM ŞEKLİ	DOZU
TİROİD HORMON SENTEZ ve SEKRESYONUNUN AZALTILMASI		
Tiroid hormon sentez inhibisyonu		
PTU Yoksa yerine	PO	6 x 200-250 mg
MMI Anti-tiroid ilaç ile ciddi yan etki çıkarsa	PO iv. ise	6 x 20 mg 30 mg/gün
Lityum karbonat	PO	4 x 300 mg
Tiroid hormon sekresyonunun inhibisyonu		
Lugol solüsyonu veya Potasyum iyodür	PO PO	3 x 10 damla 4 x 5 damla
Tiroid hormon serum ve enterohepatik dolaşımını azaltmak		
Kolestramin	PO	3-4 x 4 gram
Tiroid hormonunun serumdan uzaklaştırılması		
Plazmaferez Hemofiltrasyon	-	-
Tiroidektomi		
SİSTEMİK PROBLEMLERE YÖNELİK DESTEK TEDAVİ		
Ateş		
Asetaminofen	PO, İV	4 x 500 - 1000 mg
Dışardan soğutma (Buz aküsü, soğutucu battaniye, alkollü sünger)		
Destek tedavisi ve beslenme		
İntravenöz sıvı, glukoz, elektrolit	İV	
Vitamin B1	İV	100 mg
Oksijen		Oksijen saturasyonunu > %90 tutacak minimum oksijen akımı uygulanır
Rölatif adrenal yetmezlik tedavisi		
Hidrokortizon veya Deksametazon	İV İV	200-300 mg iv puşe sonra 3x100 mg 4x2 mg

Tablo 2. Tirotoksik kriz tedavisi (1,2,3). DEVAMI

ORGANA ÖZEL SORUNLARIN TEDAVİSİ		
Kardiyovasküler disfonksiyon		
Killip sınıf III ve altı kalp hızı ≥ 150 / dk. ise Esmolol	İV	0.25- 0.5 mg/kg 5 – 10 dakikada, sonra 0.05 – 0.1 mg/kg/dakika devamlı infüzyon
Kalp hızı < 150 /dk. ise Propranolol veya Bisoprolol	PO	4 x 60-80 mg 1 x 5-10 mg
Bronşial astım / KOAH veya hipertansiyon varsa Diltiazem	İV	5 - 10 mg/saat iv infüzyon
Verapamil	PO	2-3 x 120 mg
Atriyal fibrilasyon varsa Digoksin	İV	0.125-0.25 mg/iv. bolus sonra idame
Konjestif kalp yetmezliği tedavisi		
Diüretik - Furosemid	İV	İhtiyaca göre, aldığı çıkardığı takibi yaparak
Nitrat-	Sublingual / PO	
Killip sınıf IV kalp yetmezliği varsa Dopamin KB'ı ≤ 70 mmHg ise	İV	5-20 μ g/kg/dk.
Dobutamin	İV	~10 mcg/kg/dk.
Santral sinir sistemi bulguları tedavisi		
Ajitasyon, deliryum, psikoz Risperidon veya Olanzapin	PO	
Oral alamıyorsa Haloperidol veya Olanzapin	İV / İM İM	

Konvülsiyon Diazepam	iv	10 mg (2 kez)
Konvülsiyon devam ederse		
Fenobarbital	iv	15-20 mg/kg
Konvülsiyon devam ederse		
Thiopental	iv	3-5 mg/kg veya 3-5 mg/kg/ saat bölünmüş dozlarda
veya		
Propofol	iv	1-2 mg/kg veya 2-5 mg/kg/ saat bölünmüş dozlarda

TİROTOKSİK KRİZİ TETİKLEYEN HASTALIĞIN TEDAVİSİ

ALTTA YATAN HASTALIĞIN TEDAVİSİ

Gastrointestinal Sorun Yaşayan Hastalarda Tirotoksik Krizde Anti-Tiroid İlaç ve İyot Tedavisi:

Tirotoksik krizli hastalarda gastrointestinal şikayetler çok yaygındır (5). Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi şikayetler yanında vaka bazında akut karın, gastroduodenal perforasyon, ileus, volvulus bildirilmiştir. Bu nedenle gastrointestinal sistem sorunları yaşayan hastalarda tirotoksik kriz tedavisinde intravenöz ve rektal yoldan verilen ajanlar önem kazanmaktadır. Tablo 3'te gastrointestinal sorunlar yaşayan hastalarda izlenen tedavi protokollerinin derlendiği bir yayından önerilen ilaçlar ve dozları görülmektedir (5). İntravenöz beta-bloker ve steroid tedavisi Tablo 2'de verildiğinden Tablo 3'e tekrar dahil edilmemiştir.

Anti-tiroid ilaçların supozituar ve rektal formlarının emiliminin de oldukça iyi olduğu bu derlemede bildirilmiştir (5). Yeung ve ark. ince barsak obstrüksiyonu ve volvulusu olan bir hastada PTU ve satüre KI solüsyonunu rektal yoldan verilip, hastayı cerrahiye hazırlamışlardır (6). Rektal lavman için Foley kateter rektuma yerleştirildikten sonra balonu şişirilmiş ve ilaç verildikten sonra kateter klemplenmiştir. Bu amaçla, yükleme dozu olarak önce 600 mg (50 mg.lık 12 tablet) PTU 90 ml steril irrigasyon suyunda çözünerek retansiyon lavmanı yapılmış, sonrasında ilk gün lavman ile PTU 6x250 mg verilmiş, postoperatif 3 gün 4x250 mg verilip hasta tolere edince oral tedaviye geçilmiştir (6). Potasyum iyodür ise, 1 gram 60 ml steril irrigasyon suyunda çözünerek PTU'nun ilk iki dozu sonrası yine retansiyon lavmanı olarak verilmiştir (6). İki saat sonra 500 mg potasyum iyodür 20 ml suda çözünerek yine rektal lavman olarak verilmiştir. Potasyum iyodür 2 gün

rektal lavman olarak 4x500 mg, sonra 1 gün 4x250 mg verilmiş ve kesilmiştir. Zweig ve ark. PTU'nun supozituar formunu 4x400 mg 5 gün verdikten sonra oral PTU'ya geçebilmişlerdir (7). Eczane 400 mg'lık PTU supozituar formu şu formülle hazırlamıştır: 288 adet 50 mg PTU tablet 40 ml hafif mineral yağda çözünmüştür. Bu sırada 36 gram kakao yağı 60°C'yi geçmeyecek sıcaklıkta sıcak su banyosunda eritilmiş, ve kakao yağı 36 adet 1 gram.lık supozituar kalıplarına dökülmüştür. Kalıplardaki kakao yağı bazlı supozituarlara eritilen PTU dökülmüş, dondurulmuş ve erimemesi için kullanılacağı zaman gelince buzdolabından çıkarılmıştır. Nabil ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllülerde metimazol supozituar ile oral tedavinin biyoyararlanımını kıyasladığı çalışmalarında, iki grubun serum metimazol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (8). Supozituar hastane eczanesinde hazırlanmış, 1200 mg metimazol 12 ml suda çözdürülmüş, 37 dereceye ısıtılmış 52 ml kakao yağında 2 damla Span 80 (doğal hammaddeye dayalı bir yüzey aktif madde) ile karıştırılmış, 2.6 ml'lik supozituar kalıplara konarak soğutulmuştur (8).

Genel olarak çalışmalar değerlendirildiğinde, oral anti-tiroid ilaç alamayan hastalarda lavman formların biyoyararlanımı daha iyi olmakla birlikte supozituar formların terapötik etkileri de kıyaslanabilir düzeydedir (5). Bu nedenle hekim kendi koşullarına göre en rahat uygulayabileceği yolu seçebilir.

Tablo 3. Gastrointestinal sorun yaşayan hastalarda tirotoksik krizde anti-tiroid ilaç ve iyot tedavisi (5).

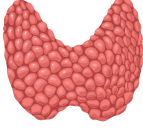
İLAÇ	KULLANIM YOLU	DOZ
Anti-tiroid PTU	Rektal supozituar Rektal lavman	4x400-600 mg 600 mg yükleme ardından 6x250 mg
veya MMI	Rektal supozituar	3-4x20-40 mg
İyot Satüre potasyum iyodür solüsyonu	Rektal (veya sublingual)	3-4x5-10 damla (3x8 damla)
Veya Lugol solüsyonu	Rektal	3-4x5-10 damla

İzlem

Verilen tedavilerle hastanın 12-24 saat içerisinde kalp hızı azalır, ateşi düşer, genel durumu görece düzelir. Takip eden günlerde iv. tedavilerden oral tedavilere geçilebilir. Sonrasında hastanın tirotoksikozuna yönelik uzun vadeli tedaviye karar verilmelidir.

Kaynaklar

1. Wartofsky L, Burman KD. Thyrotoxic storm. Bölüm 35. Werner & Ingbar, The Thyroid. 11. Basım. Editörler; Braverman LE, Cooper DS, Kopp P. Wolters-Kluwer, Philadelphia, PA, 2021, sayfa 1203-1220.
2. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Ihuri T, Tsuboi K ve ark. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endoc J 2016;63(12):1025-1064.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL ve ark. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421.
4. Apaydın T, Yavuz D. Preoperative plasmapheresis in patients with Graves' disease intolerant to antithyroid drugs. Ther Apher Dial 2021;25(6):877-883.
5. Alfadhli E, Gianoukakis AG. Management of severe thyrotoxicosis when the gastrointestinal tract is compromised. Thyroid 2011;21(3):215-220.
6. Yeung SJ, Go R, Balasubramanyam A. Rectal administration of iodide and propylthiouracil in the treatment of thyroid storm. Thyroid 1995;5(5):403-405.
7. Zweig SB, Schlosser JR, Thomas SA, Levy CJ, Fleckman AM. Rectal administration of propylthiouracil in suppository form in patients with thyrotoxicosis and critical illness: case report and review of literature. Endocr Pract 2006;12(1):43-7.
8. Nabil N, Miner DJ, Amatruda JM. Methimazole: An alternative route of administration. J Clin Endocrinol Metab 1982;54(1):180-181.



BÖLÜM 24

ACİL SERVİSTE GRAVES HASTALIĞI AKTİVASYONU

Reyhan ERSOY¹

OLGU

Bilinen Graves hastalığı olan ve üç ay önce kendi isteği ile antitiroid tedavisini bırakan 34 yaşındaki kadın hasta çarpıntı yakınması ile acil servise başvurdu. Tedaviyi bıraktıktan yaklaşık bir ay sonra halsizlik ve yorgunluk yakınmalarının tekrar başladığını, 15 gündür aralıklı ve kısa süreli gelen çarpıntı yakınması son 4 saattir sürekli olduğu için Acil servise başvurduğunu belirtti.

İlk muayenede hasta huzursuz ve ajite olarak değerlendirildi. Bilinci açık ve koopere idi. Kan basıncı 140/65 mmHg, nabız dakikada 122 atım, vücut ısısı 37.0 °C idi. Hastanın cildi sıcak, nemli, ellerinde ince tremoru mevcuttu. Tiroid bezi difüz palpabldi. Hastada Graves oftalmopatisini düşündürecek proptozis, üst göz kapağı retraksiyonu, periorbital ya da kojunktival ödem, konjunktivada kızarıklık, fotofobi, retrobulber ağrı, çift görme gibi belirti ve bulgular saptanmadı. Bununla birlikte her iki gözde göz kırpmada azalma ve canlı bakış mevcuttu. Taşikardik olan hastada S1 sertti ve pansistolik üfürüm tespit edildi. EKG, sinüzal taşikardiyi doğruladı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde, sT3 ve sT4 düzeyleri artmış, TSH düzeyi baskılanmıştı. AntiTPO ve AntiTg antikorları pozitif olarak saptandı. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri ve tam kan sayımında patoloji izlenmedi. Hastanın Burch & Wartofsky sistemine göre klinik skoru 25 olarak belirlendi. Tablo "Graves hastalığı aktivasyonu" olarak kabul edildi.

Hasta Acil serviste gözlem odasına alınarak monitörize edildi. Damar yolu açıldı. Hemodinamik olarak stabil olan hastaya sinüzal taşikardi için Metoprolol ampul 5 ml IV uygulandı. Yaklaşık 1 saat içinde kalp hızı dakikada 86 atıma düşen

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, reyhanersoy@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0002-7437-1176

hastaya metimazol 4x20 mg ve propranolol 4x20 mg per oral (PO) başlandı. On iki saat gözlemlenilen hastada taşikardi ve ek komplikasyon gelişmedi. Hasta Endokrinoloji polikliniğine başvurması önerilerek taburcu edildi.

Tanı Kriterleri

- » Graves hastalığında tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür.
- » Hipertiroidinin bulgusu olarak TSH düzeyi baskılanmış, sT4 ve sT3 düzeyleri artmıştır.
- » Anti tiroid peroksidaz antikoru (AntiTPO) pozitifdir.
- » Graves hastalarında tirotoksikoz bulgularına ek olarak oftalmopati ve/veya nadiren dermopati belirti ve bulguları saptanabilir.

Hipertiroidi ayırıcı tanısında kuşku varsa, ^{99m}Tc veya radyoaktif iyot (RAI) tutulumu ölçülebilir ve/veya sintigrafi yapılabilir. Graves hastalığında artmış ^{99m}Tc veya RAI tutulumu mevcuttur. Sintigrafide zemin aktivitesine göre diffüz artmış tutulum varlığı Graves'i destekler (1,2).

Tanım

Graves hastalığı; tiroid bezinin aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesine neden olan, diffüz guatr, infiltratif oftalmopati, daha nadir olarak infiltratif dermatopati ve tiroid akropati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve "Toksik Diffüz Guatr" terimi ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Graves hastalığı genç yaşta görülen tirotoksikozun en sık nedenidir. Her yaşta görülebilmemesine rağmen sıklıkla genç kadın hastalarda ortaya çıkar ve kadınlarda erkeklere göre altı kat daha sık görülür (2).

Genel Bilgiler

Graves, sıklıkla Endokrinoloji polikliniklerinde takip ve tedavisi yapılan bir hastalık olmakla birlikte, gecikmiş veya yeterli olmayan tedavi ya da hastalığın şiddetini artıran bazı klinik durumların varlığı Acil Servise başvurmayı gerektiren Tiroid Krizi tablosuna neden olabilir. Tiroid krizi, hipertiroidi bulgularının daha şiddetli olduğu ve yeterli tedavi yapılmaz ise yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir durumdur. Tirotoksikoz ve tiroid krizi arasındaki ayrım genellikle hekimin değerlendirmesine bağlıdır. Bu ayrımı daha objektif olarak yapabilmek amacıyla Burch & Wartofsky tarafından bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (3).

Başvuru Şikayetleri

Aktif Graves hastalarının çoğu hastaneye, halsizlik, kuvvetsizlik, çabuk yorulma, sinirlilik, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, ellerde titreme ve kilo kaybı gibi tipik tirotoksikoz yakınmaları ile başvurur. Kardiyak yakınmalar, özellikle çarpıntı ve diğer ritim bozuklukları tiroid krizi kliniği olmasa da Acil Servise başvuruyu gerektiren durumlar olarak ön plana çıkmaktadır. Hastalarda sinüs taşikardisinden atriyal fibrilasyona kadar ritim bozuklukları görülebilir. İleri yaş grubundaki hastalarda yaklaşık %20 oranında saptanan atriyal fibrilasyon genç hastalarda nadir bir bulgudur. Yaşlı hastalarda hastaneye başvuru nedenlerinden biri de kalp yetersizliğidir. Hipertansiyon, kardiyak iskemi, artmış kardiyak output ve eşlik eden ritim bozuklukları sonucu yetmezlik tablosu gelişebilir. Hastaneye başvuru yakınmaları arasında ajitasyon, deliryum, psikoz ve stupordan komaya kadar giden santral sinir sistemi bulguları da sayılmalıdır (1,4,5).

Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Graves hastalığında dolaşımda fazla miktarda bulunan tiroid hormonlarının neden olduğu belirti ve bulgulara ek olarak, hastalığa özgü bazı bulgular görülebilmektedir. Hastanın yaşı, hastalığın süresi, ek hastalıkları, tiroid hormonlarının düzeyi gibi faktörler hastalığın klinik bulgularını ve başvuru şikayetlerini etkilemektedir(4). Tirotoksikozda ve özellikle Graves hastalarında görülen klinik belirti ve fizik muayene (FM) bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalarda çoğunlukla diffüz bir guatr palpe edilmektedir. Tiroid bezinin kanlanmasıdaki artışa bağlı olarak palpasyonla thrill alınabilir ve dinlemekle üfürüm duyulabilir (4).

Graves hastalarının yaklaşık %25'inde klinik olarak orbitopati mevcuttur ve büyük çoğunluğunda hafif düzeydedir. Hastaların %5 kadarında orta-ağır düzeyde orbitopati görülebilir (6). Dermopati, orbitopatiye göre daha nadir görülen bir bulgu olmakla birlikte hemen her zaman orbitopati ile birlikte. Graves hastalarının yaklaşık %1.5'inde görülmektedir. Genellikle alt ekstremitelerin ön yüzünde, ayak sırtına doğru da uzanan, ciltte balmumu bir renk değişikliği ve sertleşme ile karakterizedir. Yine aynı bölgede lokalize, godet bırakmayan ödem şeklinde de görülebilir (7). Akropaki, Graves hastalarının %0.3'ünde el ve ayak parmaklarında çomaklaşma, ciddi vakalarda distal kemiklerde periost reaksiyonu şeklinde görülebilir. Sıklıkla dermopati ile birlikte (6).

Tablo 1. Tirotoksikozda görülen belirti ve bulgular

Genel	Letarji Halsizlik Kilo kaybı Sıcak intoleransı, ateş, terleme
Psikiyatrik ve Nörolojik Bulgular	Duygu-durum değişimleri Anksiyete Psikoz Uykusuzluk İnce tremor Hiperrefleksi, Kore Hiperkinezi Kas güçsüzlüğü Periyodik Paralizi Bilinç bulanıklığı (Konfüzyon) Koma
Göz	Diplopi Göz kapağında retraksiyon Kuru göz Proptosis Oftalmopleji Konjunktivit
Solunum Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem	Dispne Göğüs ağrısı Çarpıntı Artmış nabız basıncı, Sistolik hipertansiyon Sinüs taşikardisi Atriyal fibrilasyon veya flutter Kalp yetmezliği
Gastrointestinal Sistem	Diyare Sarılık Hiperaktif barsak sesleri
Ürogenital Sistem	Poliüri Adet Düzensizliği Menoraji Oligomenore Libido azalması Jinekomasti
Hematopoetik Sistem	Anemi Lökositoz
Cilt ve Ekleri	Saç dökülmesi Sıcak ve nemli cilt Palmar eritem Onikoliz
Graves Hastalığına özgü bulgular	Diffüz Guatr Oftalmopati (Periorbital ödem, Kemozis, konjunktival ödem, kızamıklık, retrobulber ağrı, Optik nöropati) Lokalize dermopati Çomak parmak

Laboratuvar Bulguları

Aktif Graves hastalığında sT3 ve sT4 düzeyleri artmış TSH düzeyi baskılanmıştır. sT3 düzeylerinde artış göreceli olarak daha fazladır. Graves hastalarında AntiTPO %75 oranında pozitifdir. Graves için daha spesifik bir antikor olan TSH reseptör antikoru (TRAb) hastaların yaklaşık %80'inde pozitifdir (3).

Acil servise başvurmuş Graves hastalarında komorbiditeleri belirlemek için tam kan sayımı (TKS), elektrolitler, glikoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Fertil çağıdaki kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır. TKS'da sola kayma ile birlikte lökositoz görülebilir. Bunun yanı sıra serum transaminaz, bilirubin ve ferritin düzeylerinde artış görülebilir. Kemik rezorpsiyonu artmıştır. Bu duruma bağlı bazı olgularda hiperkalsemi görülebilir. Hiperkalsiüri ise daha sık gözlenen bir bulgudur. Tirotoksikoz glikoz metabolizmasını da olumsuz etkiler. Daha önceden diyabeti olan hastaların glisemi regülasyonu bozulabilir (3,4).

Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) bulguları en sık sinüs taşikardisi ve atriyal fibrilasyondur. Sinüs taşikardisi vakaların yaklaşık %40'ında görülür. Atriyal fibrilasyon, hastaların %10-35'inde ve daha yaygın olarak altta yatan kalp hastalığı olan 60 yaş üstü hastalarda görülür. Erken ventriküler vurular ve bloklu ritimler olabilir. Atriyal erken vurular ve atriyal flutter de meydana gelebilir (4).

Radyolojik Değerlendirme

Graves hastalığında tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisi tanı koyma amacıyla yaygın olarak başvurulan görüntüleme yöntemleridir. Tiroid ultrasonografisi tanıyı desteklemek amacı ile Acil servislerde de uygulanabilecek yararlı ve invaziv bir yöntemdir. Tiroid bezinde diffüz hiperplazik görünüm ve doppler ultrasonografide tiroid bezinin kanlanması artışı Graves lehine yorumlanır. Genel popülasyonda %5 olan palpe edilebilen tiroid nodülü oranı, Graves hastalarında %15'lere varabilir (2). USG ile bu nodüller de kolaylıkla tespit edilir.

Tedavi

Acil serviste tirotoksikoz tedavisinin basamakları (1,4);

- » Destekleyici tedavi,
- » Periferik adrenerjik etkilerin engellenmesi,
- » Antitiroid ilaç tedavisi ve
- » Tetikleyici etkenleri tedavi etmek, olarak özetlenebilir.

Destekleyici Tedavi

Genel bakım: Oksijen desteği sağlanmalı, hasta kardiyak izleme alınmalı, gerekirse sedatif ilaçlardan faydalanılabilir

İntravenöz (IV) mayi: Damar yolu açılmalı, hastanın hidrasyon ve plazma glukoz seviyesine göre IV sıvı uygulanmalı

Hipertermi: Ateşi olan hastalarda buz paketleri veya soğutma battaniyeleri ile periferik soğutma uygulanmalı, parasetamol 325-650 mg PO/PR her 4-6 saatte bir verilebilir (serbest tiroid hormonu seviyesini arttırabileceği için aspirin kontrendikedir)

Periferik Adrenerjik Etkilerin Engellenmesi

Propranolol: 10 dakika içinde 0.5–1 mg IV, ardından vital bulgulara göre birkaç saatte bir 1-2 mg. Daha az toksisite için her 4 saatte bir 40-80 mg PO dozu (reaktif hava yolu hastalıkları olan hastalar için, atenolol, metoprolol, nadolol gibi kardiyoselektif β -blokerleri veya kalsiyum kanal blokerleri uygulanabilir), veya

Esmolol: 250-500 mg/kg IV yük, ardından 50-100 mg/kg/dk vital bulgulara göre titre edilerek, kullanılabilir.

Antitiroid İlaç Tedavisi

1. Yeni hormon sentezinin engellenmesi

- » Metimazol: Her 6 saatte bir 20 mg PO (Gebe kadınlarda metimazol kullanmaktan kaçınılmalı. Teratojenik risk ilk trimesterde en yüksektir. FDA gebelik kategorisi D), veya
- » Propiltiyourasil: 6-8 saatte bir 200-400 mg PO (İlk trimesterdeki hamile kadınlarda da kullanılabilir)

2. Tiroid hormonu salınımının engellenmesi

- » Lugol solüsyonu: Her 6-8 saatte bir 4-8 PO damla, veya
- » Potasyum iyodür: Her 6 saatte bir 3-5 damla (0,25 mL veya 250 mg) PO, veya
- » IV iopanoik asit: İlk 24 saatte, 8 saatte bir 1 gram, ardından günde iki kez 500 mg (FDA gebelik kategorisi C), veya
- » Iodate: 1–3 gr/gün PO, veya
- » Lityum karbonat: Hastanın iyota alerjisi varsa veya ATİ ile agranülositoz oluşursa, her 6 saatte bir 300 mg PO (1200 mg/gün) (Lityum gebelerde kontrendikedir)

3. T4'ün T3'e periferde dönüşümünün önlenmesi

- » Hidrokortizon: 50-100 mg IV, daha sonra durum stabil olana kadar her 8 saatte bir 100 mg, veya
- » Deksametazon: 2 mg IV her 6 saatte bir

4. Serbest tiroid hormonu geri emiliminin önlenmesi

Kolestiramin: 6 saatte bir 4 gr PO

Tetikleyici Etkenleri Belirlemek ve Tedavi Etmek

Tirotoksikoza neden olabilecek tüm tetikleyici nedenler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (örneğin tedavinin kesilmesi, toksikasyon, enfeksiyon, miyokardiyal enfarktüs, diyabetik ketoasidoz, vb)

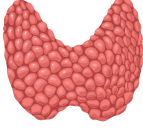
İzlem

Tiroid krizi düşünülmeyen Graves hastalarında Acil Servise başvuruyu gerektiren klinik durumun tedavisi sonrası hasta yönetimi, Endokrinoloji Bölümünün önerileriyle olmalıdır. Bu aşamada hasta hastaneye yatırılabilir veya poliklinik takibi önerilerek taburcu edilebilir. Yatış endikasyonu hastanın yaşı, klinik durumu, ek hastalıkları, tiroid hormonlarının düzeyi ve tirotoksikozu tetikleyici faktörlere bağlıdır.

Graves hastalığının kalıcı tedavisinde seçenekler; antitiroid ilaç (ATİ) tedavisi, RAİ ile tiroid dokusunun ablasyonu ve cerrahi olarak sayılabilir. Hangi tedavinin yapılacağına karar verilirken hastanın tercihi, yaşı, cinsiyeti, çocuk sahibi olma isteği, cerrahi için risk oluşturabilecek ek hastalıklarının varlığı, orbitopati varlığı, tiroid bezinin büyüklüğü, tiroid ultrasonografisinde nodül varlığı gibi faktörler rol oynar (2).

Kaynaklar

1. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları. Ankara-2020, p.54-67.
2. Kahaly Gj, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid Journal. 2018;7(4):167-186.
3. Alzamani MI. (Böl. Çev: Bilge A, Güneş T). Hipertiroidizm ve Tiroid Fırtınası. Tintinali- Acil Tıp. Bölüm 229. Ed: Judith E. Tintinalli (Çev Ed: Eroğlu SE, Özhasenekler A). 9.Ed. Ankara-Nobel Yayınevi, 2022, p.1450-1457.
4. Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000;343(17):1236-1248.
5. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:4549-4558
6. Bartalena L, Fatourecchi v. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. J Endocrinol Invest. 2014;37(8):691-700.
7. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016;375(16):1552-1565.



BÖLÜM 25

GÖRMEYİ TEHDİT EDEN GRAVES OFTALMOPATİSİ

Sezin DOĞAN ÇAKIR¹

Mine ADAŞ²

OLGU

52 yaş erkek hasta çarpıntı, gözlerde ağrı, kızarma ve görmede azalma şikayetleri ile acil polikliniğine başvurdu. Yakınmaları yaklaşık 3 ay önce başlamış, son 15 gündür belirginleşmişti. 20 gün önce mevcut yakınmalar ile başvurduğu aile hekimi tarafından tiroid hastalığı tespit edilerek metimazol 10 mg/gün ile propranolol 40 mg/gün tedavisi başlanmıştı. Göz kapaklarındaki kızarıklık ve şişlik için de damla tedavisi verilmişti. Sorgusunda son 3 gündür sağ gözünde görmesinin tamamen azaldığı, yukarı ve aşağı bakışla ağrı olduğu, göz kapaklarını kapatmakta zorlandığı tespit edildi. Bu süreçte 14 kg kaybı olmuştu. Özgeçmişinde ek özellik yoktu. 28 paket/yıl sigara içiciliği mevcuttu. Fizik muayenesinde bakışlar canlı, cilt nemli, kan basıncı 140/90 mmHg, solunum sayısı 22/dk, nabız 108 ritmik, ateş 36.4°C, sistem muayeneleri olağandı. Göz kapaklarında ve konjonktivada kızarıklık, göz kapağında şişlik, yukarı ve aşağı bakışta kısıtlılık tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde TSH: <0.01 mU/L (0.27-4.2), serbest T4: 60 ng/L (8.9-17.1), serbest T3: 22.2 ng/L (2.0-4.4), TSH reseptör antikor: 27.7 IU/L (<0.1) saptandı. Glukoz, transaminaz düzeyleri normal, hepatit serolojisi negatif idi. Acil göz konsültasyonu sonucunda bilateral propitozis, sağ 27 mm, sol 25 mm, her iki göz kapağında retraksiyon, kızarıklık ve ödem, göz hareketlerinde sağ gözde yukarıya ve aşağıya +2 kısıtlılık saptandı. Sağ gözde görme keskinliği 0.05, sol gözde 0.8 alındı. Biyomikroskopik muayenede iki gözde konjonktivada kızarıklık,

¹ Uzm. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, sezin.dogan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6641-7827

² Prof. Dr., Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, mineadas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3008-6581

sağ gözde kemozis ve kornea alt yarıda punktat epitelyopati izlendi. Göz içi basıncı sağda 37 mmHg, sol gözde 19 mmHg idi. Fundus muayenesinde sağ gözde koroidal katlantılar, optik sinirde hiperemi ve hafif ödem ile rölatif afferent pupiller defekt mevcuttu. Klinik aktivite skoru 7, şiddet skoru distroid optik nöropati bulunan hastaya çok ciddi (görmeyi tehdit eden) Graves oftalmopatisi tanısı konuldu. Hasta hospitalize edilerek ardışık 3 gün süre ile pulse steroid parenteral 1 g metilprednizolon tedavisine başlandı. Metimazol dozu arttırıldı. Günlük göz konsültasyonları ile tedavi yanıtının yakın takibi, yanıt alınamaması halinde erken dekompresyon cerrahisine hazırlıklı olunması planlandı.

Tanı Kriterleri

Graves oftalmopatisi (GO) mevcut hastada klinik ve oftalmolojik muayenede ilaveten aşağıdaki bulguların eşlik etmesi halinde görmeyi tehdit eden GO tanısı konulur (1).

- » Görme keskinliğinde belirgin azalma
- » Renkli görmede bozulma
- » Görme alanı defekti gelişmesi
- » Optik diskte şişme/solukluk ya da sinirde bası bulgusu
- » Rölatif afferent pupiller defekt (RAPD)
- » Korneal ülserasyon ve pannus oluşumu

Aktif Graves oftalmopati tanısı Klinik Aktivite Skorlaması (KAS) da Kriterlerden 3 ya da fazlasının pozitif olması ile konulur.

Tanım

GO göz ve retroorbital dokuların otoimmün inflamatuvar hastalığıdır. Tiroid ilişkili orbitopati, tiroid göz hastalığı, graves orbitopatisi olarak da adlandırılır. Görmeyi tehdit eden GO; oftalmopati bulgularına distroid optik nöropati (DON) ve/veya korneal yetmezliğin eşlik etmesidir (2).

Genel Bilgiler

Endojen hipertiroidinin en sık nedenini oluşturan Graves hastalığı tiroid dokusu dışında en sık gözde bulgu vermektedir. GO erişkin yaş grubunda tek ya da çift taraflı propitozisin en sık sebebidir. Hastaların yaklaşık 1/3 ünde GO nun değişik

derecelerde semptom ve bulgularına rastlanmaktadır (2). Orta-ağır şiddetteki tutulumlar hastaların yaklaşık %5-6 sını, DON ise %1-2 sini oluşturur. GO; kadınlarda belirgin olarak daha siktir ve 4-6. dekatlarda pik yapmaktadır. GO gelişiminde risk faktörleri kadın cinsiyet, sigara içiciliği, uzun sürede ötiroidi sağlanamaması, yüksek TSH reseptör antikor seviyesi, uygunsuz radyoaktif iyot tedavisi uygulanımı şeklinde sıralanabilirken erkek cinsiyet, ileri yaş (>50), orbitopatinin ani gelişimi ise ciddi (görmeyi tehdit eden) GO yönünden negatif predikte edici faktörler olarak kabul edilebilir (1,2). Primer otoantijenin dolaşımdaki TSH reseptörlerinin olduğu; ekstraokuler kasları, orbita içi dokuları, nadiren de lakrimal glandı hedefleyen otoimmün aracılı enflamasyon söz konusudur. TSH reseptör antikorlarının TSH reseptörlerini stimüle etmesi, dokularda ve orbital fibroblastlarda TSH reseptörleri ile B ve T hücrelerden salınan insülin like growth faktör I reseptörü (IGF-IR) arasında fonksiyonel sinyal komplekslerinin oluşması, lenfosit infiltrasyonu, hidrofilik glukozaminoglikan üretimi, proinflamatuvar sitokin salınımı, artmış adipogenez patogeneze rol almaktadır. Böylece hem inflamatuvar süreç başlamakta hem de interstisiyel ödem, yağ ve bağ doku hücrelerinin proliferasyonu neticesinde konjesyon, egzoftalmus gibi klinik bulgular oluşmaktadır (2,3).

DON, direkt optik sinirin kompresyonu ile veya orbital apekte kalınlaşmış rektus kaslarının optik siniri besleyen damarlara kompresyonu neticesinde oluşabilir. Tablonun belirgin propitozis olmadan da orbita içi ödem nedeniyle oluşabileceği unutulmamalıdır. Kornea ülserasyonu ise sıklıkla kapak retraksiyonuna sekonder gelişmekte ve nadiren de bakteriyel keratit, pannus oluşumu, kornea incilmesi ve perforasyon ile sonuçlanabilmektedir (4,5).

Başvuru Şikayetleri

Hastalarda başlangıçta gözde yabancı cisim hissi ya da sulanma gibi genel oküler semptomlar mevcuttur. Gözde kuruluk hissi ile ya da özellikle rüzgar, soğuk hava ya da parlak ışıkla tetiklenen sulanmada artışı tariflenebilir. Bulanık görme, göz ve kapaklarında kızarıklık, künt vasıflı orbita ağrısı, çift görme, göz kürelerinde dışa çıkıklık ya da görme kaybı yine başvuru şikayetlerini oluşturabilir. Bunlara ek olarak görme keskinliğinde oluşan ani azalma, renk görme kusuru ve parlak ışık duyarlılığında azalma yakınmaları kompresif optik nöropatiyi (görmeyi tehdit eden GO) akla getirmelidir (1,4).

Klinik Bulgular

GO hastalarında en sık ve karakteristik bulgu üst göz kapağı retraksiyonudur. Göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi, kapak ödemi, propitozis, periorbital ödem, karunkul ile plikalarda ödem ve hiperemi, konjonktivada ödem ve kızarıklık (kemozis) görülebilir (1).

Görmeyi tehdit eden GO hastalarında, GO bulgularına ilaveten DON düşündürülen bulgular en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde azalma, renkli görme bozukluğu, rölatif afferent pupiller defekt varlığı, görme alanı testinde santral veya parasantral skotom saptanması, göz içi basıncı yüksekliği, koroidal katlantı, optik sinir başında ödem tespit edilmesidir. Korneal yetmezlik düşündürülen bulgular ise biyomikroskopik muayenede ciddi kornea ülseri, keratit ve/veya perforasyon riski (desmatosel) bulunmasıdır.

Lagoftalmus (göz kapaklarını kapama zorluğu), özellikle yukarı bakışta oküler hareket kısıtlılığı, yumuşak dokulardaki inflamatuvar bulguların belirginleşmesi de yüksek risk bulguları olarak sıralanabilir (1,2,4).

Laboratuvar Bulguları

TSH reseptör antikoru Graves hastalığında biyobelirteç olarak kullanılabilir de GO tanısında spesifik bir marker bulunmamaktadır. Baskılı TSH, artmış serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri tanıyı destekleyecektir. GO otoimmün tiroid hastalığı seyrinde, %90 oranında da Graves hastalığı ile ilişkili olarak görülse de, dolaşımdaki reseptör antikoru aracılığıyla %10 vakada da ötiroid status ile ya da klasik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) zemininde gelişmiş hipotiroidik statusta da görülebileceğini unutmamak gerekir (6).

Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik görüntüleme bilateral GO mevcut hastalarda tanı için şart görülme de unilateral tutulumlu atipik prezentasyonlarda ayırıcı tanı ve ciddi vakalarda şiddeti değerlendirmek için gereklidir. Orbital görüntüleme USG, BT veya MRI ile yapılabilir (1). Ekstraoküler kaslarda tendonların tutulmadığı kas genişlemesi tipik bir bulgudur. Görmeyi tehdit eden GO da ekstraoküler kaslarda genişleme neticesinde orbital apekte optik sinirin baskıya uğraması veya propitozise bağlı optik sinirde uzama önemli bir bulgudur (5). Görme alanı testinde santral ya da parasantral skotom varlığı da DON tanısını destekler. Görsel uyarılmış yanıt (VEP) tetkiki ek fayda sağlayabilir. Kontrastsız BT yeterli ve detaylı bilgi verebilirken, MRI gereken koşullarda hastada özellikle kontrolsüz hipertiroidi mevcut ise iyotlu kontrast madde kullanımının fonksiyonları kötüleştirebileceği detayını unutmamak gerekir.

Ayırıcı Tanı

Orbital selülit, miyozit, orbitanın idiyopatik inflamatuvar hastalığı, orbital tümör, orbita arteriovenöz malformasyonu, histiositosis, oküler myastenia gravis, ilaç ilişkili oküler kas myopatisi, IgG4 ilişkili hastalıklar yer alır (5).

Tedavi

GO tedavisi her bir hasta için belirlenmiş aktivite ve şiddet skorlamasına göre planlanmalıdır. Bu amaçla hastalık klinik aktivite skorlamasına (KAS) göre aktif veya inaktif olarak tanımlanır (Tablo 1). Şiddet belirlemesine göre de hafif/orta-ciddi/çok ciddi (görmeyi tehdit eden) şeklinde sınıflandırılır (4). Yaşam kalitesinde düşüklük de tedavi seçiminde etkin rol oynar (Tablo 2). Tüm hasta gruplarında ötiroidinin sağlanması ve sürdürülmesi, var ise sigara alışkanlığının bırakılması, suni göz yaşı ya da lumbrikan damla/jel ile lokal semptomatik göz uygulamaları sağlanmalıdır(1). Hipertiroidi tedavisinde tiyonamid grubu antitiroid ajanlardan metimazol ilk tercih olmalıdır (3). Kortikosteroid tedavi başlamadan önce mutlaka hastaların diyabet, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, aktif gastrointestinal sistem hastalığı, aktif enfeksiyon tablosu, osteoporoz mevcudiyeti gibi komorbid durumların değerlendirilmesi ve hepatit serolojilerinin kontrol edilmesi önem arz eder. Tüm tedavi aşamalarında kümülatif metilprednizolon dozu 8 g'ı geçmemelidir (4).

Görmeyi tehdit eden GO da ilk basamak acil tedavi yüksek doz intravenöz metilprednizolon (ivMP) uygulanması, yanıt alınamaması halinde ise hemen ardına orbital dekompresyon cerrahisinin eklenmesidir (4).

DON veya korneal yetmezlik (genis epitelyal veya stromal defektler, desmotal veya perforasyon) acil müdahale gerektirir. Yeni gelişmiş koroidal katlantılar acil müdahale edilmediğinde kalıcı metamorfopsi ile sonuçlanabilir. DON vakalarının %40 kadarı ivMP a iyi yanıt vermektedir. Başlangıçta optik atrofi gelişmiş olması tedavi yanıtını azaltır (1).

İlk basamak tedavi çok yüksek doz parenteral glukokortikoid tedavidir. Bu amaçla haftada 3 ardışık gün veya 1 hafta içinde gün aşırı olacak şekilde 0.5-1.0 g ivMP uygulanmalıdır. Gerekirse bu rejim 1 hafta sonra tekrarlanabilir. 1-2 hafta içerisinde yanıt alınamaması halinde ya da ani görme kaybı geliştiğinde acil dekompresyon cerrahisi yapılmalıdır (1,7).

Kompresif DON'da derin mediyal duvar ve orbital taban dekompresyonu optik sinire olan baskıyı azaltacaktır. DON'a sıklıkla genişlemiş ekstraoküler kasların orbita apeksinden optik sinire bası yapması sebep olmaktadır. %5'den az vakada ise neden propitozise bağlı olarak optik sinirin uzaması ile olmaktadır. Bu iki klinik antitenin radyolojik olarak ayırımı önemlidir çünkü optik sinirin uzadığı/gerildiği durumda medikal tedavi yanıtı çok iyi olmayabilmekte, propitozisi azaltmak için dekompresyon cerrahisi gerekebilmektedir (1,5).

ivMP a ilk 2 haftadaki yanıt olumlu ise tedavi orta ciddi aktif GO tedavi protokolü ile sürdürülebilir. Yine önerilen tedavilerin yetersiz kaldığı koşullarda radyoterapi ve orta ciddi GO tedavisinde önerilen mikofenolat mofetil, teprotumumab, tocilizumab, rituxumab tedavileri denenebilir (1,7,8).

İzlem

GO hastalarda yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen, etkin tedavinin yetersiz kalabildiği, körlük riski barındıran bir tablodur. Tüm hastalarda amaç ötiroidiyi sağlamak ve sürdürmek, var ise sigara alışkanlığını bıraktırmak, endokrinolog ve oftalmolog ortak disiplini ile takip edebilmektir. Görmeyi tehdit eden GO tedavisi acildir. İlk haftada tekrarlanacak çok yüksek doz ivMP tedavisine yanıt alınmaz ise acil dekompresyon cerrahisi düşünülmelidir. Optik sinir atrofisi gelişmiş hastalarda vizyon kaybı kalıcı olacaktır. İnaktif dönemde ise hastalarda şaşılık, kapak gibi rehabilitasyon cerrahileri düşünülebilir.

Tablo 1. GO Hastalarında Klinik Aktivite Skorlaması (KAS):

1. Spontan retrobulber ağrı
2. Yukarı ya da aşağı bakışla oluşan ağrı
3. Göz kapaklarında kızarıklık
4. Konjonktivada kızarıklık
5. Karunkül ya da plikada şişlik
6. Göz kapaklarında şişlik
7. Konjonktivada ödem(kemozis)
Kriterlerden 3 ya da fazlasının pozitif olması aktif GO için tanısaldır (1)

Tablo 2. GO Hastalarında Şiddet Tayini

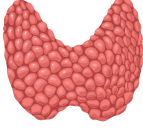
Hafif GO: Göz kapaklarında 2 mm den az retraksiyon, hafif düzeyli yumuşak doku tutulumu, 3 mm den az ekzoftalmus, aralıklı diplopi olması ya da olmaması, göz yaşı tedavisine yanıt veren korneal etkilenme kriterlerinden 1 ya da fazlasına sahip, immünsüpresif ya da cerrahi tedavi düşündürecek boyutta günlük yaşam kalitesinin etkilenmediği hastalardır. Tedavide suni gözyaşı, lumbrikan damla/jel uygulamaları, yatak başı elevasyonu, gece göz kapama, selenyum takviyesi önerilmektedir (1).

Orta-Ciddi GO: Görmeyi tehdit eden GO olmamakla birlikte immünsüpresif ya da cerrahi tedaviyi düşündürecek şekilde günlük yaşamın etkilendiği hastalardır. En az 2 mm kapak retraksiyonu, orta veya ciddi derecede yumuşak doku tutulumu, en az 3 mm ekzoftalmus veya diplopi varlığı kriterlerinden 2 ya da fazlası mevcuttur. Tedavide 12 haftalık protokolü ile kümülatif doz 4.5 g olacak şekilde intravenöz metilprednizolon (ilk 6 hafta 0.5g/hafta uygulama, takip eden 6 hafta 0.25 g/hafta uygulama şeklinde) ilk basamak tedavidir. İkinci basamak tedavide immunmodülatör ajanlar kullanılabilir. IGF-1 R e karşı monoklonal antikor tedavisi olan teprotumumabın 2020 yılından bu yana FDA onayı bulunmaktadır (1,9).

Çok ciddi-görmeyi tehdit eden GO: DON veya korneal yetmezlik gelişen hastalardır, tedavisi acildir (4).

Kaynaklar

1. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022;(12):1439-1470
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421
3. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3704-3720
4. Bartelena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-G67.
5. Pelewicz-Sowa M, Miskiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies. *J Endocrinol Invest*. 2023 Feb 18. doi: 10.1007/s40618-023-02036-0
6. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kanitz M, Pitz S, König J. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy. *J Clin Endocrinol M*. 2016;101(5):1998-2004
7. Kemchoknatee P, Tangon D, Srisombuy T. A single-center analysis of visual outcomes and associated factors after intravenous methylprednisolone treatment for dysthyroid optic neuropathy. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):32
8. Bartelena L. Role of teprotumumab in the treatment of active moderate-to severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6):e220185
9. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-352



BÖLÜM 26

AMİODORONA BAĞLI TİROTOKSİKOZ

Ayşe KUBAT ÜZÜM¹


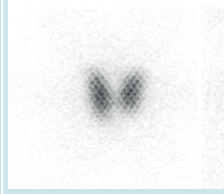
OLGU

Otuz yaşında kadın hastada 10 yıl önce kardiyak arrest gelişmiş, başarılı kardiyopulmoner resusitasyon uygulanmıştır. Sağ ventrikül displazisi saptanmış ve intrakardiyak cihaz yerleştirilmiştir. Metoprolol ve propafenon kombinasyon tedavisi verilmiş, ardından radyofrekans ablasyonu uygulanmış, devam eden aritmiler nedeniyle üç yıl önce amiodaron başlanmıştır. Amiodaron 2x200 mg, metoprolol 2x50 mg, furosemid 40 mg, spironolakton 1x25 mg, asetilsalisilik asit 100 mg almakta olan hastada halsizlik, çarpıntı atakları, kontrol edilemeyen aritmiler nedeni ile yapılan serbest T3 (sT3): 9.5 pmol/L (3.1-6.8), serbest T4 (sT4): 98 pmol/L (12-22), TSH: 0.007 mIU/L saptanmıştır. Endokrinoloji kliniği ile konsülte edilen hastanın tansiyon arteryel 90/60 mm Hg, kalp tepe atımı 110/dak, aritmik, nabız sayısı: 95/dak, akciğer sesleri bronkoveziküler, ral, ronkus yoktu. Amiodarona bağlı tirotoksikoz (ABT) düşünülerek doğru sınıflayabilmek amacıyla planlanan anti-TG: 156 IU/mL(<115), anti-TPO: 234 IU/mL (<34), TSH reseptör antikoru 0.01 IU/mL (<0.1), radyoaktif iyot "uptake" (RAIU) testinde 2. saat: % 0.1 (4-12), 24. saat: % 0.21 (%20-50), tiroid ultrasonografisinde parankim homojendi ve nodül yoktu. Doppler USG ile tiroid vaskülaritesinde azalma saptanmıştı. Spot idrar iyotu 1560 µg/L idi. Öncelikle tip 2 ABT düşünülerek metilprednisolon 32 mg başlandı. Tedavinin 2. haftasında sT3: 6,1 pmol/L, sT4: 69 pmol/L, 4. haftasında sT3: 3,7 pmol/L, sT4: 34 pmol/L olması üzerine metilprednisolon 16 mg'a düşüldü. Tedavinin 3. ayında halen sT4: 33 pmol/L olması üzerine mikst tip ABT olabileceği düşünülerek tedaviye metimazol 2x10 mg eklendi. Glukokortikoid ve antitiroid

¹ Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., akubatuzum@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-0478-1193

kombinasyon tedavisinin 2. ayında sT4 26,4 pmol/L, TSH 0,03 mIU/L bulundu. Hastanın sağ ventrikül displazisi olduğu ve takipte amiodaron ihtiyacı olabileceği de öngörülerek kurtarıcı tiroidektomi önerildi ancak hasta kabul etmediği için kalıcı çözüm olarak radyoaktif iyot planlandı. Spot idrar iyotu 1080 µg/L olması üzerine 3x10 damla perklorat başlandı ve hemogram takibi yapıldı. İyot atılımı amiodaron kesildikten 10 ay sonra 254 µg/L bulundu ve tekrarlanan RAİU testinde 24. saat ölçümü % 13.9 bulunarak 30 mCi RAİ tedavi uygulandı (tablo 1). Üç ay sonra kalıcı hipotiroidi gelişen hastaya levotiroksin tedavisi başlandı.

Tablo 1. Amiodarona bağlı tirotoksikozlu olguda aylar içerisinde radyoaktif iyot tutulumunda artış

	Başlangıç	3. ay	10. ay
1. saat (%4-12)	% 0.1	% 1.9	%4.2
2. saat (%5-25)	%0.1	%1,9	%5.5
24. saat (%25-50)	%1.2	%0.7	%13.9
I-131 Tiroid sintigrafisi		→	

Tanı Kriterleri

- » Son 1 yıl içinde Amiodoron kullanım öyküsü
- » Baskılı TSH
- » Artmış sT3
- » Artmış sT4

Bazı hastalarda ötiroid hasta sendromu nedeniyle sT3 normal de olabilir. Tiroid hormon düzeyleri ABT tip 2' de daha yüksek olma meylinde olmakla birlikte ABT tip 1 ve 2' yi ayırt ettirici bir mutlak değer yoktur (1).

Tanım

Amiodaron almakta olan veya yakın dönemde amiodarona maruz kalmış olan kişilerde saptanan tirotoksikozlar amiodarona bağlı tirotoksikoz olarak adlandırılır. Fazla iyot maruziyeti kısa ve uzun dönemde tiroid fonksiyonlarında değişikliklere sebep olmaktadır. Amiodaron kullanan hastaların %15-20' sinde ABT veya hipotiroidi gelişmektedir. Tiroid disfonksiyonu amiodaron başlandıktan sonra erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir. Gelişecek olan tiroid fonksiyon bozukluğunu belirleyen önemli faktörler hastanın iyot durumu ve altta yatan bir tiroid hastalığının varlığıdır. Otoimmün tiroiditli hastalarda hipotiroidi, iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayanlarda ise ABT daha sık görülür. Normal tiroid bezinde de ABT ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

İki tip ABT vardır. Tip 1 ABT' da amiodaron altta yatan Graves hastalığı veya noduler guatr varlığında iyot hipertirodisine yol açarak tiroid hormon sentezininin artmasına sebep olur. Tip 2 ABT ise tiroid bezinde destrüksiyon söz konusudur. Bazen de iki formun özelliklerini içeren mikst tip ABT gelişebilmektedir. Patogenezleri, tedavi ve takipleri farklı olduğu için hangi tip amiodaron tirotoksikozu olduğunu belirlemek önemlidir. Tablo 2' de ABT tipini belirlemek için yol gösteren klinik ve laboratuvar parametreleri verilmiştir (1).

Genel Bilgiler

Amiodaron özellikle ventriküler kaynaklı aritmiler ve paroksizmal supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, atriyal "flutter" gibi supraventriküler kaynaklı aritmilerin tedavisi ve aritmi ataklarının önlenmesinde etkili olan benzofuranik yapıda bir antiaritmiktir. Yüksek miktarda iyot içerir, ağırlığının % 37' si iyottur ve ilaçtan günlük % 10' u deiyodinize olur. Amiodaron lipofiliktir ve yağ dokusunda, kalp, iskelet kasında ve tiroide birikir. Yarı ömrü yaklaşık 52 gün iken metaboliti olan desetilamiodaronun yarı ömrü yaklaşık 61 gündür. Bu nedenle amiodaronun etkileri, kesildikten sonra da aylarca devam etmektedir (2). Amiodaronun 200 mg' lık tek bir tabletinde yaklaşık 75 mg iyot bulunmaktadır ve hergün 6 mg iyot dolaşıma salınmaktadır. Bu miktar günlük iyot alımının çok üzerindedir ve plazma inorganik iyot miktarı 40 kata kadar, idrar iyot ekskresyonu 15000 µg/gün e kadar artabilir.

Amiodaronun tiroid fonksiyonları üzerine etkileri iki yolla ortaya çıkar: İlacın intrensek özellikleri ile ortaya çıkan etkiler ve iyot fazlalığına bağlı etkiler. Tiroksinin periferik 5' monodeiodinasyonunu inhibe ederek T4' ün T3' e dönüşümünü ve T3' ün 3-3' diiodotironine dönüşümünü engeller, rT3 birikimine neden olur. Amiodaronun kendisi de, metaboliti olan desetilamiodaron da T3' ün reseptörüne bağlanmasını bloke eder ve tiroid hormonuyla ilişkili bazı genlerin ekspresyonunu azaltır. Ayrıca amiodaron tiroid foliküler hücrelerine direkt toksik etki göstererek destrüktif tiroidite de sebep olabilir.

İyot yüküne bağlı etkileri ise altta yatan otoimmün tiroid hastalığı olanlarda “Wolff-Chaikoff” etkisinden kaçış mekanizmasının bozulması, iyoda bağlı tiroid otoimmünitesinin tetiklenmesi, hipotiroidizm gelişimi, altta yatan tiroid hastalığının doğal seyirinin bozulmasına yol açar (1, 3).

Tirotoksikoz asemptomatik hastalarda bile kardiyak disfonksiyonu presipite eder. Ciddi konjenital kalp hastalığı veya myokard enfarktüsü sonrası myokard hasarı ve ventriküler aritmileri olan hastalar daha riskli gruptur.

Tirotoksikoz altta yatan kardiyak anomaliyi alevlendirebilir. Özellikle yaşlı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Yaşlılar başta olmak üzere vakaların çoğunda mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ötiroidizm elde edilmeli ve devamlılığı sağlanmalıdır. Amiodarona bağlı tirotoksikozu olan hastalarda düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu varlığı yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Uzun süre yüksek tiroid hormonlarına maruziyet durumunda altta yatan kalp hastalığının kötüleşmesi ile mortalite oranı %30-50' lere ulaşabilmektedir (1, 4).

Başvuru Şikayetleri

Aritmi nedeniyle takipli olan ve amiodaron tedavisi almakta olan veya son birkaç yıl içerisinde almış olan hastalarda yeni bir aritmi atağının olması, kontrol altına alınamayan aritmi fırtınasının olması durumunda mutlaka akla amiodarona bağlı tirotoksikoz gelmelidir. İskemik kalp hastalığı veya kalp yetmezliğinde alevlenme, açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, hafif ateş eklenebilir. Ancak amiodaronun beta reseptörlerini bloke edici etkisi ve T3' ün nuklear reseptörüne bağlanmasını bloke edici etkisi nedeniyle tiroid hormon fazlalığına ait terleme, titreme, kilo kaybı, güçsüzlük, ishal gibi adrenerjik bulgular maskelenebilir.

Bazı hastalarda açıklanamayan “warfarin” hassasiyetinin artması bile tirotoksikozdan şüphe ettirmelidir. Bu durum, vitamin-bağımlı koagülasyon faktörlerinin degradasyonunun artması nedeniyle ortaya çıkar. Klinik uygulamada amiodaron kullanmakta olan bir hastada “warfarin” dozunun azaltılmasına ihtiyaç duyulduğunda hipertiroidi akla gelmelidir (5).

Kardiyak sorunu olan hastalarda taşiaritmi ya da anjina oluşması ile veya kardiyak durumun kötüleşmesiyle kendini gösterebilir. Taşikardi ya da atriyal fibrilasyon oluşması ya da tekrarlaması durumunda tiroid fonksiyon testleri mutlaka değerlendirilmelidir.

Tirotoksikoz asemptomatik hastalarda bile kardiyak disfonksiyonu presipite eder. Ciddi konjenital kalp hastalığı veya myokard enfarktüsü sonrası myokard hasarı olan hastalar, ventriküler aritmileri olanlar daha riskli gruptur. Sol ventrikül disfonksiyonu olan ABT' lu hastaların mortalitesi daha yüksektir (1).

Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede tirotoksikozu ait bulgular silik olmakla birlikte hafif ateş, tremor saptanabilir. Amiodaron tirotoksikozuna oftalmopati genellikle eşlik etmez. Sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, sol kalp yetmezliği eşlik eden hastalarda takipne, ortopne, pretibiyal ödem, akciğerlerde staza bağlı raller saptanabilir.

Asemptomatik hastalarda dahi hastalar acil tedavi için potansiyel risk altındadır. Altta yatan kardiyak bozukluğu daha kötü hale getirebileceği için tehlikeli ve dinamik davranılması gereken bir durumdur.

Laboratuvar Bulguları

Amiodarona bağlı tirotoksikozdan şüphe edildiğinde öncelikle sT3, sT4, TSH ölçülmelidir. Serbest T3 ve sT4 konsantrasyonları yüksek, TSH suprese ise tirotoksikoz tanısı konur. Amiodaron tirotoksikozunda T4 hakimiyeti ön plandadır. Ötiroid hasta sendromunun eşlik ettiği vakalarda sT3 normal bulunabilir. Serbest T3 ve sT4 konsantrasyonları normal, TSH' nin suprese olduğu subklinik vakalar da olabilir.

Tirotoksikoz tanısı konduktan sonra tip 1 ve tip 2 ABT ayırımını yapmamız gereklidir. Bu amaçla eğer bilinmiyorsa hastanın tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO), antitiroglobulin (Anti-Tg), TSH reseptör antikoru (TRAK) planlanmalıdır. Tiroid otoantikörlerinin pozitif bulunması ABT tip 1'i, negatif olması ise ABT tip 2' yi ön planda düşündürse de kesin tanı koydurmaz.

Radyolojik Değerlendirme

Radyonuklid yöntemler ve ultrasonografi sınıflamada kullanılmaktadır. Ancak hiç bir görüntüleme metodu tek başına yeterli değildir.

Ultrasonografi ile tiroid volümü, parankim ekojenitesi ve nodülerite değerlendirilir. Ancak tanısız değeri düşüktür. Doğru sınıflamanın yapılabilmesi için tiroid Doppler ultrasonografisi önemli bir radyolojik tanı yöntemidir. Tiroid bezinin vaskülaritesini gerçek zamanlı olarak değerlendirebilme imkanı sunar (1).

Radyoaktif iyot (I-131, I-123), 99m Tc ve metoksi izobutil izonitrit (MIBI) olmak üzere üç farklı izotop kullanılabilir. İyot alımı düşük/sınırdaki düşük olan bölgelerde ABT tip 1' de radyoaktif iyot (RAİ) tutulum testinde 24 saatlik RAİ tutulumu düşük/normal olabilir, tip 2' de ise hiç yok veya yok denecek kadar azdır. İyot yeterli bölgelerde amiodaron alan hastalarda RAİ tutulumu yoktur ve ayırım için yardımcı olmaz. Teknesyum sintigrafisi iyot yeterli bölgelerde kullanılabilir, ancak yararı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Daha önceki yıllarda tip 1 ve 2 ayırımında kullanılmış olan MIBI sintigrafisi son yıllarda pratik uygulamadan kalkmıştır (1).

Ayırıcı Tanı

Amiodaron tirotoksikozunu doğru sınıflandırmak tedavinin düzenlenmesi için çok önemlidir. Tablo 2' de tanı ve sınıflamada kullanılacak klinik, radyolojik ve radyonüklid yöntemler verilmiştir. Altta yatan tiroid hastalığının varlığı, nispeten kısa süreli amiodaron maruziyeti ile ortaya çıkması, T4/T3 oranının ≤ 4 olması, tiroid USG' de diffüz guatr veya nodül varlığı, Doppler USG' de tiroid vaskülaritesinin artması, tiroid otoantikörlerinin pozitif olması, tiroidde iyot tutulumunun olması tip 1 ABT düşündürür. Öte yandan daha uzun süreli amiodaron maruziyeti, T4/T3 > 4 olması, antikörlerin negatif olması, USG de altta yatan tiroid hastalığına ait bulgunun olmaması, Doppler USG' de tiroid vaskülaritesinin olmaması, tiroidde iyot tutulumunun çok düşük olması tip 2 ABT düşündürür. Tirotoksikozun spontan remisyonu, kolay kontrol edilebilmesi de klinisyenin geriye dönük olarak tip 2 ABT lehine düşünmesini sağlayabilir (1).

Tablo 2. Amiodarona bağlı tirotoksikoz tanı ve sınıflandırmasında kullanılacak klinik, radyolojik ve radyonüklid yöntemler ve tedavi seçenekleri

	Tip 1	Tip 2
Patogenez	İyot hipertiroidisi	Destruktif tiroidit
Altta yatan tiroid hastalığı	Var	Yok
Amiodaron maruziyeti	Genellikle $< 1-2$ yıl	Genellikle > 2 yıl
T4/T3 oranı	Genellikle ≤ 4	Genellikle > 4
Tiroid otoantikörleri	Graves zemininde ise sıklıkla (+)	Sıklıkla (-)
Tiroid USG	Diffüz veya noduler guatr	Normal
RDUSG ile vaskülaritede artış	Var	Yok
RAIU	Düşük/Normal/Artmış	Düşük-sıfıra yakın ($< 3\%$)
MİBİ tutulumu	Var	
Amiodaron başladıktan sonra geçen süre	Kısa (medyan < 3 ay)	Uzun (medyan 30 ay)
Spontan remisyon	Yok	Muhtemel
İlk seçilecek tedavi	Tiyonamidler \pm Perklorat	Glukokortikoidler

RDUSG: Renkli Doppler ultrasonografi, RAIU: Radyoaktif iyot tutulumu

Tedavi

Amiodaron ilişkili tirotoksikoz tanısı koyulduğunda tartışmalı konulardan biri halen amiodaron almakta olan hastalarda bu tedavinin devam edip edilemeyeceği konusudur. Amiodaronun kesilmesi veya devam etmesi konusunda net bir görüş birliği yoktur. Endokrinoloji ve kardiyoloji uzmanları her hasta için bireysel

risk değerlendirmesi yapmalı ve birlikte karar vermelidirler. Yaşamı tehdit eden aritmiler söz konusu ise ve iyi yanıt alınıyorsa amiodorona devam edilmesi genelde kabul edilen görüştür. Tablo 3' de amiodaronun kesilmesinin avantaj ve dezavantajları listelenmiştir.

Tablo 3. Amiodaron tirotoksikozunda amiodaron tedavisinin kesilmesinin olumlu ve olumsuz yönleri

Olumlu yönleri	Olumsuz yönleri
Amiodaron yarı ömrü uzun olduğu için keser kesmez kardiyak bulguları alevlendirmesi beklenmez	Hayatı tehdit eden aritmilerin kontrolünde çok etkili olan amiodaron şansını kaybetmek
Ötiroidizm daha erken elde edilebilir	Kardiyoprotektif etkilerinin ortadan kalkması
Kalıcı çözüm için daha erken uygun hale gelebilir (özellikle de radyoaktif iyot tedavisi için)	

Amiodaron tedavisini kesmenin avantaj ve dezavantajları söz konusudur. Amiodaron ve metabolitlerinin yarı ömrü uzun olduğu için ilacın kesilmesi ile vücuttan kısa sürede uzaklaşması ve kardiyak bulguların hızla alevlenmesi beklenmez.

İlacın kesilmesi, ötiroidizme kadar geçen sürenin daha kısa olmasını ve özellikle kalıcı çözüm olarak radyoaktif iyot tedavisi önereceğimiz hastaların bu tedavi için daha erken dönemde uygun hale gelmesini sağlayabilir. Öte yandan amiodaron beta adrenerjik reseptörler üzerine antagonistik etki gösterir, T4 deiyodinasyonunu inhibe eder ve T3' ün tiroid hormon reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Amiodaron, kalbin kontraktilesinde önemli role sahip olan sarko/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz-2 (SERCA2A) ve miyozin ağır zincir gibi miyokardiyal genlerin "down-regulasyonuna" sebep olur. Tüm bu etkiler amiodaronun kardiyoprotektif etkilerinden sorumludur ve amiodaronun kesilmesi ile bu koruyucu etkiler kaybolur. Amiodaron ve metabolitlerinin kalp üzerindeki hipotiroidi benzeri etkisi sebebiyle ilacın kesilmesi ile "kalp tirotoksikozu" olarak adlandırılan klinik tablo oluşabilmektedir (6).

Tedavinin doğru planlanabilmesi için bir diğer önemli nokta da ABT' un hangi formu olduğunun belirlenmesidir ama maalesef bu da her zaman kolay değildir.

Tip 1 Amiodorona Bağlı Tirotoksikozun Tedavisi

Tip 1 ABT tedavisinin amacı iyodun organifikasyonu ve tiroid hormon sentezinin engellenmesidir. Mümkün ise amiodaron kesilmelidir, ancak pek çok hastada bu mümkün olamamakta veya kardiyak açıdan hızla tekrar başlanması gerekebilmektedir. Aynı zamanda hipertiroidi semptomları tiyonamidlerle iyi

kontrol altına alınmadan amiodaron kesilirse T3 seviyelerinde artış gelişerek hipertiroidi semptomlarında kötüleşmeye sebep olabilir. Amiodaron kesildikten sonra ventriküler fibrilasyona bağlı ölümler bildirilmiştir.

Tip 1 ABT' da en iyi tedavi antitiroid ilaçlardır. İyoda doymuş olan tiroid bezi tiyonamidlere daha az yanıt verir. Bu nedenle daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre kullanmak gerekir. Metimazol 40-60 mg/gün veya eşdeğeri propiltiourasil önerilir. Bazı durumlarda acil veya kurtarıcı tiroidektomi ilk tedavi seçeneği olabilir (1).

Potasyum perklorat, sodyum perklorat iyot yükünü azaltarak tiroid bezinin antitiroidlere duyarlılığını ve yanıtını artırmak amacı ile kullanılır (1). Tiroid bezinin daha az iyot tutmasını sağlar. Kemik iliği ve böbrek üzerine yan etkileri nedeniyle günlük 1000 mg' dan daha düşük dozlarda ve 4-6 haftadan daha kısa kullanılması önerilir. Potasyum perkloratın temin edilmesi ile ilgili sorunlar olduğu için sodyum perklorat kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan sodyum perkloratın 21 damlasında 300 mg perklorat mevcuttur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ABT tanısı konan hastada öncelikle 30-50 mg/gün metimazol veya eşdeğer dozda propiltiourasil ve 1000 mg/gün perklorat başlanması, bir ay sonunda sT4 konsantrasyonunda >%50 azalma saptanırsa perkloratın kesilip antitiroid ilacın doz titrasyonu yapılarak idrar iyot atılımı <200 µg/L oluncaya dek devam edilmesi önerilmiştir. Başlangıçta kritik hasta ise veya tiyonamid ve perklorat kombinasyon tedavisinin 1. ayında istenen yanıt alınamazsa steroid eklenmesi önerilmiştir. Bu basamaklı tedavi ile steroid maruziyeti azaltılabilir (7).

Tip 1 ABT tedavisinde altta yatan hastalık izin verdiği ve kardiyak fonksiyonlar kompanse ettiği sürece tiyonamidler ile ötiroidizm sağlanıncaya dek devam edilebilir. Ötiroidizm sağlandıktan sonra kalıcı bir tedavi gerekir. Eğer amiodaronu takipte kesmek mümkün olabilir ve iyot kontaminasyonu düzelir ise radyoaktif iyot tedavisi düşünülebilir. Amiodaronun uzun süre vücutta biriktiği göz önüne alındığında ilaç kesildikten sonra 6-12 ay içinde radyoaktif iyot tedavisi için uygun hale gelmesi beklenir. Bu sebeple aralıklarla idrar iyotu ölçülmeli ve idrar iyotu normale döndükten ve RAIU arttıktan sonra RAI tedavisi planlanmalıdır. Radyoaktif iyot tedavisi uygun olmayan, iyot kontaminasyonu devam eden vakalarda kurtarıcı total tiroidektomi düşünülmelidir.

Tip 2 Amiodorona Bağlı Tirotoksikozun Tedavisi

Tip 2 ABT kendi kendini sınırlayabilen bir durumdur. Tedavi kararı altta yatan kardiyak durum dikkate alınarak verilmelidir. Hafif ve subklinik vakalar tedavisiz izlenebilir. Tip 2 ABT ön planda düşünüldüğünde membran stabilize edici,

antiinflamatuvar ve 5' deiodinazı inhibe edici etkileri nedeniyle glukokortikoidler ilk seçenektir. Prednisolon 30 mg (veya eşdeğer steroid ile) tek doz olarak tedaviye başlanması, 2-4 hafta bu dozda devam edilmesi, klinik, biyokimyasal iyileşme sağlanınca nüks riskini en aza indirmek için dozun yavaş yavaş azaltılması ve 2-3 ay içerisinde kesilmesi önerilmektedir (1). Glukokortikoid tedavi kesildikten sonra tirotoksikoz tekrarlayabilmektedir; bu durumda glukokortikoid tedavi tekrar başlanmalıdır.

Patogenezde destrüktif tiroidit olması sebebiyle tiyonamidlerin ve sodyum perkloratın yeri yoktur (1). Tip 2 ABT 'da hastalık kendini sınırladığı için ilaca devam edilmesinin glukokortikoid tedavisinin etkinliğini değiştirmediği ve serum tiroid hormonlarının normale gelme süresini etkilemediği gösterilmiştir ama remisyon süresi uzar ve nüks edebilir.

Mikst Tip Amiodorona Bağlı Tirotoksikozun Tedavisi

Klinik pratikte tip 1 ve tip 2 ABT' u ayırt ettirecek klinik ve laboratuvar bulgularının hiçbirisi spesifik değildir ve pek çok hastada bu testleri hızlıca tamamlamak mümkün olmamaktadır. Ayırımın net yapılamadığı ve hızla ötiroidizmin sağlanması gereken vakalarda metimazol 40 mg/gün ve prednisolon 30 mg/gün ile kombine tedavi en etkin tedavi rejimidir (1). Bu tedaviye alınan hızlı yanıt daha çok tip 2 ABT tanısına yönlendirirken; zayıf yanıt ise tip 1 ABT tanısına yönlendirmektedir. Tip 2 ABT olduğu düşünülen olgularda metimazol, tip 1 ABT olduğu düşünülen olgularda ise prednisolon yavaşça azaltılarak kesilmelidir. Yeterli cevap alınamayan olgularda perklorat, RAİ veya tiroidektomi de düşünülebilir.

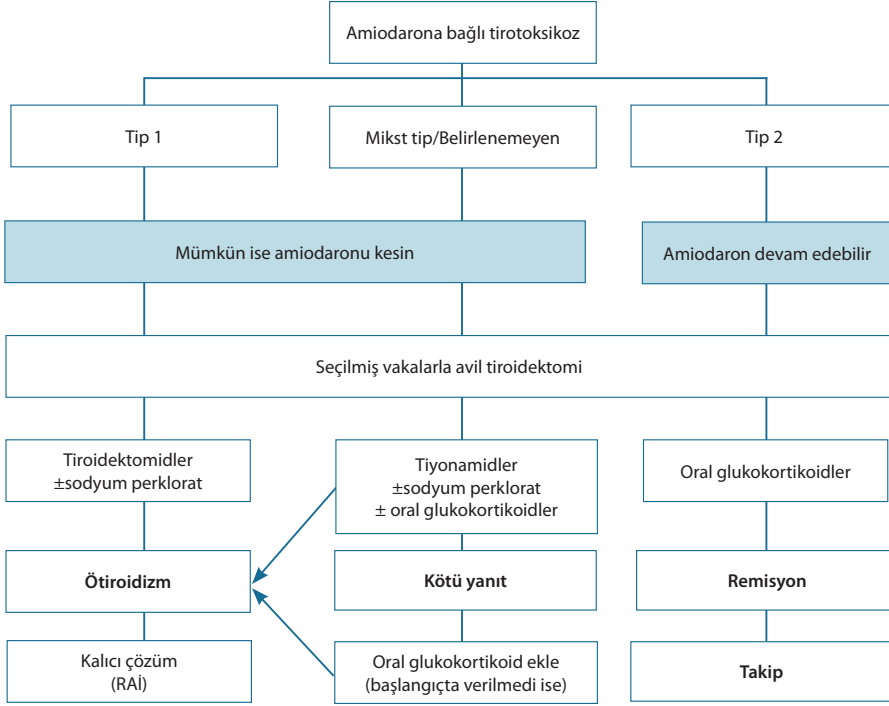
İopanoik asit iyodinize oral kolesistografik ajan olup tip 2 deiyodinazı inhibe eder, kaçış fenomeni ve tirotoksikozun nüks ihtimali sebebi ile uzun dönem tedavide tercih edilmemekle beraber acil tiroidektomi gibi hipertiroidin hızlı kontrol edilmesi gereken hastalarda kullanılabilir (8). Ancak son yıllarda ülkemizde iopanoik asit bulunmamaktadır. Lityumun da tiroid hormon sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle kullanılabilirliği gösterilmiştir; ancak terapötik-toksik doz aralığının dar olması kullanımını kısıtlamaktadır (9).

Tüm ABT vakaları acil tedavi gereksinimi açısından potansiyel riskli kabul edilmelidir. Tedavinin uzayacağı ciddi vakalarda kurtarıcı tiroidektomi hızlı ötiroidizmin sağlanması için seçilecek en iyi yollardan biridir. Ancak bu karar endokrinolog, kardiyolog, anestezi uzmanı ve cerrahın ortak kararı olmalı ve risk-yarar analizi her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Tablo 4' de kurtarıcı tiroidektomi endikasyonları verilmiştir. Cerrahiden önce mutlaka hasta ötiroid hale getirilmelidir. Eğer medikal tedaviler ile ötiroidizm sağlanamıyor ise plazmaferez ile fazla tiroid hormonları uzaklaştırılabilir. Geçici bir çözümdür, ancak operasyona hızlı hazırlıkta etkilidir (1).

Özellikle tip 1 ABT' da vücuttan iyot uzaklaştıktan sonra radyoaktif iyot tedavisi de önemli bir seçenektir. Hastanın rekombinan TSH ile RAİ tedavisine hazırlanması ağır tirotoksikozu sebep olabileceği için önerilmemektedir (1).

Tablo 4. Kurtarıcı tiroidektomi endikasyonları

- Kalp fonksiyonlarının kötü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması
- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi veya malign aritmi gibi alta ciddi kalp hastalığının olması
- Medikal tedavinin major yan etkiler nedeni ile sürdürülememesi
- Ötiroidinin acil olarak sağlanması gereken hastalar
- Amiodarona devam edilmesi gereken vakalar (özellikle tip 1)



RAİ: Radyoaktif iyot

Şekil 1. Amiodarona bağlı tirotoksikoz tedavi algoritması

İzlem

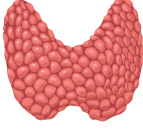
Tip 1 ve tip 2 ABT tanı ve tedavisindeki yaklaşımlar Şekil 1’de gösterilmiştir. Tip 1 amiodaron tirotoksikozunda antitiroid tedavinin etkinliği klinik bulgular, sT3, sT4 ve TSH ölçümleri ile değerlendirilir. Hastanın tiroid hormonlarında yeterli azalma sağlanamaz ise iyot atılımını artırmak için perklarot, mikst tip ABT ihtimali düşünülür ise de glukokortikoid eklenmelidir. Her vizitte acil tiroidektomi açısından değerlendirilmelidir. Aralıklarla ölçülen idrar iyot konsantrasyonu normal aralığa geldiğinde radyoaktif iyot tedavisi düşünülebilir.

Tip 2 ABT kendi kendini sınırlayabilir. Tedaviye glukokortikoidler ile başlanır ve Tip 1 ABT’una göre daha hızlı bir düzelmeye beklenir. Eğer tiroid hormonlarında yeterli azalma sağlanamaz ise yine mikst tip ABT ihtimali akla gelmeli ve antitiroid ilaç eklenmelidir.

Vakaların erken tanınması için amiodaron tedavisi başlamadan önce TSH, serbest T3, serbest T4, anti-TPO tetkikleri planlanmalıdır. Tedavi başlangıcından sonraki 1.ve 3. ayda, daha sonrasında her 6 ayda bir, tedavi sonlandırıldıktan sonra ise 6. ve 12. ayda tiroid fonksiyon testlerine tekrar bakılmalı ve tiroid bezi muayenesi yapılmalıdır. Böylelikle subklinik hipotiroidi veya subklinik/hafif tirotoksikoz söz konusu iken tiroid disfonksiyonu saptanır ve erken tedavi edilmesi mümkün olabilir. (10).

Kaynaklar

1. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018;7:55-66.
2. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26:158.
3. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996; 137:2807.
4. Yiu KH, Jim MH, Siu CW, Lee CH, Yuen M, Mok M, Shea YF, Fan K, Tse HF, Chow WH: Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:109-114.
5. Lu Y, Won KA, Nelson BJ, et al. Characteristic of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 947-952.
6. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF, et al. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 695-702.
7. Erdogan MF, Gulec S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 2003; (13):205-209.
8. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1114-1117.
9. Dickstein G, Schechner C, Adawi F, et al. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997;102:454-8.
10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.



BÖLÜM 27

LEVOTİROKSİN İNTOKSİKASYONU

Muhammet KOCABAŞ¹
Mustafa KULAKSIZOĞLU²

OLGU

33 yaşında kadın hasta çarpıntı, terleme ve göğsünde sıkışma şikayetleri ile acil servise başvurdu. Yaklaşık 13 saat önce levotiroksin 100mcg tabletten 80 adet (8mg) intihar amaçlı aldığı öğrenildi. Özgeçmişinde yaklaşık 8 yıldır olan Hashimoto tiroiditi dışında herhangi bir hastalığı yoktu. En son 6 ay önce hastalığı için kontrole gittiği ve o günden beri levotiroksin 100mcg/gün tedavisini almakta olduğu öğrenildi. Yakınlarından alınan anamneze göre bir süredir aile içi tartışmalar yaşandığı ve son olarak yine böyle bir tartışma sonrasında intihar amaçlı aşırı dozda levotiroksin aldığı öğrenildi. Acil servise başvurusunda bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyonu normal, taşikardi ve ellerde ince tremor dışında tüm sistem muayeneleri normaldi Tiroid bezi muayenede ele gelmiyordu vital bulgularında nabız 120/dakika, vücut ısısı 37,6 °C, saturasyon (SpO2) %98, kan basıncı 120/65mmHg olarak saptandı... Laboratuvar incelemelerinde alanin aminotransferaz (ALT): 66 u/L (0-35) yüksekliği dışında biyokimya ve tam kan sayımı parametrelerinde patoloji saptanmadı. TSH:0,04uIU/mL (0,35-4,94), serbest T4: >7,99 ng/dL (0,70-1,48), serbest T3: 16pg/mL (2,0-4,4) olarak ölçüldü. Elektrokardiyografide (EKG) sinüs taşikardisi dışında anormallik izlenmedi. Acil serviste intravenöz hidrasyon, oksijen desteği ve kardiyopulmoner monitörizasyon başlanarak yoğun bakım servisine yatırışı yapıldı. Propiltiourasil (PTU) 200mg 8 saatte bir ve propranolol 40mg 6 saatte bir tedavileri başlandı. Yeterli kalori alımını

¹ Uzm. Dr., Tokat Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, mhmm03@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6473-4164

² Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, mkulaksizoglu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9908-7449

da sağlayan beslenme ve tüm destek tedavileri düzenlendi. Yatışının üçüncü gününde konfüzyon, dezoryantasyon, bulantı, kusma ve baş ağrısı gelişti. Yapılan beyin MRG'da akut patoloji saptanmadı. İlk başvurusunda sinüs taşikardisi olan hastanın takibinde atrial fibrilasyon gelişti ve yaklaşık 8 saat sonra spontan olarak sinüs ritmine döndü. Tedavisine intravenöz glukokortikoid ve nazogastrik tüpden kolestimamin tedavisi eklendi. Tekrarlanan testlerinde serbest T3: >20 olarak saptandı. Albumin eşliğinde terapötik plazmaferez uygulanan hastanın serbest T3 değerinin plazmaferez sonrası %50 gerilediği görüldü. Takipte taşikardisi, ateşi ve bilinç durumu tamamen düzelen hasta yatışının ikinci haftasının sonunda taburcu edildi.

Tanı Kriterleri

- » Yüksek miktarda LT4 alımı
- » TSH baskılı T4 ve T3 yüksekliği
- » Tirotoksikoz bulguları

Tanım

LT4 intoksikasyonu yanlışlıkla yada bilinçli olarak ilacın farmakolojik dozların çok üzerinde alınması olarak tanımlanabilir.

Genel Bilgiler

Aşırı dozda ekzojen tiroid hormonu alımı tirotoksikozu yol açabilir, LT4 zehirlenmesi ile ilgili yayınlanmış literatür sınırlıdır ve açıklanan vakaların çoğunluğu pediatrik olgu sunumları şeklindedir. Çocukluk çağı vakaları LT4'ün yanlışlıkla yada kazara fazla miktarda alınması sonucunda meydana gelen vakalardan oluşmaktadır. Aşırı dozda LT4 alan yetişkin vakaları son derece nadirdir ve yüksek dozlarda LT4 alan yetişkinlerin neredeyse tamamı psikiyatrik hastalık ve ek dahili hastalıkları olan hastalardır. Az sayıdaki erişkin vakalarında ise temel sebep ilacın intihar amaçlı yüksek dozlarda alınmasıdır.

Klinik tablonun ciddiyetine göre asemptomatik iatrojenik tirotoksikoz olabileceği gibi şiddetli vakalarda tiroid fırtınası şeklinde de karşımıza gelebilir.

LT4 intoksikasyonu için literatürde herhangi bir klavuz bilgisi bulunmamakta ve kesin tanı kriterleri belirlenmemiştir ancak 3-4mg/gün doza kadar olan masif akut LT4 alımının asemptomatik seyrettiği ve iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir (1). Aslında LT4 intoksikasyonu veya bir başka ifadeyle iatrojenik tirotoksikoz, tirotok-

sikoz ve tiroid fırtınasının sebepleri arasındadır ve klinik tablonun ciddiyetini alan LT4 dozu, hastanın yaşı, ek hastalıkları ve masif LT4 alımı üzerinden geçen süre gibi bir çok faktör belirler.

LT4 intoksikasyonunun tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Anamnezde yanlışlıkla veya bilinçli olarak yüksek miktarda levotiroksin (LT4) alınımının olması en önemli kriterdir. Çarpıntı, terleme, ellerde titreme, halsizlik, ateş, bilinç bozuklukları, nefes darlığı, diyare veya yumuşak dışkılama tanıya yönlendirir. Laboratuvar testlerinde baskılanmış TSH ile birlikte yüksek serbest T4 ve serbest T3 düzeyleri sebebi ne olursa olsun bize bir tirotoksikoz vakası ile karşı karşıya olduğumuzu gösterecektir

LT4 uzun yıllardır hipotiroidizm tedavisinde kullanılan sentetik bir tiroid hormondur. LT4 intoksikasyonu nadir görülen bir durumdur. Vakaların çoğunluğu çocuklarda yanlışlıkla ve bilinçsizce LT4 tabletlerinin alınması sonucu görülür. Erişkin vakalar daha nadirdir ve bilinçli bir şekilde, genellikle intihar amacıyla yüksek doz LT4 alan vakalardır. Vakalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte malign hipertermi, aritmi, konvülsyon, solunum yetmezliği ve koma gibi ciddi sonuçlar da meydana gelebilmektedir. LT4'ün kronik olarak yüksek dozlarda kullanımına bağlı tirotoksikoz semptomları görülebilmekle birlikte akut LT4 alımları genellikle iyi tolere edilir ve 4mg'a kadar olan akut alımlarda semptom görülmeyebilir (1). Başvuru anında görece asemptomatik olan vakalarda ilerleyen günlerde daha semptomatik bir seyir ve semptomatik dönemin birkaç hafta sürdüğü görülebilir. Başlangıçta semptomların olmaması ve büyük oranda değişken bireysel klinik yanıtlar, akut LT4 zehirlenmesi olan hastalarda tıbbi tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesini zorlaştırır. Masif doz aşımalarının bile asemptomatik ya da hafif semptomatik bir klinik seyri sıklıkla vurgulanan bir durumdur. Ancak çocuklarda nöbetler ve erişkinlerde malign hipertermi, aritmi ve koma gibi ciddi klinik tablolar da görülebilmektedir (2).

Tiroid hormonlarının biyolojik olarak aktif formu triiyodotironin (T3)'dir. Tiroksin (T4)'in T3'e dönüşmesiyle tirotoksikozun semptomları ortaya çıkmakta ve bu dönüşüm devam ettikçe semptomlar ağırlaşmaktadır. Bu sebeple bu dönüşümü baskılayan ajanlar tirotoksikoz, tiroid fırtınası ve LT4 intoksikasyonunda uzun yıllardır kullanılan tedavilerdir. T4 orta derecede fizyolojik öneme sahip olup, hızla tiroid hormonunun aktif formu olan ve sitoplazmik tiroid hormonu reseptörlerine bağlanarak nükleus düzeyinde tiroid hormonunun biyolojik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayan T3'e dönüştürülür. Bu nedenle hastalar LT4 intoksikasyonunun ilk 24 saati boyunca bu dönüşüm henüz kritik düzeye ulaşmamış olacağından asemptomatik olabilir. Ayrıca, LT4'ün yaklaşık 7 gün kadar olan uzun yarı ömrü semptomların uzun sürmesi veya takipte kötüleşebilmesinin sebeplerindendir. Serumdaki hem T4 hem de T3 seviyeleri, ilacın alınmasından 1-2 saat sonra yükselir.

Tiroid krizi olarak da bilinen tiroid fırtınası, tirotoksikozun ciddi bir klinik tablosudur ve yüksek ateş, terleme, taşikardi, aritmi, bilinç kaybı ve yaşamı tehdit edebilecek diğer semptomlarla karakterizedir. Tirotoksikozda ve tiroid fırtınasında hızlı tanı, aktif tedavi ve takip esastır. Termoregülasyon ve merkezi sinir sistemi, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem anormalliklerine dayanan Burch ve Wartofsky skorlama sistemi (3), bir hastanın tiroid fırtınası geçirip geçirmediğini belirlemeye yardımcı olmak için kullanılabilir. Tiroid fırtınası, aşırı dozda LT4 alımından birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Aşırı dozda LT4 alınmasından sonra tiroid fırtınasının gecikmiş olarak ortaya çıkması, oral uygulamadan 3-5 gün sonra LT4 etkisinin ortaya çıkmasına bağlanabilir.

Başvuru Şikayetleri

Aşırı doz LT4 alımını takiben ortaya çıkan yaygın klinik belirtiler çarpıntı, sinirlilik, terleme, ajitasyon, kusma, uykusuzluk, diyare, anksiyete ve ellerde titreme gibi hafif belirtilerdir. Ancak masif LT4 alımından sonra kardiyak aritmiler, malign hipertermi, solunum yetmezliği, nöbetler, koma ve tiroid fırtınası gibi ciddi belirtilerin meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Çok daha az sıklıkla görülsede kardiyak, nörolojik, solunum ve termoregülasyon ile ilgili belirtileri içeren tiroid fırtınası da görülebilmektedir. 4 mg/gün doza kadar akut LT4 alımı genellikle asemptomatiktir ve iyi tolere edilir (1). Tirotoksikoz semptomları, aynı zamanda daha yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan kronik aşırı doz vakalarında daha belirgindir. İlginç bir şekilde aşırı dozda LT4 alımından sonra tirotoksikozun ciddi semptom ve bulgularının başlaması 3 ila 10 güne kadar gecikebilir ve serum T4 ve T3 seviyeleri ile yakından ilişkili değildir. Bu nedenle hastalar asemptomatik ya da hafif semptomatik olsalar bile yakından izlenmelidir. Bir diğer dikkat çekici nokta ise çocuklarda aynı yüksek plazma T4 ve T3 seviyelerine rağmen erişkinlerdende daha hafif semptomlar görülür. Bu durum muhtemelen ilaç metabolizmasının çocuk ve erişkinler arasında farklılık göstermesinden kaynaklanıyor olabilir (4).

Klinik Bulgular/Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulguları genellikle intoksikasyonun ciddiyetine göre değişmekle birlikte taşikardi, vücut ısısında artış, ellerde ince tremor ve bilinç değişikliklerini içerir.

Laboratuvar Bulgular

Artmış total ve serbest T4 ve T3 seviyeleri, baskılanmış serum TSH seviyeleri ve bunun dışında tipik olarak normal bir biyokimyasal profil mevcuttur. LT4 intoksikasyonu durumunda serum T4'ün yarı ömrü kısalabilir. Çoğu durumda, alınan LT4'ün sürekli emiliminin neden olduğu, doz aşımını izleyen ilk 24 saat içinde hem serum T4 hem de T3 düzeylerinde progresif bir artış olur.

Radyolojik Değerlendirme

LT intoksikasyonu için önerilen spesifik bir görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Ancak bilinç bozukluğu ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda beyin bilgisayarlı tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik yöntemlere başvurulması uygun olacaktır.

Tedavi

Akut aşırı dozda LT4 alımı genellikle yakın tıbbi takip ve destekleyici önlemlerle kontrol edilebilen hafif bir klinik seyir gösterir. Nadiren kritik kardiyak problemler, koma ve konvülsiyonlar meydana gelebilir. Tedavi seçenekleri, çok fazla sayıda LT4 tabletinin alınmasının üzerinden geçen süre ile yakından ilişkilidir. Başvuru anında nispeten asemptomatik yada hafif semptomatik olan hastalarda takipte ciddi klinik tabloların gelişebileceği akılda tutulmalıdır. LT4 intoksikasyonu İdrose tarafından vurgulanan tiroid fırtınası tedavi ilkeleri kullanılarak tedavi edilir (5).

1. Destek tedavisi: kardiyak monitörizasyon, bilinç takibi, dehidratasyon, ateş ve glikoz yönetimi.
2. Yeni tiroid hormonu sentezinin inhibisyonu: PTU veya metimazol (MMI)
3. Tiroid hormonu salınımının inhibisyonu: Lugol çözeltisi ile iyot.
4. Beta adrenerjik reseptör blokajı: Propranolol.
5. T4'ün T3'e periferik dönüşümünün önlenmesi: Steroidler, propranolol ve PTU.
6. Altta yatan nedenin tedavisi.

Aşırı dozda LT4 tabletlerinin yutulmasının üzerinden birkaç saatten fazla zaman geçmesi durumunda, büyük olasılıkla tabletler mideden duodenuma geçmiş olacaktır. Mide boşluğunda LT4 tabletlerinin varlığını doğrulamanın bir yolu, birçok hastanede kolaylıkla uygulanan endoskopidir. LT4 tabletleri gastrik sıvı tarafından çözülür, ancak çok sayıda LT4 tabletinin çözünme hızı hakkında veri yoktur. Büyük olasılıkla LT4, gastrik sıvı tarafından tamamen çözülmez ve duodenumda emilmez (normalde yaklaşık %10-15), ancak jejunumda emilir (normalde LT4'ün emiliminin yaklaşık %53'ü) (5).

Konzervatif izlem: Hasta asemptomatik yada hafif semptomatikse önerilir.

Gastrointestinal dekontaminasyon: Aktif kömür uygulaması, birçok ilaç aşırı dozunda yaygın bir uygulamadır ve birçok ilacın mide-bağırsak sisteminden emilimini engelleyebilen bir ajandır. Bununla birlikte, birçok raporda, muhtemelen duodenum ve jejunumdaki yüksek emilim nedeniyle, tekrarlanan aktif kömür dozları LT4 eliminasyonunu hızlandırmada etkisizdir (4). Ne zaman uygulanacağına dair standart kriterler yoktur. Bir çalışmada çocuklarda 0,5mg'dan az alımlarda gastrointestinal dekontaminasyon önerilmemekte olup 0,5-3mg alımlarda ipeka

şurubu ile kusturma, 3 mg'dan fazla alımlarda ipeka şurubu ile kusturma sonrasında aktif kömür uygulaması önerilmektedir (6). Başka bir çalışmada 5mg'ın üzerinde alan çocuklarda levotiroksin maruziyetinin ilk 1 saati içerisinde aktif kömür uygulaması ile sistemik absorpsiyonun azaltılabileceği bildirilmiştir (7). Erişkinlerde 5mg'ın üzerindeki alımlarda aktif kömür uygulaması önerilmektedir (8). Masif aşırı dozdan hemen sonra uygulanması dışında gastrik lavajın faydası sınırlıdır.

Sistemik tedavi: Hastanın yaşamsal belirtilerine ve semptomlarına çok dikkat edilmeli ve bunlara gerektiğinde hızlıca müdahale edilmelidir. Taşikardi gibi sempatik hiperaktivitesi olan hastaların semptomatik tedavisi için beta-blokerler önerilir ve propranolol ilk tercihtir. Propranolol gibi beta blokerler, tiroid hormonunun çoğunlukla kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini iyileştirmek için yararlıdır (taşikardiyi kontrol etmek, aritmileri önlemek). Kardiyak faydalarına ek olarak propranolol, T4'ün biyolojik olarak aktif form olan T3'e dönüşümünü de azaltır. Ateşi olan hastalarda fiziksel soğutma ve asetaminofen önerilir. Hasta ciddi şekilde ajite ve sınırlı ise benzodiazepinler, nöbet geçiren hastalarda fenitoin ve fenobarbital gibi antiepileptik ilaçlar düşünülebilir.

T4'ün T3'e periferik dönüşümünün azaltılması: PTU, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü azaltabilir ve endojen tiroksin sentezini inhibe edebilir. Glukokortikoidler (deksametazon, prednizon ve hidrokortizon), T4'ün aktif hormon olan T3'e dönüşümünü azalttıkları için şiddetli tirotoksikozda yararlı olabilir. Gerekirse, sodyum ipodat (oral kolesistografik ajan) da kullanılabilir, çünkü T4'ten T3'e dönüşümü katalize eden tip I iyodotironin 5'-monodeiyodinaz'ı inhibe eder.

Tiroid hormon klirensinin artırılması: Hemoperfüzyon ve plazmaferezin LT4'ü serumdan uzaklaştırdığı ve akut ve şiddetli tirotoksikoz tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Aktif kömür kullanılarak yapılan hemoperfüzyon oldukça karmaşık bir prosedürdür ancak serum tiroid hormonu seviyelerini düşürmede oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Kullanımı çok yüksek dozlarda LT4 ile ciddi intoksikasyonu olan erişkin hastalarla sınırlandırılmalıdır (4). LT4, spesifik taşıyıcılara yaklaşık %99.97 gibi yüksek bir bağlanma oranına sahiptir ve plazmaferez, T4'ün temizlenmesi için hemoperfüzyondan daha etkili görünmektedir (9). Ek olarak hastalara, levotiroksinin enterohepatik dolaşımını azaltarak ve eliminasyonunu artırarak tiroid hormon düzeylerini düşüren kolestimamin verilebilir (10). Bir iyon değiştirici reçine (Questran®) olan kolestimamin, ağızdan her 8 saatte bir 4 gramlık olağan dozda uygulanabilir. Bu ilaç tiroksini bağlar ve eliminasyonunu artırır (4).

Hemodiyaliz ağır vakalarda kullanılmıştır, ancak hem T3 hem de T4 yüksek oranda proteine bağlı olduğundan muhtemelen değeri sınırlıdır.

Tablo 1. Levotiroksin (LT4) İntoksikasyonu Tedavisi (5)

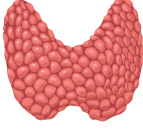
Gastrik lavaj (LT4 alımından sonraki saatler içinde).
Propranolol (günde 3-4 kez 10-40 mg)
Aktif Kömür (1g/kg p.o.)
Deksametazon (4 mg p.o. günlük)
Sodyum ipodat
Kolestiramin (her 8 saatte bir p.o. 4g)
Propiltiourasil (PTU) (T4'ün T3'e dönüşümünü engelleyebilir)
Aktif kömür
Plazmaferez (nadiren gerekli)
Hemodiyaliz (muhtemelen sınırlı öneme sahip)
Tiroid fırtınası: Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gerektirir.

Takip

Serum T4 ve T3 düzeylerinin düştüğünden emin olmak için hastalar birkaç hafta izlenmelidir. Geç başlangıçlı semptom riski ve bazı durumlarda LT4 zehirlenmesinin ciddi sonuçlarla ilişkilendirilmiş olması, genel klinik kılavuzların hazırlanmasını zorlaştırmaktadır. Günümüz pratiği genel olarak hasta yaşı ne olursa olsun uzun süreli gözlemdir.

Kaynaklar

1. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordod G, Wasserberger J. Section II. Drugs. Part D. Systems Toxicology. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordod G, Wasserberger J (Eds): *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Pennsylvania: Williams&Wilkins 1997: 242-4.
2. Nygaard B, Saedder EA, Dalhoff K, Wikkelse M, Jürgens G. Levothyroxine Poisoning - Symptoms and Clinical Outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(4):280-285.
3. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(2):263-277
4. Medeiros-Neto G. Thyroxine Poisoning. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; July 17, 2018
5. Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg*. 2015;2:147-157
6. Litovitz TL, White JD. Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 297-300
7. Tunget CL, Clark RF, Turchen SG, Manoguerra AS. Raising the decontamination level for thyroid hormone ingestions. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 9-13
8. Bouchard NC. Thyroid and Antithyroid Medications. In: Nelson L, Lewin NA, Howland M, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE (eds.), *Goldfrank's Toxicological Emergencies*, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011
9. Du F, Liu SW, Yang H, Duan RX, Ren WX. Thyrotoxicosis after a massive levothyroxine ingestion: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(11):3624-3629
10. de Luis DA, Dueñas A, Martín J, Abad L, Cuellar L, Aller R. Light symptoms following a high-dose intentional L-thyroxine ingestion treated with cholestyramine. *Horm Res*. 2002;57(1-2):61-63



BÖLÜM 28

YAŞLIDA HİPERTİROİDİ

Gonca TAMER¹

OLGU

66 yaşında erkek hasta, kardiyoloji polikliniğine çarpıntı şikayeti ile başvurmuş. Atrial fibrilasyon tespit edilip, tiroid fonksiyon testleri bozuk çıkınca hasta, endokrinolojiye sevk edilmiş. Bize gelen hastada atrial fibrilasyon ve 2 kez/gün defekasyon dışında tirotoksikozun belirtisi yoktu. TA: 160/88 mm Hg, Nabız : 102/dk idi. Hastanın tiroid sintigrafisinde (Tc99 ile) sağ lob ortada toksik nodüler guatr tespit edilen hastanın ultrasonografisinde tiroid bezi sağ lob ortada 2,5 x1,5 x 1,7 cm'lik nodül tespit edildi. Serbest T3 : 12.3ng/dL. (2.4-4.4ng/dL), Serbest T4: 2,4 ng/dL. (0.85-1.70 ng/dL), TSH: 0.027mIU/L (0.54-4.31mIU/L) ı olan hastaya metimazol 2 x10 mg ve propranolol 3x 20mg başladık, 45 gün sonra, TA:130/70 mmHg, Nabız 62/dk.ya inmesi üzerine propranolölü kestik. Serbest T3 (3.9ng/dL) ve T4 ün (1.58ng/dL) normale gelmesi ile metimazol dozunu 2 x5 mg indirdik. Tek toksik nodülü olan hastayı 5 gün önce metimazol tedavisini kesip, RAI tedavisine gönderdik. 6 hafta sonra kontrole gelen hastanın serbest T4: 1.60 ng/dL, serbest T3: 4.05ng/dL normal sınırlarda, TSH (0.11 ng/dL) ise baskılı idi, hastayı hipotiroidi gelişmesi ihtimali için 1 ay sonra kontrole çağırdık.

Tanı Kriterleri

- » 65 yaş üzerindeki bireyde
- » Düşük serum TSH düzeyi (<0.5 mIU/L)ve artmış sT4 ve/ veya T3 düzeyi

¹ Prof. Dr., İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., hgtamer@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-9503-4497

Tanım

Dünya sağlık örgütü 65 yaş üstünü yaşlı olarak tanımlamaktadır. Yaşlıda hipertiroidi, 65 yaş üstü erişkinlerde, tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı olarak oluşan ve dolaşımında, doku ve organlarda tiroid hormonu fazlalığı oluşan bir hastalıktır

Genel Bilgiler

Yaşlı hastalarda, hipertiroidi nedeni olarak toksik multinodüler guatr (TMNG) daha sık görülmeyle beraber, herhangi bir yaştaki hipertiroidili hastada Graves hipertiroidizmi de olabilir. Ancak, genç hastalarda daha seyrek görülen diğer hipertiroidi nedenlerine yaşlı hastalarda rastlanabilir. TMNG, özellikle iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde önemli bir hipertiroidizm nedenidir. Bu yaş diliminde, önceden MNG bulunan hastaların yüksek iyot içeren, amiodaron gibi ilaçlar veya radyokontrast maddeler ile karşılaşmaları TMNG gelişiminde rol oynar. Yaşlı hastalarda replasman veya supresyon amacıyla tiroid hormonu kullanımı sırasında iatrojenik tirotoksikoz bulguları ortaya çıkabilir. Sessiz tiroidit, subakut tiroidit veya daha seyrek görülen hipertiroidi/tirotoksikoz nedenlerine bu grupta da rastlanabilir (1,2).

Başvuru Şikayetleri

Yaşlı hastalarda taşikardi (veya atriyal fibrilasyon), eforla nefes darlığı ve ödem gibi şikayetler baskındır (1,2).

Yaşlılarda, hipertiroidizmin sempatik aktivitenin artışına bağlı diğer semptomlarına, tremora ve hipermetabolik etkilere, kilo verme ve iştah artışına daha az rastlanır. Bunun en çarpıcı örneği, yaşlı hastalarda halsizlik ve asteni dışında hiçbir semptomun olmadığı "apatetik hipertiroidi"dir (3). Bununla birlikte, bu tür hastaların 2/3ünde daha genç hastalardakine benzer semptomlar vardır (1).

Klinik Bulgular/ Fizik Muayene Bulguları

Guatrın varlığı ve boyutu, hipertiroidizmin nedenine bağlıdır. Yaşlı hastalarda taşikardi (genellikle atriyal fibrilasyon) eforla oluşan dispne ve ödem gibi kardiyopulmoner semptomlar belirgindir (1,2).

Subklinik hipertiroidizmin, yaşlılarda atriyal fibrilasyon riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Aşkar hipertiroidizmi olan hastalar, hiperaktivite ve hızlı konuşma açısından dikkat çekicidir. Birçok hastada sempatik hiperaktiviteyi gösteren dik dik bakma (kapak retraksiyonu) ve göz kapağı gecikmesi vardır. Cilt tipik olarak sıcak ve nemlidir, saç telleri ince olabilir. Taşikardi genellikle vardır, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda nabız düzensizdir, sistolik hipertansiyon olabilir ve prekordiyum sıklıkla hiperdinamiktir (4). Egzoftalmi, periorbital ve konjonktival

ödem, göz hareketlerinde kısıtlılık ve infiltratif dermopati (pretibial miksödem) sadece B. Graveste görülür.

Laboratuvar Bulguları

Tiroid fonksiyon testleri :Hastalarda başlangıç testleri olarak serum TSH, serbest T4 ve T3 istenir. Aşık hipertiroidizmi olan hastalar, düşük TSH, yüksek serum serbest T4 ve T3 düzeylerine sahiptir (Biyotin alımından kaynaklanan laboratuvar hatası veya tahlil etkileşimi dışında) (5).

Yaşlılarda hiç de seyrek olmayarak amiodaron kullanımı vardır. Amiodaron , tüm hastalarda T4'ün T3'e ekstratiroidal dönüşümünü inhibe eder. Bu nedenle, amiodaron kaynaklı hipertiroidizmi olan hastalarda T4 yüksekliği ön plandadır. (veya en azından Graves'e bağlı hipertiroidizmi olan hastalardaki kadar yüksek olmayan serum T3 düzeylerine sahip olabilir). (1,6).

Hipertiroidizmi olan hastalarda spesifik olmayan diğer laboratuvar bulguları olabilir. Örnek olarak, hipertiroidili hastalarda, tedaviden sonra artan düşük serum total, düşük yoğunluklu (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri vardır. Ayrıca, hipertiroidizmde eritrosit kütlesi artabilir, ancak plazma hacmi daha fazla artarak normokrom, normositer bir anemi ile sonuçlanır (6).

Tiroid hormonu kemik rezorpsiyonunu uyarır, bu da kortikal kemiğin gözenekliliğinin artmasına ve trabeküler kemiğin hacminin azalmasına neden olur (7). Kortikal kemik yoğunluğundaki kayıp, trabeküler kemikteki kayıptan daha fazladır. Serum alkalin fosfataz ve osteokalsin düzeyleri yükselir, bu da artan kemik döngüsünün bir göstergesidir. Kemik rezorpsiyonundaki artış, serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesine, parathormon sekresyonunun baskılanmasına ve kalsidiolün (25-hidroksivitamin D) kalsitriole (1,25-dihidroksivitamin D) dönüşümünün inhibe olmasına neden olur. Ayrıca kalsitriolün metabolik klirens hızı da artar. Bu değişiklikler, kalsiyum emiliminin bozulmasına ve üriner kalsiyum atılımının artmasına neden olabilir. Sonuç olarak; kronik hipertiroidizmi olan hastalarda osteoporoz ve kırık riski artar(8).

Radyolojik Değerlendirme

Hipertiroidi tanısı kesinleştikten sonra, Graves dışı nedenleri belirleyebilmek için ^{99m}Tc veya RAI ile tiroid sintigrafisi ve gerekirse ultrasonografi yapılmalıdır. Etiyolojiyi belirlemek için sintigrafi ve ultrason önemlidir (Tablo 1) İntratorasik guatr şüphesi olan seçilmiş hastalarda BT (kontrastsız yapılması tercih edilir) veya MRG araştırma listesine eklenebilir.

Tablo 1. Hipertiroidinin sintigrafide RAI uptake'ine göre etyolojik sınıflaması

A. Yüksek radyoaktifiyot uptake ile birlikte hipertiroidizm
1. Basedow Graves
2. Hashitoksikoz
3. Otonom çalışan tiroid dokusu
a. Toksik multinodüler guatr
b. Toksik adenom
4. Yüksek TSHa bağlı hipertiroidizm
a. TSHoma
b. Neoplastik olmayan TSH arışına bağlı hipertiroidizm
5. İnsan koryonik gonadotropin artışına sekonder gelişen hipertiroidizm
a. Hiperemezis gravidarum
b. Trofoblastik tümör
Radyoaktifiyot uptake'nin olmadığı veya azaldığı olduğu hipertiroidizm
1. Tiroidit
a. Ağrısız tiroidit (sessiz tiroidit, lenfositik tiroidit)
b. Subakut granüloamatöz (de Quervain) tiroiditi
c. Postpartum tiroidit
d. Amiodaron a bağlı gelişen hipertiroidizm
e. Radyasyon tiroiditi
f. İmmun check point inhibitörlerinin neden olduğu tiroidit
2. Ekzojen tiroid hormonu alımı
a. İyatrojenik hipertiroidizm
b. Kasıtlı yapılan TSH baskılayıcı tedavi
c. İhtiyaçtan fazla fazla tiroid hormon replasmanı
3. Ektopik hipertiroidizm
a. Bazı foliküler tiroid kanserlerinin metastazları
b. Struma ovarii

Ayırıcı Tanı

Hipertiroidizm teşhisinin atlanabileceği veya yanlış bir şekilde şüphelenilebileceği birkaç durum vardır:

Ötiroid hipertiroidizm – Serum tiroid hormonu bağlayıcı proteinlerin çeşitli anormallikleri; yüksek serum total (ve bazen serbest) T4 konsantrasyonları ve normal (veya biraz yüksek) T3 konsantrasyonlarına neden olur. Bu hastalar normal TSH konsantrasyonlarına sahiptir ve ötiroiddir (ötiroid hipertiroidizm).

Hipertiroidizm olmaksızın düşük serum TSH – Düşük serum TSH ile normal serbest T4 ve T3 konsantrasyonlarının subklinik hipertiroidizm dışında başka nedenleri de vardır:

- » Santral hipotiroidizm – Santral hipotiroidizmi olan bazı hastalarda düşük serum TSH ve genellikle düşük olsa da seyrek olarak da normal serbest T4 ve T3 düzeyleri vardır.
- » Tiroid dışı hastalık – Tiroid dışı hastalığı olan ötiroid hastalarında, özellikle yüksek doz glukokortikoidler veya dopamin alanlarda, düşük serum TSH düzeyi ile birlikte düşük/düşük normal serbest T4 ve çok düşük serum T3 düzeyleri de olabilir.
- » Hipertiroidi biterken– Hipertiroidi için tedavi edilen veya tiroiditin neden olduğu hipertiroidizmden kurtulan hastalarda serum T4 ve T3 düzeylerinin normale dönmesinden sonra serum TSH düzeyleri uzun süre düşük kalabilir.
- » Gebelikte serum TSH düzeyinin “fizyolojik” düşmesi
- » Bazı sağlıklı yaşlı kişilerde hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninin ayarı değişebilir (5,6).

Saptanabilir ancak normalin altında serum TSH düzeyleri ile birlikte normal serbest T4 ve T3 düzeyleri olan hastanede yatan hastalarda, hastayı 4-8 hafta sonra yeniden değerlendirmek pratik bir yaklaşımdır. O zamana kadar, düşük serum TSH değerinin tiroid dışı bir hastalıktan mı yoksa gerçek tiroid disfonksiyonundan mı kaynaklandığı genellikle anlaşılır (6).

Biotin alımıyla test etkileşimi – Tasarımlarında biotin-streptavidin afinite sistemleri kullanılan tiroid testi testlerinde 5 ila 30 mg biotin alımı, yanlış sonuçlara neden olabilir. Biotin, immünometrik assaylerde yanlış olarak düşük değerlere ve yarışmalı bağlanan assaylerde (örn., T4, T3 ve TSH reseptörü bağlanma inhibitörü immünoglobülini [TBII veya TBI] ölçmek için kullanılır) yanlış olarak yüksek değerlere neden olur. Bu biyokimyasal bulgular Graves hastalığı tanısını düşündürür; bununla birlikte, biyotin takviyelerinin kesilmesi, biyokimyasal anormalliklerin düzelmesine neden olur. Biotin takviyesi kesildikten en az iki gün sonra tiroid testleri tekrarlanmalıdır (5).

Tedavi

Yaşlıda hipertiroidi tedavisinde; hastalığın şiddeti, hastanın genel durumu ve etyoloji dikkate alınmalıdır. Geçici tirotoksikoz dışlandıktan sonra, Antitiroid ilaç (ATI) (tercihen Metimazol (MMI) başlanarak hastaların hızla ötiroid hâle getirilmesi sağlanmalıdır. Atriyal fibrilasyonu olan hipertiroidili hastalara antikoagülan tedavi verilmelidir. Ötiroidizm sağlandıktan sonra, Graves ve TMNG'ye bağlı hipertiroidinin kesin tedavisinde bireysel faktörler, tedavi seçimini etkileyebilir. Tedavi seçiminde hastanın değerleri ve tercihleri önemlidir. American Thyroid Association (ATA)

belirgin hipertiroidizm semptomları olan veya önemli komplikasyon riski olan özellikle yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ötiroidizme hızlı bir şekilde ulaşmak için beta blokerlere ek olarak bir tiyonamid önermiştir (Kanıt düzeyi 2B). Genellikle günde 25 ila 50 mg atenolol ile başlanıp, kan basıncı düşmüyorsa , nabızı 90 /dk altına düşürmek için doz gerektiği kadar artırılır (iki doza bölünmüş olarak günde 200 mg'a kadar). 50 mg veya daha yüksek günlük doz gereksinimi olduğunda, hasta akşam veya gece semptomatik veya taşikardik hale gelirse bölünebilir ve günde iki kez verilebilir (9).

Toksik adenom veya MNG'li hastalar için tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoaktif iyot veya uzun süreli (muhtemelen ömür boyu) tiyonamid tedavisi yer alır. Hastanın radyasyona maruz kalma, genel anestezi veya cerrahi komplikasyonlarla ilgili korkuları genellikle kararı etkiler ve hem radyoaktif iyottan hem de ameliyattan kaçınmayı tercih eden hastalar, tolere edilebildiği ve hipertiroidizm kontrol altına alındığı sürece uzun süreli tiyonamidi seçebilir. Perkütan etanol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyonu (RFA) veya mümkün olduğunda lazer tedavisi, uzun süreli tiyonamid tedavisine alternatiflerdir. Bası/tıkanıklık semptomları veya belirtileri olan, hızlı ötiroidizme hale getirilme ihtiyacı olan veya eşlik eden tiroid kanseri olan hastalarda ameliyat gerekir. ATA çok büyük guatrı (>80 gr) olan hastalarda cerrahi önermiştir (Kanıt düzeyi 2C). Ameliyat için bu endikasyonlar yoksa, radyoaktif iyot ve antitiroid ilaçlar diğer seçeneklerdir. Belirgin hipertiroidizm semptomları olan hastalarda ve altta yatan kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda, ATA radyoaktif iyot tedavisinden önce bir tiyonamid (metimazol veya karbimazol) tedavisi önermektedir (Kanıt düzeyi 2B). Metimazolün radyoyottan 3 gün önce kesilmesi önerilmiştir. Normal tiroid dokusunun radyoaktif iyota maruz kalmasını önlemek için (ki bu hipotiroidizm riskini artırır), radyoaktif iyot uygulandığında ideal olan TSH'nin normalin altında olmasıdır. Metimazol, radyoaktif iyot uygulandıktan 3-7 gün sonra yeniden başlanabilir ve radyoaktif iyotun etkisi ortaya çıktığında kesilebilir. Hafif, iyi tolere edilen hipertiroidizmi olan hastalara tiyonamid tedavisi olmadan radyoaktif iyot verilebilir. ATA tiyonamidler, radyoaktif iyot veya cerrahi ile hasta ötiroid hale gelinceye kadar orta ila şiddetli hiperadrenerjik semptomları olan hastalarda bir beta bloker kullanılmasını önermektedir (Kanıt düzeyi 1B). Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında, eşlik eden nodüllerin benign olduğu biliniyorsa tedavide RAI seçilebilir (10).

İzlem

Hangi tedavi kullanılırsa kullanılsın, tedaviyi izleyen ilk izleme, periyodik klinik değerlendirme ve serum serbest tiroksin (T4) ve toplam triiyodotironin (T3) düzeylerinin ölçümlerinden oluşmalıdır. Erken takip döneminde serum TSH ölçümü yanıltıcı olabilir, çünkü hasta biyokimyasal olarak ötiroid ve hatta hipotiroid

olsa bile serum serbest T4 düzeyleri normal aralıkta veya normalin altındayken bile TSH haftalarca hatta aylarca düşük kalabilir.

Hastanın kalıcı hipertiroidizmi varsa, ek tedavi planlarken tiroid testleri 4-6 haftalık aralıklarla tekrarlanmalıdır (6,9,10).

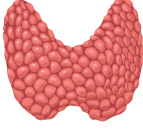
Totale yakın veya total tiroidektomi geçirmiş MNG'li hastalara, yaklaşık 1.6 mcg/kg/gün dozunda tiroid hormon replasmanı başlanmalıdır. Yaşlı hastalar ve koroner hastalığı veya çoklu koroner risk faktörleri olanlar, tam replasman dozundan biraz daha azı (hesaplanan tam replasman dozunu % 80'i) ile tedavi edilmelidir. Serum TSH, 6-8 hafta içinde ölçülmeli ve TSH normal referans aralığının üzerinde kalırsa doz 12 - 25 mcg/gün artırılmalıdır (9).

Radyoaktif iyot veya ameliyattan 6 ay sonra tekrarlayan hipertiroidizmi olan hastalar için radyoaktif iyod tedavisinin tekrarı önerilmektedir (Kanıt düzeyi 2C). İlk cerrahisi yetersiz olan hastalarda, artan cerrahi komplikasyon riski (hipoparatiroidi, laringeal sinir hasarı) nedeniyle 2. bir cerrahi önerilmez (6,10).

Radyoaktif iyottan sonra, tüm hastaların hipotiroidi veya kalıcı hipertiroidi açısından takibi gerekir. Serum serbest T4, total T3 ve TSH radyoaktif iyot tedavisinden 4-6 hafta sonra ve ardından 4-6 hafta aralarla, önceki testlerin sonuçlarına ve tiroid boyutundaki değişikliğe bağlı olarak değerlendirilmelidir (6,10).

Kaynaklar

1. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:50.
2. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2715.
3. Thomas FB, Mazzaferri EL, Skillman TG. Apathetic thyrotoxicosis: A distinctive clinical and laboratory entity. *Ann Intern Med* 1970; 72:679.
4. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94.
5. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, et al. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. *JAMA* 2017; 318:1150.
6. Suzuki N, Noh JY, Yoshimura R, et al. Does Age or Sex Relate to Severity or Treatment Prognosis in Graves' Disease? *Thyroid* 2021; 31:1409. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest* 2018; 41:99.
7. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4:319.
8. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest* 2018; 41:99.
9. Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, Christensen LK. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18:139.
10. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343.



BÖLÜM 29

SUBAKUT TİROİDİT

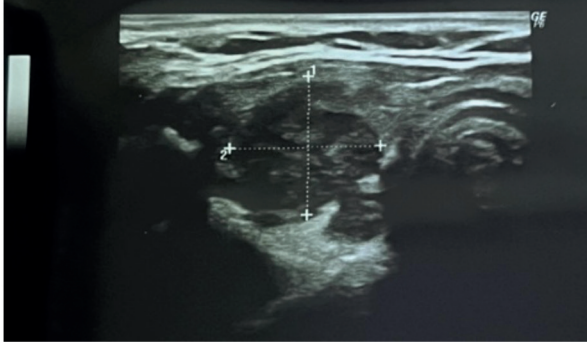
Ersin AKARSU¹

OLGU

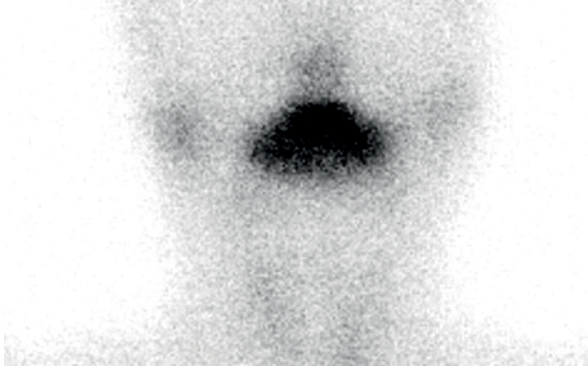
Otuz üç yaşında kadın hasta üst solunum yolu enfeksiyonundan 2 hafta sonra başlayan giderek artan boyun sol tarafında ağrı, çarpıntı, sıcak basması, halsizlik ve yorgunluk şikayetleriyle acil servise başvurdu. Fizik muayenede tiroid bezi palpasyonla ağrılıydı. Yapılan tetkiklerde lökosit sayısı $9790/\text{mm}^3$ (N:3390-8860), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 49 mm/saat (N:1-20), C-reaktif protein (CRP) 33 mg/L (N:0-5), TSH 0.4 mU/L (N: 0.34-5.6) ve serbest T4 1.5 ng/dL (N: 0.61- 1.45) bulundu. Tiroid ultrasonografisinde tiroid sağ lobu 18x28x48 mm boyutunda idi. Tiroid sağ lobunun orta bölgesinde sınırları net belirlenemeyen hipoekoik alan görüldü (Resim 1). Diğer alanlarda yer yer milimetrik hipoekoik alanlar vardı. Tiroid bezi sol lobu 15x18x38mm boyutunda içinde birkaç yerde çapı 5-10 mm olan hipoekoik alanlar görüldü. Tiroid sintigrafisinde (Tc 99m) aktivite tutulumu minimaldi Subakut tiroidit tanısıyla hastaya metilprednizolon 32 mg/gün başlandı, ikinci haftadan itibaren boyun ağrısı yakınması azaldı, metilprednizolon dozu kademeli olarak azaltılarak üçüncü haftada 8 mg dozuna indirildi ve ilaveten ibuprofen 1600 mg/gün başlandı. Beşinci haftada hasta boyun ağrısının tekrarlaması üzerine değerlendirildi, 1 haftadan beri ibuprofen kullanmayı bıraktığı öğrenildi. Tetkikleri yeniden yapıldı: Lökosit sayısı $12580/\text{mm}^3$ (N: 3390-8860), ESH 79 mm/h (N: 1-20), CRP 75 mg/L (N: 0-5), TSH <0.03 mU/L (N: 0.34-5.6), serbest T4: 1.48 ng/dL (N: 0.61- 1.45), serbest T3: 4.92 ng/L (N: 2.5-4.2) olarak bulundu. Tiroid ultrasonografisinde başlangıç dönemindekine benzer şekilde sağ tiroid lobu orta kesimde sınırları düzensiz hipoekoik nodüller

¹ Prof. Dr. Ersin Akarsu. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD., ersinakrs@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2786-6616

alan izlendi. Hasta metilprednizolon 4 mg/gün kullanmakta idi, ilaveten ibuprofen 1600 mg/gün tedavisi yeniden başlanarak takibine devam edildi.



Resim 1. İlk tanı anındaki tiroid ultrasonografi görünümü. (Sağ tiroid lobunda hipoeoik sınırları net seçilemeyen nodüler alan)



Resim 2. Teknesyum 99m perteknetat tiroid sintigrafisi (Minimal düzeyde Tc 99m perteknetat tutulumu)

Tanı Kriterleri

- » Boyunda ağrı, şişlik
- » TSH baskılı yüksek veya yüksek normal sT4 ve T3 düzeyleri
- » Yüksek sedimentasyon ve CRP düzeyleri
- » Tiroid sintigrafisinde tutulum olmaması

Tanım

Tiroidit genel bir tanım olarak tiroid bezinin inflamasyonudur.

Hastalığın genel seyri tirotoksikozu takiben ötiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi sırası ile seyreder.

Genel Bilgiler

Tiroidit altta yatan etyolojiye göre ağırlı ve ağrısız tiroidit olarak sınıflandırılır. Hashimoto tiroiditi, postpartum tiroidit, ilaçlara bağılı tiroiditler (Amiodaron, interferon alfa, interlökin 2, lityum) ve Riedel tiroiditi ağrısız tiroiditler arasında yer alırken, subakut tiroidit, süpüratif tiroidit, radyasyona maruziyet ve travmaya bağılı olanlar ağırlı tiroiditlerdir (1).

Viral enfeksiyonlar subakut tiroiditlerin ana etkenleri olarak düşünölmektedir. Hastaların çoğunda subakut tiroidit gelişmeden ortalama 2-8 hafta önce üst solunum yolu enfeksiyon geçirme öyküsü vardır. Subakut tiroidit kadınları erkeklerden yaklaşık 4-5 kat daha sık etkiler ve tipik olarak 25-35 yaşları arasında görölür. Artan yaşla birlikte subakut tiroidit insidansı azalır. Subakut tiroidit vakalarının çoğu yaz aylarında ve sonbaharda ortaya çıkar. Subakut tiroiditin mevsimsel dağılım paterni coxsackievirus A-B ve echovirus enfeksiyonlarının en yüksek oldukları mevsimler ile çakışmaktadır. Ayrıca subakut tiroiditin kabakulak, kızamık, influenza, SARS-CoV-2 ve diğere virüslerle de ilişkisi olduğu gösterilmiştir (2). Subakut tiroiditin otoimmüniteyle ilişkisi kesin değildir; ancak genellikle insan lökosit antijeni HLA B35 pozitifliğı ile ilişkilidir. Tiroid foliköl hücreleri, viral antijenlerle bazı yapısal benzerlikler göstermektedir. Viral antijenler veya konakçı dokuya zarar veren partiküller HLA- B35'e bağlanır; bu kompleksler sitotoksik T hücrelerini aktive ederek tiroid foliküler hücrelerine zarar verir. Tiroidit, tiroid foliküler hücrelerinde hasara neden olarak yeni tiroid hormonu üretimi olmadan büyük miktarlarda triiyodotiroinin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının kana karışmasına neden olur. Depolanan tiroid hormonunun salınması ve yeni tiroid hormonu üretiminin olmaması nedeniyle tirotoksikoz fazı 2-8 hafta sürebilir. Bu erken enflamatuar durum sırasında, tiroid bezi büyür ve palpasyonda ile hassastır. Enflamasyon yatıştıktan sonra, yeni tiroid foliküler hücreleri üretilir ve tiroid hormon sentezine devam eder (3).

Başvuru Şikayetleri

Subakut tiroiditte tirotoksikoz genellikle hafif ve geçicidir. Boyun ağrısı en yaygın şikayettir; çene, kulak ve boğaza yayılabilir. Ağrı başın çevrilmesi, öksürmek ve yutkunmakla şiddetlenebilir. Ateş (özellikle geceleri), halsizlik, yaygın vücut ağrıları, yorgunluk ve iştahsızlık görülebilir. Boyun ağrısının diğere nedenlerini dışlamak için kapsamlı bir fizik muayene gerekir. Şiddetli tirotoksikoz gelişebilir ve ventriküler taşikardi gibi durumlara neden olabilir (2).

| Fizik Muayene/Klinik Bulgular

Muayenede, tiroid bezi hafifçe büyümüştür ve hemen her zaman palpasyonda hassastır. Çoğu durumda, başlangıçta her iki tiroid lobu tutulur; nadiren tek taraflı olabilir veya bir taraftan başlayıp diğer tarafa doğru yer değiştirilebilir (3).

| Laboratuvar Bulguları

İstenmesi gereken testler; TSH, sT3, sT4, sedimantasyon hızı, CRP, hemogram, ALT ve AST'dir. Hastalığın erken evrelerinde hafif yükselmiş serum serbest T4 ve T3 yanısıra düşük TSH konsantrasyonları bulunur. Bu durum geçicidir ve 2 ila 8 hafta sürer; ardından geçici, asemptomatik veya subklinik hipotiroidi görülür. Subakut tiroiditli hastalarda sıklıkla eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) (50-100) ve CRP seviyeleri yükselir. Karaciğer fonksiyon testleri, ilk tirotoksikoz fazında anormal olabilir ve genellikle 2-3 ay sonra normale döner. Antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikör seviyeleri genellikle saptanabilir düzeyde değildir (1).

| Radyolojik Bulgular

Tiroid bezi ultrasonografide diffüz veya fokal hipoekojenik görünümde, hafif büyümüştür veya bazen normal görünümde olabilir. Yuvarlak veya oval şekilde olmayan sınırları belirsiz hipoekoik tiroid lezyonlarının varlığı, uygun klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte subakut tiroidit için tanı koydurucudur (4).

| Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), Graves hastalığı, (ancak her iki durumda da genellikle ağrı yoktur veya olsa bile subakut tiroidite göre çok daha hafiftir, tiroid fonksiyon bozukluklarının ise çok daha belirgin olması beklenir), akut enfeksiyöz tiroidit ve nadiren de tiroid kanseri ile tiroid yer alır. Subakut tiroidit esasen klinik bir tanı olarak düşünülmelidir. Muayenede hassas tiroid bezi ile boyun ağrısı tanı koymak için yeterli olabilir. Tirotoksikoz belirtileri ve semptomları olabilir veya olmayabilir. Subakut tiroiditli hastanın başvurduğu hastalık periyoduna göre düşük TSH, yüksek serbest T4, T3, ESH, C-reaktif protein ve düşük radyoaktif tutulumu ile tanı doğrulanır. Tiroid ultrasonografisi, klinik belirti ve muayene bulguları daha az belirgin olan hastalarda, kist, apse veya kitle lezyonlarının ayırıcı tanısında yardımcı olur. Nadiren tiroid kanseri ve intratiroidal veya nodül içine kanamadan ayırt etmek için iğne aspirasyonu gerekebilir (5).

| Tedavi

Subakut tiroidit tedavisinin amacı ağrının giderilmesi ve semptom kontrolüdür. Tedavi önerileri gözlemsel verilere ve uzman görüşüne dayanmaktadır. Tiroid lojunda hafif-orta derecede ağrısı olan hastalar genellikle istirahat ve günde iki kez

500-1000 mg naproksen veya 8 saatte bir ağızdan 400-800 mg ibuprofen gibi bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaç(NSAİ) ile tedavi edilir. Genellikle semptomlarda NSAİ kullanımıyla 2-3 gün içinde düzelme olur; iyileşme görülmezse steroid başlanmalıdır. Şiddetli boyun ağrısı için günde 40 mg oral metilprednizon (veya eşdeğer dozda prednizolon) başlanabilir (6). Steroidler kullanıldığında 1-2 gün içinde ağrı azalması beklenir. Ağrının iki günden fazla devam etmesi durumunda diğer nedenler için araştırmaya ihtiyaç duyulmalıdır. Steroid tedavisi bazen daha uzun olmak üzere iki ay sürebilir. Ağrı düzeldiğinde, mümkün olan en düşük steroid dozu kullanmaya çalışılmalı ve doz her hafta 5-10 mg azaltılarak titre edilmelidir. Doz azaltımı sırasında tekrarlayan ağrı olması, steroid dozunun artırılmasını gerektirir. Steroid tedavisinin gelişebilecek tiroid fonksiyon bozukluğunu önlemedeki etkisi net değildir. Hafif ve geçici tirotoksikoz semptomları genellikle herhangi bir tedaviyi gerektirmez, ancak gerekirse propranolol veya atenolol kullanılabilir. Tiyoamidlerin ve radyoaktif iyot tedavisinin subakut tiroiditin tedavisinde yeri yoktur. Çoğu Subakut tiroidit vakası genellikle 3-4 ay içinde ötiroid durumuna döner (7).

İzlem

Olguların az bir kısmında(%5) kalıcı hipotiroidi gelişir. Nüks oranları %20'lere varabilmektedir. TSH'si 10 mikroU/L'nin üzerinde olan veya hipotiroidi semptomları olan hastalarda 1 ila 2 ay süreyle levotiroksin tedavisi gerekebilir. Bazı hastalarda ise daha uzun süre levotiroksin tedavisi gerekebilir.

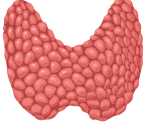
Subakut tiroidit teşhisi koyulduktan sonra, iyileşmeyi doğrulamak ve hastalığın doğal seyrini takip etmek için her 6-8 haftada bir tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Bazı uluslararası klavuzlar tarafından 6 hafta prednizolon tedavisi önerilmekle birlikte, bu yaklaşım karşıtı görüşler de mevcuttur Farklı çalışmalarda 30-20-15 mg/gün prednizolon tedavilerinin etkin olabileceği gösterilmiştir. Fakat düşük dozlarda uygulandığında daha uzun süre steroid tedavisi ihtiyacı doğabilir. Subakut tiroidit tedavisinde steroidi kesmek bazen zor olabilmektedir. Bu nedenle farklı tedavi modaliteleri literatürde yer almaktadır. Örneğin 1 hafta 30 mg/gün metilprednizolon ve ardından 1 hafta NSAİ kullanımı gibi uygulamalar yapılmıştır. Literatürde 6 hafta prednizolon kullanımı yerine, kısa süre steroid kullanımı ve ardından NSAİ kullanımının daha düşük nüks riski sağladığı belirtilmektedir. Bununla birlikte iyileşmeyi sağlamak için daha uzun süre steroid tedavisi gereken hastalar olabilir (8).

Sonuç olarak subakut tiroiditin optimal tedavi protokolü hala tartışmalıdır. Steroidler daha hızlı ağrı giderme ve klinik iyileşme sağlıyor gibi görünse de çeşitli çalışmalarda daha yüksek nüks oranları ile ilişkilendirilmiştir. SAT'den sonraki bir yıl içinde kalıcı hipotiroidi gelişebileceği akılda tutulmalı ve SAT geçirmiş hastaların tiroid fonksiyonunun yıllık izlenmesi önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2100-5.
2. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):223-33.
3. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):1027-1039.
4. Lee YJ, Kim DW. Sonographic Characteristics and Interval Changes of Subacute Thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 2016 Aug;35(8):1653-9.
5. Tabassom, A.; Chippa, V.; Edens, M.A. De Quervain Thyroiditis. [Updated 1 May 2022]. In StatPearls [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526066/> (accessed on 15 November 2022).
6. Ray I, D'Souza B, Sarker P, Agarwal P. Management of Subacute Thyroiditis - A Systematic Review of Current Treatment Protocols. *Int J Gen Med*. 2022 Aug 6;15:6425-6439.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421.
8. Zhang J, Ding G, Li J, Li X, Ding L, Li X, Yang S, Tang F. Risk Factors for Subacute Thyroiditis Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 23;12:783439.



BÖLÜM 30

POSTPARTUM TİROİDİT

M. Nur KEBAPÇI¹

OLGU

29 yaşında tip 1 Diabetes Mellitus (DM) tanısı olan kadın hasta, 2 ay önce normal spontan doğum yapmış. 3 kg ağırlığında sağlıklı bir kız bebek doğurmuş. Bebeğin gece uykusu çok az olduğu için ve sürekli annesini emmek istediği için hastamız aşırı yorgunluktan olduğunu söylediği kilo kaybı ve bitkinlik yakınmasıyla sağlık kontrolüne gitmeyi planlarken aşırı çarpıntı hissi başlayınca hipoglisemi olabileceğini düşünerek parmak ucu kan şekeri ölçmüştü, glukoz değerinin 100mg/dL olması ve çarpıntı hissinin geçmemesi üzerine acil servise başvurmuş. Acil serviste hastanın öyküsünde yoğun insülin tedavisi dışında herhangi bir ilaç kullanmadığı ve bebeğini emzirdiği öğrenildi. VA 50 kg, boy 159 cm, TA 180/80 mmHg, nabız 110 atım/dk, ateş 37 °C. Solunum 22 atım/dk. Cildi terli, diğer sistem bulgularında patoloji saptanmadı. Laboratuvar değerlerinde glukoz 122 mg/dL, eGFR 90 mL/dk, idrarda keton, arter kan gazında asidoz ve laktat artışı saptanmadı. EKG sinüs ritmi, hız 116 atım/dk. Serbest T3 8.1 pg/mL (2,3-4,5), serbest T4 5.8 ng/dL (0.93-1.7), TSH 0.01 uIU/mL (0.27-4.2), Anti-Tiroid peroksidaz antikor pozitif saptandı [Anti TPO 225 IU/mL (0-34)]. Tip 1 DM tanısı olan olguda halsizlik, bitkinlik, kilo kaybı ve taşikardi etyolojisinde diyabete ait akut komplikasyon düşünülmüdü. Tirotoksikoz düşünüldü, ayırıcı tanıda Graves hastalığı fizik muayene bulguları (Graves oftalmopati) saptanmadı yine de TSH-reseptör antikor çalışıldı, sonuç yüksek değildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 55 mm/s (0-20), C-reaktif protein (CRP) 20 mg/mL (0-5). Hasta bebeğini

¹ Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastanesi BD, nurkebacpi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8286-5256

emzirdiği için tiroid sintigrafisi yapılmadı. Tiroid ultrasonografisinde (US) tiroid dokusu normal boyutlarda, ekojenitesi heterojen, yapılan Doppler US'de tüm tiroid dokusunda kanlanma azalmış olarak bulundu. Hastaya doğum sonrası 2. Ayda Postpartum Tiroidit tanısı kondu, tirotoksikoz fazında olduğu görüldü. Taşikardi için 1x20 mg propranolol verildi. 4 hafta sonra tiroid fonksiyon testi ölçülmek üzere kontrole çağrıldı. Dört hafta sonraki değerlendirmede hasta laktasyonun devam ettiğini, şikayetlerinin halsizlik ve bitkinliğinin belirgin azaldığını, boynun ön bölgesindeki ağrıların kaybolduğunu, 1 kg kilo aldığını söyledi. Fizik muayenede TA 110/70 mmHg, nabız 81atım/dk, ateş 36 °C. Solunum 18 atım/dk. Tip 1 DM nedeniyle ev glukoz ölçüm tablosu incelendi, hipoglisemi veya hiperglisemik değer gözlenmedi. Tiroid fonksiyon testleri ilk tanı dönemine kıyasla belirgin düzelmekle birlikte tirotoksikozun devam ettiği, ESH ve CRP'in bir miktar azaldığı gözlendi [serbest T3 5.1 pg/mL (2,3-4,5), serbest T4 2.8 ng/dL (0.93-1.7), TSH 0.01 uIU/ml (0.27-4.2), ESH 25 mm/s (0-20), CRP 8 mg/ml (0-5)]. Tedavide taşikardisi için başlanan propranolol kesildi. Hasta 4 hafta sonra tekrar kontrole çağrıldı.

Tanı Kriterleri

- » Son 6 ay içinde doğum yapmış veya abortusla sonuçlanan gebelik yaşamış olmak
- » Anti-Tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) pozitifliği
- » Bu özelliklere sahip olan kadınlarda yeni gelişen subakut tiroidit durumu (de novo)

[Subakut tiroidit: Boyunda tiroid bölgesinde ağrı, hassasiyet, fizik muayenede tiroidin diffüz büyük ele gelmesi, tiroid fonksiyon testlerinde serbest T3 ve T4'ün yüksek olması, TSH'nin baskılı olmasıyla karakterizedir. Tiroid glandında oluşan inflamasyon, tiroid foliküler hücrelerinin hasarı ve tiroglobulin yıkımı sonucu depolanan tiroid hormonunun kan dolaşıma kontrolsüz geçişi ile 2-6 hafta süren bir tirotoksikoz daha sonra hipotiroidi ve sonra tiroid hormonlarının kanda normalleşmesi ile hasta düzeler. Hipotiroidi kalıcı da olabilir.]

- » Tiroid fonksiyon anormalliği: tirotoksikoz veya hipotiroidi

Tanım

Gebelik öncesi tiroid fonksiyonları normal olan kadınlarda gebelik (doğum) sonrası tiroid dokusunda otoimmün inflamatuvar bir reaksiyonla ortaya çıkan subakut tiroidit (Tiroid lojunda ağrı, hassasiyet, tiroid fonksiyon testleri tirotoksikozla uyumlu) ve bunun oluşturduğu klinik tablodur, "Postpartum Tiroiditis" olarak adlandırılır (1-4).

Genel Bilgiler

Gebelik sürecinde oluşan subklinik otoimmün tiroidit doğum sonrası güçlenerek ortaya çıkar (1) ve doğum sonrasındaki bir yıl içinde farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilir. Postpartum tiroiditin dünyadaki prevalansı %1-17 arasındadır (4). Gebelik öncesi tiroid fonksiyonu normal olup gebelik sürecinde de normal devam eden, ancak anti-TPO pozitif olan gebelerde postpartum tiroidit prevalansı %40-60 olarak bildirilmiştir (4-5). Anti tiroid peroksidaz antikoru negatif olan kadınlarda postpartum tiroidit prevalansı en düşük değerlerde bildirilmiştir (% 0-5). Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı doğum yapan kadınlarda prevalansı %25, diyabeti olmayan ama önceki gebeliklerinde postpartum tiroidit yaşamış olanlarda prevalansı daha yüksektir (%42-70) (1). Hashimoto tiroiditi tanısı olup hipotiroidi nedeniyle hormon replasmanı alan gebelerde eğer tiroidi büyükse (guatrlı Hashimoto tiroiditi) postpartum tiroidit gelişme olasılığı vardır (4). Gebeliğin 5-20. haftalarında olan gebelik kayıplarından sonra da ortaya çıkabilir (1-2).

Olguların %25'inde önce geçici hipertiroidi, sonra geçici hipotiroidi sonra da düzelmeye görülür ki bu tabloya "Post partum tiroiditin klasik formu" denir. %32 olguda sadece geçici hipertiroidi, %43 olguda sadece geçici hipotiroidi görülebilir (1).

Başvuru Şikayetleri

Postpartum tiroiditli bir kadın tirotoksikoz fazında acil servise halsizlik, bitkinlik, çarpıntı, sıcağa tahammülsüzlük, kilo kaybı, kolay sinirlenme, psikolojik sorunlar yaşama, tremor şikayetleriyle gelir. Postpartum tiroiditteki tirotoksikoz semptomları tıpkı Graves hastalığındakilere benzer ancak Graves hastalığında semptomlar daha şiddetlidir. Eğer hasta postpartum tiroiditin hipotiroidi fazında acil servise gelirse halsizlik, eklem ağrısı veya eklemlerde katılık, dikkat azalması, konstipasyon yakınması ön plandadır (Tablo 1) (1-5).

Tablo 1. Postpartum tiroidit olgusu: Acil Serviste hastalığın dönemine göre semptomları farklıdır

Postpartum tiroidit: Semptomlar	
Tirotoksik fazda	Hipotiroidi Fazında
Halsizlik, iritabilite, çarpıntı, Sıcak intoleransı Hipertansiyon (sistolik kan basıncı↑) Aşırı terleme, saçlarda incelme, dökülme Ciltte yağlanma Diyare, ellerde titreme Kilo kaybı Menstruasyon düzensizliği	Halsizlik, konsantrasyon azalması, baş ağrısı Soğuk intoleransı, Hipertansiyon (Diyastolik kan basıncı↑) Terleme azalabilir Kuru cilt Konstipasyon, parestezi, eklemlerde katılık Kilo artışı Menstruasyon düzensizliği

Klinik Bulgular

Postpartum tiroidit geçirmekte olan bir kadın hastanın semptomları Tablo 2’de özetlenmiştir. Fizik muayene bulguları ise tirotoksik veya hipotiroidi fazında olmasına göre farklılık gösterebilir (Tablo 2).

Tablo 2. Postpartum tiroidit olgusu: Acil Serviste hastalığın dönemine göre fizik muayene bulguları farklıdır

Postpartum tiroidit olgusu: Fizik muayene		
	Tirotoksik fazda	Hipotiroidi Fazında
Genel durumu	iyi-orta	iyi-orta
Vital bulgular:		
• Kan basıncı	Sistolik basınç yüksek	Diyastolik basınç yüksek
• Nabız	Taşikardik (≥ 100 atım dk ⁻¹)	Normal veya bradikardi (< 60 atım dk ⁻¹)
• Ateş	Subfebril	Normal
Solunum:	Takipne (sol>20 dk ⁻¹)	Normal
Baş-boyun:	Tiroid ağrısız ve palpabl	Tiroid ağrısız ve palpabl
GIŞ:	Kolon motilitesi artmış	Kolon motilitesi azalmış
Ekstremiteler:	Tremor,fasikülasyon	Gode bırakmayan ödem
Nörolojik:	DTR: Hiperrefleksi	DTR: Hiporefleksi Phalen, Tinel testleri: KTS bulguları

DTR: Derin tendon refleksi; KTS: Karpal tünel sendromu

Klinik Seyir

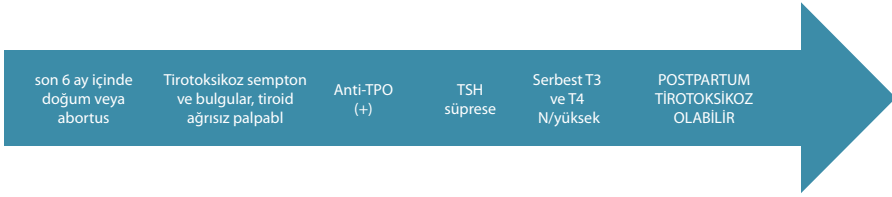
Postpartum tiroidit iki fazlı bir klinik seyir gösterebilir: tirotoksik faz ve hipotiroidi fazı. Tirotoksik faz doğumdan 1-6 ay sonra ortaya çıkar, 1-2 ay kadar sürebilir. Bu dönemde otoimmün reaksiyonla tiroisit yıkımı ve depolanmış olan tiroid

hormonlarının açığa çıkmasıyla tirotoksikoz oluşur ve bu süreç 1-2 ayda kendi kendini sınırlar. Postpartum 4-8. aylarda hipotroidik faz başlar, 4-6 ay kadar devam edebilir. İmmun reaksiyonla tirosit yıkımı ve tirosit kaybı hipotiroidinin nedenidir. Eğer klinik seyir önce tirotoksik faz ve bunu takiben hipotiroidik dönem ve sonra iyileşme olursa bu tabloya "Post partum tiroiditin klasik formu" denir ve olguların %25'inde görülür. Sadece %32 olguda geçici hipertiroidi, sadece geçici hipotiroidi %43 olguda görülebilir (1).

PPT için riskli kadınlar doğumdan 3 ve 6 ay sonra tiroid fonk testleri yapılarak kontrol edilmeliler (3).

Laboratuar Bulguları

Tirotoksik fazda başvuran hastada serum TSH düşük, serbest T3 ve serbest T4 normalin üst sınırında veya yüksek ölçülür. Tirotoksikozdan sonra normale dönüş veya hipotiroidi fazına geçiş olacaksa serbest T4 azalmaya başlar ama TSH'nın normale gelmesi günler-haftaları bulabilir çünkü tirotoksik fazda TSH uzun süredir süprese olmuştur ve bu süpresyondan kurtulması zaman alabilir. Anti-TPO postpartum tiroiditte %60-85 pozitif çıkabilir ve hipotiroidi fazında seviyesi en yüksek düzeydedir. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla normal ama nadiren hafif artmış bulunabilir. Bu laboratuar özellikler özellikle son 6 ay içinde doğum yapmış kadınlarda postpartum tirotoksikozu akla getirmelidir. Hipotiroidik dönem 2-4 ay sürer, tiroid hormonları bu süreç sonunda normale dönebilir ya da hipotiroidi olarak devam eder (1-5).



Şekil 1. Acil servise tirotoksikoz semptom ve bulgularıyla başvuran kadın hastada laboratuvar bulguları

Radyolojik Değerlendirme

Son 6 ay içinde doğum yapmış veya abortus yaşamış kadın hastada tiroidin görüntülenmesinde en etkin ve hızlı yöntem tiroid ultrasonografisidir. Ultrasonografide postpartum tiroiditin tirotoksik döneminde tiroid kanlanması azalmış olarak bulunur, bu bulgu Graves hastalığından ayırdettirir. Çünkü Graves hastalığında US'de tiroid loblarının boyutları ve vaskularitesi artmış bulunur.

Hipotiroidik dönemde gelen hastada ise tiroid parenkiminde heterojenite ve kanlanma azalması görülebilir. Eğer kalıcı hipotiroidi gelişmişse US'de yaygın fibrosis görülebilir (4).

Postpartum tiroidit tanısı düşündüğümüz bir kadında laktasyon devam ediyor olabilir, bu nedenle kontrast madde verilerek veya radyonüklid verilerek tiroid görüntülemesi uygun olmayacaktır.

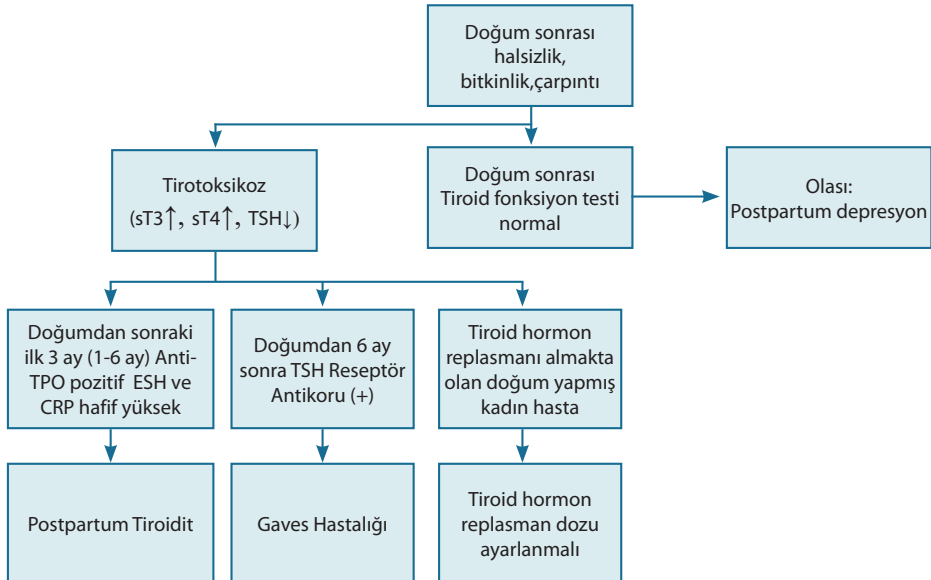
Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu yoktur, eğer biyopsi yapılırsa histopatolojisinde lenfositik tiroidit bulguları saptanır.

Ayırıcı Tanı

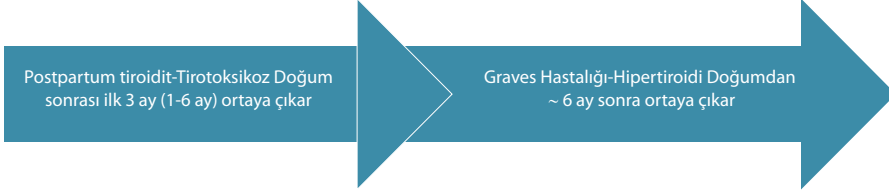
Postpartum tiroidit ve postpartum ortaya çıkan Graves hastalığı benzer klinik tablo yaratır. Doğumdan sonraki ilk 3 ay sessiz tiroidit, ortalama 6.5 ay sonra ortaya çıkan tablo Graves hastalığına bağlı olma ihtimali çok fazladır (4).

Kronik otoimmün sessiz tiroidit (Hashimoto tiroiditi) tanısı olup replasman tedavisini aksatan bir olgu doğum sonrası yeni bir olgu gibi acil servise gelebilir, detaylı anamnez alınırken bu durum ortaya çıkarılabilir. Dolayısıyla Hashimoto tiroiditi ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Postpartum depresyon %10-15 görülme sıklığıyla ve semptomları gerek tirotoksikoz gerekse hipotiroidiyle benzer olması nedeniyle ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.



Şekil 2. Ayırıcı tanı



Şekil 3. Postpartum tiroidit ve Graves hastalığının doğum sonrası ortaya çıkış zamanları

Tedavi

Hasta eğer tirotoksik fazda acil servise gelmişse semptomlar hafif-orta derecedir, bu sürecin geçici olduğu bilinmelidir. Tirotoksikoz dektrüktif bir tiroidit süreciyle ortaya çıkmıştır, tedavide tiroid hormon sentezini azaltan metimazol veya propiltiourasilin yararı olmaz, bu ilaçlar verilmez. Bu olgularda laktasyonun devam edebileceği ve verilen ilaçların anne sütüne geçebileceği unutulmamalıdır. Tirotoksik dönemde taşikardi varsa düşük doz propranolol verilebilir. Hipotiroidi fazında acil servise gelen olgularda semptom ve bulgulara göre %40 olguda tiroid hormonu replasmanı başlanması gerekebilir (1-5).

İzlem

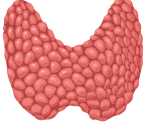
Tirotoksik fazda gelen olgularda 4-8 hafta arayla klinik semptom ve bulguları, laboratuarda tiroid hormonları ölçülerek takip edilmeliler. Tiroid hormonlarının normale gelip gelmediği, hipotiroidiye geçiş ve sonrasında da tekrar normale dönüş veya hipotiroidinin kalıcı olması postpartum 12-18 aya kadar olan takiple karar verilebilir.

Acil serviste tiroid hormonu başlanmış olan bir olguda hipotiroidi geçici veya kalıcı olabilir. Postpartum 12-18 aylık süreçte tiroid hormon replasmanı azaltılarak kesilir, hipotiroidinin kalıcı veya geçici olduğuna karar verilir.

Eğer doğum yapmış bir annede anti-TPO pozitifliği biliniyorsa, doğumdan sonraki 3 ve 6. ayda postpartum tiroidit açısından kontrol edilmelidir (1,4). Bu anti-TPO pozitif olan abortus öyküsü olan kadınlar için de geçerlidir.

Kaynaklar

1. Alexander EK, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27 (3): 315-389.
2. Lee SY et al. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(3): 158–171.
3. Green AS. Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(2):334 –342.
4. Kenneth D Burman. Postpartum thyroiditis. <https://www.uptodate.com/>
5. Muller AF, et al. Postpartum Thyroiditis and Autoimmune Thyroiditis in Women of Childbearing Age: Recent Insights and Consequences for Antenatal and Postnatal Care. *Endocrine Reviews*. 2001; 22(5):605–630.



BÖLÜM 31

GEBELİKTE HİPERTİROİDİ

İnan ANAFOROĞLU¹

OLGU

Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmadığını ifade eden 28 yaşındaki kadın hasta acil servise çarpıntı, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde yoğun anksiyetesinin olduğu gözlemlendi. Kan basıncı normaldi, takipneikti (32/dakika), taşikardisi mevcuttu (nabız: 122/dakika, sinüs ritmi). Vücut ısısı 37.7 C° idi. Cildi sıcak ve nemliydi. Yapılan tetkiklerde hastanın 9 haftalık gebe olduğu anlaşıldı, hastanın gebeliğini bilmediği öğrenildi. Yapılan tetkiklerde hastada hafif hipokalemi, karaciğer enzimlerinde ılımlı artış ve tirotoksikoz tespit edildi.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar verileri

	Tanı sırasında	Tedavinin 12. haftası	Tedavinin 24. haftası
ALT (7- 40 IU/L)	62	36	34
AST (13-40 IU/L)	54	22	22
TSH (0.25- 4.55 mU/mL)	<0.008	<0.01	0.1
Serbest T3 (2.28-4.23 ng/L)	10.02	6.2	3.9
Serbest T4 (0.89-1.75 ng/dL)	3.73	2	1.6
TSH Reseptör Antikoru (<0.1 IU/L)	2.80	2.1	0.6

¹ Prof. Dr., Mehmet Ali Aydınlar Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, ianaforoglu@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8990-3713

Gebe hasta dehidratasyon, hipokalemi ve tirotoksikoz tanılarıyla ileri tetkik ve tedavi için servise kabul edildi, sıvı ve elektrolit replasmanı başlandı. Hastanın hikayesinden yaklaşık 18 yaşında tiroid bezindeki bir sorun nedeniyle 6 ay kadar ismini bilmediği bir ilaç kullandığı ama daha sonra ilaç ihtiyacının olmadığı ve takibe gitmediği öğrenildi. Hastanın yaklaşık 2 ay önce bir yakınının önerisi ile enfeksiyonlardan korunma amacı ile 15 gün boyunca lügol solüsyonu kullandığı öğrenildi. Hastanın yapılan tiroid ultrasonunda (USG) tiroid bezi boyutları artmıştı (sağ lob 20.9x18.1x55.1 mm, sol lob 19.1x19.1x63.2 mm, istmus kalınlığı orta hatta yaklaşık 3.4 mm). Tiroid gland parankimi belirgin derecede heterojen ekojenitede, Doppler USG'de parankim kanlanması ileri derecede artmış olarak bulundu. Gebelik nedeniyle sintigrafi çekilemedi. TSH reseptör antikor (TRab) seviyesi yüksek çıkan hastaya Graves hastalığına bağlı hipertiroidi teşhisi kondu. Burch-Wartofsky Point skalasına göre skoru 20 olarak hesaplandı ve tiroid fırtınası dışlandı. Hastaya propiltiourasil 3x50 mg başlandı, genel durumu düzelen hasta 5 gün sonra taburcu edildi. Üç hafta sonra (gebeliğin 12. haftasında) yapılan kontrolde tiroid hormonlarında iyileşme olduğu görüldü, propiltiourasil kesildi, ilaç dozu azaltıldı, metimazol tablete 1x5 mg dozunda geçildi. Hastanın aylık takiplerle tedavisi düzenlendi, gebeliğin 5. ayından sonra hasta ilaçsız takibe başlandı, 39. haftada sorunsuz olarak sezaryen ile doğum gerçekleşti. İlaçsız takip edilen hasta gebelikten sonraki olası nüks konusunda bilgilendirildi.

Tanı Kriterleri

Gebe hastada hipertiroidi tanısı

- » TSH<0.01 mU/L
- » Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerinin normal laboratuvar değerlerinin 1.5 katından daha fazla artmış olması

Tirotoksik kriz tanı kriterleri

- » TSH<0.01 mU/L
- » T3 x1.5↑ ve T4x1.5↑
- » Burch-Wartofsky Point skalasında skorun 45 üzeri olması
- » Hipermetabolik belirti ve bulgular: Ateş yüksekliği, taşikardi (>140/dk), aritmiler, konjestif kalp yetmezliği.
- » Nörolojik bozukluklar: Huzursuzluk-mental durumda bozulma gibi nöbete kadar varabilen bulgular.
- » Gastrointestinal bulgular: Bulantı, kusma, diyare, karaciğer enzimlerinin 3 kat yüksekliği.

Tanım

Gebelikte tespit edilen baskılı TSH ve yükselmiş T3-T4 düzeyleri hipertiroidi tanısını koydurur. İlk trimesterde gebeliğin geçici tirotoksikozu (gestasyonel tirotoksikoz) ile hipertiroidi ayırıcı tanısı yapmak önemlidir.

Gestasyonel tirotoksikoz ve Graves hastalığı gebelikteki en sık görülen tirotoksikoz sebepleridir. Daha az sıklıkta da toksik adenom, toksik multinodüler guvatr, sessiz veya subakut tiroidite bağlı veya iyatrojenik (L-tiroksin kullanan hastalarda dozun fazla olması) tirotoksikoz görülebilir.

Klinik Bulgular

Gebelikte TSH düşüklüğüne en sık yol açan iki sebep olan gestasyonel tirotoksikoz ve Graves hastalığının ayırıcı tanısı gebelikteki fizyolojik değişiklikler ve gebeliğe özgü semptomlar nedeniyle güç olabilir.

Gebelikte de görülebilen halsizlik, anksiyete, taşikardi, sıcak intoleransı, sıcak-terli cilt, tremor, sistolik üfürüm ayırıcı tanıyı güçleştirebilir. Guvatr varlığı oftalmopati, pretibial miksödem gibi Graves'e özgü bulgulara dikkat edilmelidir. Gebelikte beklenen kilo alımının olmaması, artan iştaha rağmen hatta kilo kaybı olması Graves'i düşündürmelidir. Normalde özellikle sabahları görülen bulantı haricinde hiperemesis gravidarum tablosunun görülmesi human koryonik gonadotropin (hCG) ilişkili tirotoksikozu (gestasyonel tirotoksikoz) akla getirmelidir. Hastanın kendisinde ya da ailesinde daha önceden hipertiroidi ya da otoimmün tiroid hastalığı hikayesinin olması, tiroid bezinde büyüme olması, gebelikte görülebilen semptomların (sıcak intoleransı, çarpıntı gibi) giderek şiddetlenmesi, kaşıntı, nabızın 100/dakika'nın üzerinde olması, genişlemiş nabız basıncı, Graves'e özgü göz bulgularının olması, onikoliz varlığı yine Graves hastalığını akla getirmelidir (1).

Gebe kadınlarda tirotoksikoz nadiren de olsa tiroid fırtınasına sebep olabilir. En çok Graves hastalığında görülse de diğer nedenler de tiroid fırtınasına sebep olabilir. Daha çok kötü kontrollü hastalığı olan hastalarda araya giren enfeksiyon, preeklampsi, cerrahi, hatta doğumun kendisi veya sezaryen gibi bir travma ile de tetiklenebilir. Tiroid fırtınası tirotoksikozun klinik manifestasyonlarının hayatı tehdit edecek şekilde şiddetlenmesidir. Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %10-20'dir. Tiroid fırtınasında hipermetabolik bir durum vardır. Ateş yüksekliği (genellikle 39.4°C'nin üzerindedir), taşikardi (>140/dakika), aritmiler, huzursuzluk-mental durumda bozulma, hatta nöbete varan nörolojik bozukluklarla karakterizedir. Gastrointestinal bulgular (bulantı, kusma, diyare, karaciğer enzim yüksekliği) ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Karaciğer fonksiyonlarında 3 kata kadar artış beklenebilir (2). Ayırıcı tanıda anksiyete bozuklukları, panik atak, kalp yetmezliği, sıcak çarpması, antikolinergik ajan toksisitesi, delirium, nöroleptik malign send-

rom, septik şok, diyabet, yoksunluk sendromu akılda tutulmalıdır. Klinik skorlama ve durumun ciddiyeti Burch-Wartofsky Point skalasına göre yapılabilir (Tablo 2) (3). Bizim hastamızın skoru 20 olarak hesaplandı ve tiroid fırtınası dışlandı.

Tablo 2. Burch-Wartofsky skalası

Kriter	Puan
Termoregülebilir disfonksiyon	
Sıcaklık	5
37.2-37.7	10
37.8-38.3	15
38.4-38.8	20
38.9-39.3	25
39.4-39.9	30
≥40	
Kardiyovasküler	
Taşikardi (Atım/dakika)	
90-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥140	25
Atriyal fibrilasyon	25
Var	10
Konjestif kalp yetmezliği	5
Hafif (Pedal ödem)	10
Orta (Pibaziler raller)	15
Ciddi (Pulmoner ödem)	15
Gastrointestinal-hepatik disfonksiyon	
Klinik durum	
Orta (Diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma)	10
Ciddi (Sarılık)	20
Santral sinir sistemi bozukluğu	
Hafif (Ajitasyon)	10
Orta (Deliryum, psikoz, aşırı letarji)	20
Ciddi (Nöbet, koma)	30
Presipite edici olay	
Var	10
Toplam skor	
≥45	Tiroid fırtınası
25-44	Olası tiroid fırtınası
<25	Tiroid fırtınası yok

Laboratuvar Bulguları

Gebelikte hipertiroidisi olduğu düşünülen hastalarda TSH, T3, T4 ve TRab bakılmalıdır. Gebelikte tiroid fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle tiroid fonksiyon testlerinin yorumlanması güçlük gösterebilir. Gebelikte tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken trimestera özgü değerler kullanılmaz.

TSH ilk trimesterde ve 2. trimesterin erken dönemlerinde, hCG'nin benzer alfa subunitinin TSH reseptörünü uarması nedeniyle, 0.4 mU/L'nin altına inerek 0.03-0.1 mU/L'ye kadar baskılı olabilir. Total T3 ve T4 tiroid bağlayıcı globulinlerin gebelikte artması nedeniyle normal referans aralığının 1.5 katına kadar yüksek olabilir. Aşırı hipertiroidisi olan kadınlarda TSH'nin 0.01 mU/L'nin daha altında baskılı olması, T3 ve T4'ün gebelik için beklenen değerlerden daha yüksek olması beklenir. TSH'nin baskılı, T3 ve T4'ün normal olduğu sublinik hipertiroidinin gebelikte fizyolojik ve geçici bir durum olduğu varsayılır ve tedavi önerilmez (4).

Tiroid fırtınasında TSH baskılanmış, T3 ve T4'ün ciddi oranda yükselmiş olması beklenir ancak tiroid fırtınasının görülmesi için spesifik bir sınır değer yoktur. Eşlik eden klinik bulgular ve laboratuvar bulguları (lökositoz, hiperglisemi, hiperkalsemi, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit imbalansı gibi) tanının konulmasında yardımcı olabilir (2).

Ayrıtı tanıda Graves hastalığında genellikle tiroid otoantikoları (Anti-Tiroglobulin ve Anti-Tiroid Peroksidaz) yüksektir. Ayrıca hastaların çoğunda TRab seviyeleri yüksek olabilir. İkinci trimesterden itibaren gebeliğin doğal immün supresyonu nedeniyle TRab seviyeleri de düşebilir; özellikle ilk trimesterde TRab değerlerinin yüksek olması Graves hastalığı tanısı için kıymetlidir. Yine T3'ün T4'e göre bariz daha yüksek olması ayrıtı tanıda T3 toksikozunun en sık sebebi olan Graves hastalığını akla getirmelidir.

Radyolojik Değerlendirme

Tiroid USG'de Doppler ile tiroid bezinin kanlanması artmış olması Graves hastalığını düşündürür ve diğer tiroidit sebeplerinden ayrıtı tanının yapılmasına olanak verir. Tiroid sintigrafisi gebelerde kontrendikedir.

Tedavi

Gebelikte hipertiroidi tedavisi gebe olmayanlarla paralellik göstermesine rağmen fetal ve maternal komplikasyonlardan kaçınmak için tedavide göz önünde bulundurulması gereken hususlar vardır; tedavi endikasyonunu doğru belirlemek, gebelikte kullanılacak ajanların doğru seçimi, tedavide hedeflerinin doğru belirlenmesi. Antitiroid ilaçlar (tiyomidler) olan propitiyoursil ve metimazol

her ikisi de plasentayı geçerler ve fetal tiroidi etkileyebilirler. Tedavide fetal tiroid antitiroid ilaçlara karşı daha duyarlı olduğundan fetal hipotiroidiye sebep olmamak için annede ılımlı hipertiroidi sağlanacak şekilde ilaç dozu ayarlanmalıdır. Aksi halde antitiroid ilaçlar fetal hipotiroidi ve fetal guvatra sebep olabilir. Diğer taraftan yetersiz tedavi sonucu fetal pitüiter-tiroid aksın baskılanmasına bağlı olarak infantlarda geçici santral hipotiroidi görülebilir. İlimli hipertiroidi sağlamak için annenin serum serbest T4 düzeylerinin gebeliğe özgü aralıkta ya da aralığın hemen üstündeki değerlerde tutulması gereklidir. Trimester spesifik aralıklar bilinmiyorsa total T4 ve total T3 seviyeleri normal aralığın üst sınırının 1.5 katı kadar yüksek olacak şekilde ilaç dozu ayarlanmalıdır. TSH düzeyi referans aralığının altında tutulacak şekilde mümkün olan en düşük ilaç dozu ile ayarlanmalıdır.

Semptomatik Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guvatra bağlı aşikar hipertiroidisi olan kadınlara tedavi verilmelidir. Bu durumlarda TSH düzeyinin 0.05 mU/L'nin altında, trimester spesifik T3 ve T4 düzeylerinin de referans aralığının 1.5 katından daha fazla yükselmiş olması beklenebilir. Graves hastalığına bağlı hipertiroidide gebelik haftası ilerledikçe gebeliğin doğal immün supresyon etkisi ile ilaç ihtiyacı azalabilir hatta bazı vakalar spontan remisyona girebilir. Tedavi ihtiyacı olmayan ılımlı vakalarda hastaların 4-6 haftada bir izlenmesi önerilir.

Tedavide antitiroid ilaçlar, propiltiourasil özellikle ilk trimesterde metimazol ise 2. ve 3. trimesterlerde tercih edilmelidir. Gebelik gelişmesinden önce halihazırda metimazol kullanan hastaların gebelikleri fark edilir edilmez metimazol kesilerek ilk trimester için propiltiourasile geçilmelidir. Bu ilaçların her ikisinin de başlangıç dozu çoğu hastada propiltiourasil için 3'e bölünmüş şekilde (yarı ömrünün kısalığı nedeniyle) 2-3 seferde 50 mg'lık dozlar şeklinde, metimazol için 5-10 mg/gündür, nadiren daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur (propiltiourasil için 3x100 mg/gün, metimazol için 10-30 mg/gün). Propiltiourasilden metimazole geçilecek hastalarda metimazolün propiltiourasile göre 20-30 kat daha potent olduğu varsayılarak değişim yapılmalıdır (örneğin 300 mg/gün propiltiourasil kullanan bir hastaya 10-15 mg/gün metimazol vermek gibi). Çoğu hastada 2-6 haftada tiroid fonksiyon testlerinde iyileşme görülür. Hastanın durumuna göre doz değişimi 2-4 haftalık aralıklarla yapılır. TSH yarı ömrünün uzun olması nedeniyle T3 ve T4 düzeyleri hedefe gelmesine rağmen daha uzun süre baskılı kalabilir. TRab başlangıçta tanı anında yüksekse 18-22 haftalarda ve 30-34. haftalarda tekrar ölçülmelidir (1).

Hipertiroidiye bağlı semptomları kontrol etmek için beta blokerlar özellikle metoprolol ve propranolol, kullanılabilir, atenolol kullanılması önerilmez. Propranololün bilinen teratojenik etkisi yoktur ancak uzun süre kullanımda intrauterin büyüme geriliği yapabileceğine dair kısıtlı bilgi nedeniyle fetüsün büyümesini takip

etmek gerekebilir (5). Beta bloker verilecek ise 2-6 haftayı geçmemesine dikkat etmek önemlidir. Tiyonamidleri tolere edemeyen, ciddi yan etki geliştiren kadınlarda özellikle ikinci trimesterde cerrahi tedavi seçeneği düşünülebilir.

Tiroid fırtınasında öncelikle destek tedavi son derece önemlidir. Tirotoksik kriz şüphesi varsa tedaviye başlamak için gerekli kan örnekleri alındıktan sonra hızlıca tedaviye başlanmalıdır. Tiroid fırtınası tanısı konduktan sonra hasta mümkünse yoğun bakım ünitesinde monitörlene edilerek izlenmeli, vücut ısısı, kardiyovasküler komplikasyonlar, sıvı-elektrolit dengesizlikleri yönünden takip edilmelidir. Hastanın sakin bir şekilde dinlenmesi, gerekirse ılımlı sedasyon yapılması, oksijen desteği, ateşi düşürmek için kontrollü soğuk uygulaması, antipiretik kullanılması, sıvı-elektrolit replasmanı, kalp yetmezliği geliştirse gerekirse furosemid ve digoksin, enfeksiyon varsa antibiyotik, gerekirse besin desteği yapılmalıdır. Antipiretik olarak asetaminofen/parasetamol verilmesi hem gebelikte güvenli olması hem de aspirin verilmesiyle salisilatların bağlayıcı proteinleri değiştirerek dolaşımdaki serbest T4 düzeylerini artırdığı için önerilir. Tiroid hormon üretiminin ve sekresyonun azaltılmasında antiroid ilaçlar, gebelik haftasına göre propiltiourasil veya metimazol, kullanılabilir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin kılavuzuna göre gebelerde propiltiourasil 1000 mg yükleme dozunun ardından her 6 saatte 200 mg olarak devam edilebilir. Metimazol de her 6 saatte bir 20 mg (günlük total doz 80 mg) verilebilir (6).

Her iki antiroid ilacın da etkisi saatler içinde başlayarak tiroid hormon sentezini azaltırlarken propiltiourasilin periferik dokularda T4'ten T3'e dönüşümü de baskılayacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle tiroid fırtınasının özellikle ilk zamanlarında hastanın durumu stabilizeşinceye kadar tercih edilecek ajan olarak düşünülebilir.

Antiroid ilaçların uygulanmasından en az 1 saat sonra (iyodun yeni tiroid hormonu sentezi için substrat olarak kullanmasına engel olmak amacıyla) ihtiyaç halinde iyot tedavisi düşünülebilir. İyot Lügol solüsyonu şeklinde günde 3 kez 10 damla olarak ya da potasyum iyodür 1 damla/gün verilebilir. Gebelerde iyodun güvenilirliği tartışmalıdır. Eski kaynaklar anneye verilen iyodun fetüsta guvatra ya da hipotiroidiye sebep olabileceğini belirtmektedir (7). Daha sonraki yıllarda yapılan az sayıda çalışmada bu etki gösterilmemiştir (8, 9). Diğer tedavilerin kullanılmadığı ya da yeterli olmadığı durumlarda iyot tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir.

Glukokortikoidler periferik T4-T3 dönüşümünü bloke ederek hipertiroidinin azalmasına katkı sağlar. Aynı zamanda vazomotor stabilitenin sağlanması, muhtemel bir rölatif adrenal yetmezlik tablosunun önlenmesinde de etkilidirler. Dekametazon plasentayı geçtiği için gebelerde tercih edilmez, bunun yerine stres dozunda hidrokortizon tedavisi (8 saatte bir 50-100 mg) verilebilir ve hastanın

durumuna göre doz tedrici azaltılarak 2-3 günde kesilebilir. Tirotoksikozun etkisiyle ortaya çıkabilecek hiperglisemi yönünden glukokortikoid kullanan hastalar takip edilmelidir.

Tiroid fırtınasında beta blokerlar adrenerjik semptomların kontrol edilmesinde, T4-T3 dönüşümünün engellenmesinde kullanılabilir. Kardiyak disfonksiyon varsa beta blokerlar ihtiyatla kullanılmalıdır, kısa etkili parenteral formlar tercih edilebilir; Esmolol 250-500 mg yükleme dozunun ardından 50-100 mcg/kg/dakikada gidecek şekilde doz ayarlaması yapılabilir. Propranolol kardiyak disfonksiyon yoksa her 6 saatte bir 60-80 mg oral yoldan verilebilir. Hastalar özellikle hipotansiyona eğilimli iseler bu tedaviler sırasında yakın takip edilmelidir. Beta blokerları tolere edemeyen ya da astımı olan hastalarda diltiazem 6-8 saatte bir 60-90 mg oral ya da intravenöz yoldan uygulanabilir. Kalp yetmezliği gelişen hastalarda digoksin, furosemide kullanmak gerekebilir. Tiroid hormonlarının enterohepatik sirkülasyondan geri emiliminin önlenmesi amacıyla kolestiramin 6-8 saatte bir 4 gram olarak kullanılabilir.

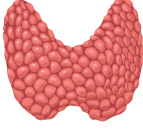
Klinik iyileşme genellikle ilk 24-48 saatte görülür, bu olmazsa ya da antitiroid ilaçların kullanımı ile ilgili kontrendike bir durum varsa plazmaferez ya da diyaliz denenebilir. Yine böyle vakalarda cerrahi gündeme gelmelidir.

Tablo 3. Gebelerde tirotoksik kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İlk trimester propiltiourasil 2. ve 3. trimester metimazol	Propiltiourasil 1000 mg yükleme dozunun ardından her 4-6 saatte bir 200 mg (günlük total doz 800-1200 mg) Metimazol her 6 saatte bir 20 mg (günlük total doz 80 mg)
Hidrokortizon	8 saatte bir 50-100 mg Hastanın durumuna göre doz tedrici azaltılarak 2-3 günde kesilebilir
Esmolol Veya Diltiazem	250-500 mg yükleme dozunun ardından 50-100 mcg/kg/dakikada gidecek şekilde doz ayarlaması yapılabilir. Diltiazem 6-8 saatte bir 60-90 mg oral ya da intravenöz
İyot Lügol solüsyonu	Günde 3 kez 10 damla olarak ya da potasyum iyodür 1 damla/gün verilebilir
Kolestiramin	6-8 saatte bir 4 gram olarak

Kaynaklar

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315.
2. Hamidi OP, Barbour LA. Endocrine Emergencies During Pregnancy Diabetic Ketoacidosis and Thyroid Storm. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2022; 49:473–489.
3. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:263.
4. Valent A, Barbour L. Thyroid disease in pregnancy. In: Lockwood CJ, Moore TR, Copel JA, et al, editors. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 9th edition. Philadelphia (PA): Elsevier; 2022.
5. Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. *Semin Perinatol* 1982; 6:142-147.
6. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol* 2020 Jun;135(6):e261-e274.
7. Senior B, Chernoff HL. Iodide goiter in the newborn. *Pediatrics*. 1971;47(3):510.
8. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Mukasa K, Ohye H, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Suzuki N, Kameda T, Iwaku K, Kobayashi S, Sugino K, Ito K. *Thyroid*. 2015 Oct;25(10):1155-61.
9. Momotani N, Hisaoka T, Noh J, Ishikawa N, Ito K. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):738.



BÖLÜM 32

TİROTOKSİK HİPOKALEMİK PERİYODİK PARALİZİ

İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL ¹

Erman ÇAKAL ²

OLGU

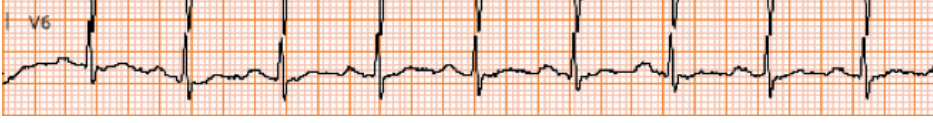
37 yaşında erkek hasta, özellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere tüm vucutta kuvvet kaybı şikayeti ile acil servise başvurdu. 3-4 aydır haftada birkaç gün sabah uyanıldığında derin bir halsizlik, gün içinde düzelen, aniden başlayıp tüm vücudu etkileyen güç kaybı ve 5 kg ağırlık kaybı olduğunu belirten hastanın bilinen bir hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; bilinç açık, oryante ve koopere idi. Kan basıncı 130/60 mmHg, nabız 99 atım/dk, solunum sayısı 22/dk, ateş 37°C, cilt sıcak ve nemli, ellerinde ince tremor mevcuttu. Nörolojik muayenede; ense sertliği, hipo-hiperestezi, sfinkter kusuru veya kraniyal sinir tutulumu yoktu. Lateralize edici fizik muayene bulgusu saptanmadı. Kas gücü alt ekstremitelerde 2-3/5, üst ekstremitelerde 3/5 olup derin tendon refleksleri azalmıştı. Simetrik diffüz büyük tiroid bezi dışında diğer sistem muayene bulguları normaldi. Bilgisayarlı beyin tomografisinde intrakranial kanama veya kitle ya da iskemi lehine bulgu saptanmadı. Elektrokardiyografisinde ritim sinus olup PR mesafesi 190 ms, T dalga amplitüdünde azalma ve U dalgası izlendi (Şekil 1).

Laboratuvar incelemesinde plazma glukozu, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyonları, tam kan sayımı normal sınırlarda olup hipokalemi dışında elektrolit bozukluğu saptanmadı. Serum K:2.7 mmol/L, kan gazı incelemesinde pH=7.43, HCO₃:23 mmol/L saptandı.

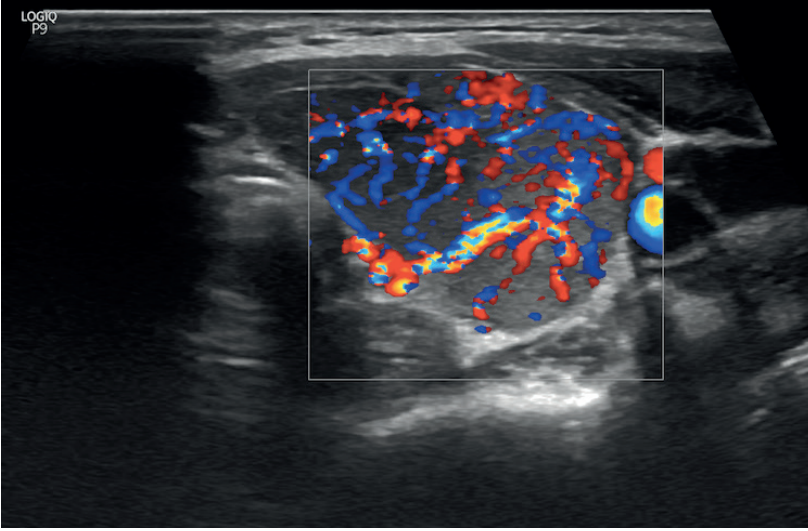
¹ Doç. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ilknur_dr@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3999-6426

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ermancakal@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4455-7276

Hastaya 10 mEq/saat parenteral potasyum klorür başlandı, ileri tedavi için yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Laboratuvar değerlendirmesinde TSH 0.0 mIU/L, sT4 :3,85 ng/L(2-4.4), sT3: 17 ng/L (0.9-1.7) saptandı. Endokrinoloji bölümü tarafından değerlendirilen hastanın Tiroid ultrasonografisinde kanlanması artmış, heterojen ekoda, hiperplazik tiroid bezi izlenmesi üzerine (Şekil 2). Graves hastalığı tanısı konularak Metimazolol 20 mg/gün, Propranolol 2x20 mg/gün başlandı. Serum potasyumu 4,7 mmol/L'ye yükselen hastanın yatışının dördüncü gününde kas gücü dramatik olarak düzeldi. Graves tanısı ile hasta tedavi ve takibe alındı.



Şekil 1. Elektrokardiografi



Şekil 2. Tiroid Ultrasonografisinde inferno görüntüsü

Tanı Kriterleri

Hipertiroidi varlığı (TSH baskılı, T4 ve T3 yüksek)

Hipokalemi (serum < K 3.8 mmol/L)

Ataklar halinde izlenen ani gelişen jeneralize kuvvet kaybı

- » Kuvvet kaybı özellikle alt ekstremitelerde proksimal kaslardadır.
- » Bilinç açıktır, sfinkter disfonksiyonu ve duyu kusuru yoktur.
- » Kas tonusu ve refleksler azalmıştır.
- » Ataklar gece ve sabah erken saatlerde daha sık görülür.
- » Kuvvet kaybının şiddeti hipokaleminin derecesine bağlıdır.
- » Hipertiroidi kliniği çoğunlukla periyodik paralizi atağından daha önce mevcut olup nadiren aynı zamanda ya da sonrasında ortaya çıkar.

Tanım

Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi (THPP), bilinen veya teşhis edilmemiş tirotoksikoz öyküsü olan hastalarda şiddetli hipokalemi ile birlikte proksimal kaslarda ani başlayan kuvvet kaybı ile karakterize, hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.

Genel Bilgiler

Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi, tirotoksikoz, hipokalemi ve akut kas güçsüzlüğü üçlüsü ile karakterize nadir bir endokrin bozukluktur (1). Erkeklerde daha sık (erkek /kadın oranı 17:1-70:1) ve Asya kökenlilerde daha yüksek oranlarda görülür (%8,7-13) (2,3). Kuzey Amerika'daki hipertiroidi hastalarının %0.1-0.2'sinde görülür (1). Semptomların başlama yaşı, hastaların yaklaşık %80'inde 20-39 yaş arasındadır (4).

Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi, tirotoksikozun nadir görülen bir komplikasyonudur. Tiroksinin kötüye kullanımı da dahil olmak üzere herhangi bir hipertiroidizm etiyojisi (toksik adenom, toksik multinodüler guatr, Graves hastalığı, amiodarone ilişkili tirotoksikoz, TSHoma gibi) THPP ile ilişkilendirilebilir, fakat en sık Graves hastalığı ile ilişkilidir (5).

Vücuttaki potasyum iyonunun kontrolü esas olarak sodyum-potasyum (Na⁺/K⁺) pompası ve potasyum kanalı (Kir) olmak üzere iki iyon kanalı tarafından yapılır.

Na⁺/K⁺-ATPaz pompa aktivitesini ve iskelet kasındaki Kir kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar hipokalemiye neden olur. THPP patagenezinden sorumlu

kesin mekanizma bilinmemektedir, Ancak Na^+/K^+ -ATPaz pompasının tiroid hormonu tarafından doğrudan ve dolaylı olarak uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tiroid hormonu hücre çekirdeğindeki Na^+/K^+ -ATPaz gen transkripsiyonunu indükler. Ayrıca, Na^+/K^+ -ATPaz pompa aktivitesini artıran beta-adrenerjik reseptör duyarlılığını da artırır. Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin artması potasyumunun hücre içine girmesine ve özellikle iskelet kaslarında hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu durum THPP'li hastalarda paralizinin birincil sorumlusudur.

En sık tetikleyici nedenler ağır fiziksel aktivite, stres ve yüksek karbonhidrat tüketimidir. Bu koşullarda aşırı tiroid hormonu epinefrin veya insülinin hipokalemik etkisine duyarlılığı artırarak paralizisi ataklarına zemin hazırlayabilir. Diğer nedenler; soğuğa maruz kalma, enfeksiyon, alkol alımı, pulse kortikosteroid tedavisi, beta-2 adrenerjik ilaçlardır. Ayrıca erkeklerde bu durumun baskın olması ve testosteronun hayvanlarda Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini arttırdığının gösterilmesi, THPP patogenezinde testosteronun rolü olduğunu düşündürmektedir (6).

| Klinik Bulgular /Fizik Muayene Bulguları

Ana klinik belirtiler paroksizmal kas güçsüzlüğü ve özellikle alt ekstremitte kaslarının bilateral simetrik flask paralizisidir. Hastalığın şiddeti hafif halsizlikten kuadriplejiye kadar değişebilir. Ataklar gece ve sabaha karşı daha sık olup semptomlar birkaç saatten günlere kadar değişebilir. Akut atak önce alt ekstremitelerde proksimal kasları, sonra pelvik kuşak kasları ve son olarak üst ekstremiteleri etkiler. Solunum kasları nadiren tutulsa da, ciddi bir atakta solunum, bulbar ve oküler kasların paralizisi de olabilir ve mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği gelişebilir.

Hafif miyalji tüm hastaların yarısında vardır. Normal veya hiperaktif refleksler gözlenebilse de derin tendon reflekslerinde hiporefleksi veya arefleksi ile birlikte azalmış kas tonusu tipiktir. Duyu ve sfinkter kusuru görülmez, bilinç açıktır. Lateralizasyon bulgusu yoktur, kranial sinirler intakttır. Başvuru sırasında hipertiroidi ile ilişkili taşikardi, tremor, nodüler ya da diffüz büyümüş tiroid bezi, egzoftalmus, sıcak ve nemli cilt görülebilecek fizik muayene bulgularındandır.

| Laboratuvar Bulguları

Atak sırasındaki hipokaleminin derecesi değişkendir; bir çalışmada ortalama serum potasyum seviyesi 2.1 mmol/L saptanmıştır (7). Genellikle kuvvet kaybının şiddeti hipokaleminin derecesi ile ilişkilidir. Serum triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) yüksek, serum tirotropin (TSH) seviyeleri düşüktür. Diğer yaygın laboratuvar bulguları hafif hipofosfatem ve hipomagnezemi. Bu bulgular, THPP'yi ailesel hipokalemik periyodik paraliziden (FHPP) ayırmaya yardımcı olabilir. Ayrıca

THPP'yi FHPP'den ayırt etmek için 1.7'den yüksek idrar kalsiyum/fosfat oranı hassas ve spesifik bir testtir (8). Kreatin kinaz normal olabilir ancak hastaların 2/3'de hafif yüksek olabilir.

Akut atak sırasında ölçülmesi gereken biyokimyasal parametreler şunlardır;

- » Potasyum
- » Fosfat, Kalsiyum ve Magnezyum
- » Kan üre nitrojeni
- » Kreatinin
- » Arteriyel kan gazı
- » sT3, sT4, TSH

Radyolojik Değerlendirme

THPP'de hem hipertiroidizm hem de hipokalemi, elektrokardiyografide (EKG) değişikliklere neden olur. Sinüs taşikardisi ve atriyal fibrilasyon veya flutter hipertiroidizmde sık görülen bulgulardır. Bir atak sırasında, hipokalemi repolarizasyonu yavaşlatır, refrakter periyodu uzatır ve böylece aritmilere zemin hazırlar. Serum K⁺ düzeyine göre EKG'de P dalda amplitüd ve genişliğinde artış, PR aralığında uzama, T dalga düzleşmesi ve inversiyonu, ST depresyonu, belirgin U dalgaları (özellikle prekordiyal derivasyonlarda), uzamış QT aralığı görülür. Hipertiroidizmde ventriküler repolarizasyon da uzadığından bu durum daha da şiddetlenir; özellikle 500 msn üzerinde QT varlığında yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi veya fibrilasyon ve Torsades de Pointes gibi ciddi ventriküler aritmi riski yüksektir (9).

Elektromiyografi çalışması genellikle remisyon sırasında tamamen düzelen kas güçsüzlüğünün miyopatik bir modelini gösterir. Kas biyopsisinde, sarkolemmal nükleer proliferasyon, vakuolasyon, kas liflerinin atrofisi, yağ infiltrasyonu ve mitokondriyal değişiklikler dahil olmak üzere histolojide farklı yapısal değişiklikler görülür. Sonuç olarak elektromiyografi, provokatif testler ve kas biyopsisinin sonuçları FHPP'de görülenlere benzerdir, ancak bu testler genellikle THPP tanısı için gerekli değildir (4).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda FHPP ilk düşünülmesi gereken tanıdır. FHPP daha genç yaşta ortaya çıkar ve kas güçsüzlüğü atakları arasındaki normal serum potasyum seviyeleri, THPP'yi FHPP'den ayırır. Ayrıca Miyastenia gravis, Guillain Barre sendromu, transvers miyelit, botulizm ve diğer ailesel periyodik paralizi sendromları gibi akut kuadripleji nedenleri ekarte edilmelidir. Hipokalemi bulgusu ve tedavi ile iyileşme genellikle klinisyeni hipokalemik periyodik paralizi tanısı konusunda uyandırır. Bu

durumda, özellikle ailede periyodik paralizi öyküsü yoksa, tirotoksikoz olasılığı her zaman değerlendirilmelidir. Tirotoksikoz yokluğunda ise Andersen sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Kardiyak aritmiler gibi majör komplikasyonları önlemek için, THPP'nin başlangıç tedavisi hipokaleminin düzeltilmesine yönelik olmalıdır. Önerilen protokol, 24 saatte 90 mEq geçmemek koşuluyla her 2 saatte bir 30 mEq oral potasyum (potasyum sitrat) vermektir.

Şiddetli hipokalemi veya yutma bozukluğu olan hastalarda ise intravenöz verilmelidir. Parenteral potasyum (potasyum klorür) tedavisinde infüzyon sıvısındaki K^+ konsantrasyonu 40 mEq/L'yi geçmemelidir.

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 80-120 mEq/L kadar verilebilir. Günlük total doz 160 mEq/L geçmemelidir. Potasyum replasmanı için en az 25mL/saat idrar çıkışı olmalıdır. THPP'de toplam vücut potasyum seviyesi normal olduğundan, agresif tedavi, hastaların yaklaşık %40-60'ında rebound hiperkalemiye neden olabilir. Bu nedenle, ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar olmadığı sürece düşük doz potasyum takviyesi (10-20 mmol/saat) önerilir ve serum K^+ düzeyi yakın takip edilmelidir. Potasyum takviyesi, ataklar sırasında semptomları hafifletebilirken, atakları önlemede başarısızdır (2,9,10)

Non-selektif beta-blokerler (Propranolol), Na^+/K^+ -ATPaz'ın aktivitesini inhibe ederek fosfat ve potasyumun hücre içine geçişini azaltır ve nöromusküler semptomları iyileştirir. Ayrıca karaciğerde T4'ün T3'e dönüşümünü azaltarak dolaşımdaki T3 düzeylerini düşürür. Potasyum replasmanına yanıt vermeyen hastalarda intravenöz propranolol 1 mg 10 dakikada bir 3 doza kadar ya da 3-4 mg/kg po verilebilir (2,9,10).

Başlangıçta, tirotoksikoz antitiroid ilaçlarla tedavi edilmelidir. Kesin tedavi cerrahi (tiroidektomi), radyoaktif iyot ablasyon ve metimazol veya propiltiourasil gibi anti-tiroid ilaçları içerir.

İzlem

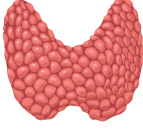
Amaç tiroid hormon seviyelerini azaltmak ve ötiroidiyi sağlamaktır. Süreçte yorucu egzersiz, yüksek karbonhidratlı yemekler ve alkol gibi tetikleyici faktörlerden kaçınılmalıdır. Glukokortikoidler gibi hipokalemiye neden olan ilaçlar bu hastalarda dikkatle izlenmeli ve mümkünse kullanılmamalıdır.

THPP, hipokaleminin nadir ve önemli bir nedeni olup, hipertiroidizmin solunum desteği gerektiren kas güçsüzlüğü, kardiyak aritmiler ve ölüme yol açan ciddi bir komplikasyondur. Akut kas güçsüzlüğü ve şiddetli hipokalemi ile başlayan genç

hastalarda THPP'den şüphelenilmelidir. Diğer birçok periyodik paralizi formunun aksine, hipertiroidizmin başarılı yönetimi ile nispeten kolay tedavi edilebildiğinden teşhis etmek son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Patel M, Ladak K. Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Case Report and Literature Review. Clin Med Res . 2021; 19(3):148-151.
2. Gutmann L, Conwit R, Shefner JM, Wilterdink JL. Thyrotoxic periodic paralysis. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 2022).
3. Iqbal QZ, Niazi M, Zia Z, Sattar SB: A literature review on thyrotoxic periodic paralysis . Cu-reus. 2020; 12:e10108.
4. Pandeljaishi P, Neupane SK, Neupane PK. Case report: Hyperthyroid hypokalemic periodic paralysis. Ann Med Surg (Lond). 2022; 78:103759.
5. Kharel S, Ojha R, Parajuli N, Bhattarai S, Parajulee G, Karn R, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a patient with Graves' disease: A case report. Ann Med Surg (Lond) 2022; 81:104447.
6. Patti RK, Kaur A, Somal N, Dalsania N, lu T, Kupfer Y. Thyrotoxic periodic paralysis—still a diagnostic challenge. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2022; 35(6):863-865.
7. Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, Hung YJ, Hsu YJ, Yang SS, et al. Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years, Eur. J. Endocrinol. 2009; 161(6):911–916,
8. Lin SH, Chu P, Cheng CJ, Chu SJ, Hung YJ, Lin YF. Early diagnosis of thyrotoxic periodic paralysis: spot urine calcium to phosphate ratio. Crit Care Med 2006; 34:2984.
9. Salih M, van Kinschot CMJ, Peeters RP, de Herder WW, Duschek EJJ, van der Linden J, et al. Thyrotoxic periodic paralysis: an unusual presentation of hyperthyroidism. Neth J Med. 2017; 75(8):315-320.
10. Siddamreddy S, Dandu VH. Thyrotoxic Periodic Paralysis. StatPearls Publishing; 2022. Bo-oksshelf ID: NBK560670



BÖLÜM 33

MİKSÖDEM KOMASI

Faruk ALAGÖL¹

OLGU

69 yaşında yalnız yaşayan kadın hasta, 22 yıl önce otoimmün tiroidit (Kronik lenfositik tiroidit) ve primer hipotiroidi tanısı konularak L-Thyroxin tedavisi başlatılmış. Aralıklı olarak serum ST4 ve TSH düzeyi ölçülerek doz düzenlenmesi yapılıyor. Yakınlarının ifadesine göre birkaç aydan beri halsizlik yorgunluk, üşüme, unutkanlık, yutma zorluğu, depresyon şikayetleri var. Üç-dört haftadan beri ilacını almadığı ifade edildi

Yapılan muayenede, kan basıncı 95/60 mmHg, nabız 58/düzenli bulundu, konfüzyon, solunum zorluğu, solunum sayısında artış, hipotermi (rektal ısı 33°C) tespit edildi. Toraks BT ile pnömoni saptandı

Laboratuvar bulgularında açlık kan şekeri 65 mg/dL, BUN 34 mg/dL, kreatinin 1.8 mg/dL, TSH 78 mIU/L, ST4 0.6 ng/dL, kortizol 7 ug/dL, sodyum 128 mmol/L . Hastaya miksödem koması tanısı konularak, koroner yoğun bakıma alındı. Pasif ısıtma uygulandı. İzotonik sodyum klorür infüzyonu başlatıldı, hidrokortizon 100 mg, iv yapıldı, 6 saatte 50 mg iv yapılması planlandı, L-Thyroxin 500 mcg flakon temin edildi ve 400 mcg yükleme dozu, monitör altında verildi . L-Thyroxin 100 mcg, gün intravenöz uygulamaya başlandı. Ventilatör ihtiyacı olmadı. Monitör takibinde aritmi gelişmedi, 4. Günde bilinci daha iyi ve vücut ısısı yükselmeye başladı. Oral L-Thyroxin'e geçildi.

¹ Prof. Dr., İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., (Emekli öğretim üyesi); Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., (Misafir öğretim üyesi), farukalagol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6141-9038

Tanı Kriterleri

TSH yüksek T4 ve T3 düşük

Hipotiroidi semptomlarına ek olarak

- » Bilinç bozukluğu
- » Hipotermi
- » Hipotansiyon
- » Hipoventilasyon
- » Bradikardi

Tanım

Miksödem koması, hipotiroidi klinik bulgularına ek olarak hipotermi, solunum bozuklukları, hiponatremi, hipoglisemi ve çeşitli derecelerde şuur bozukluğu bulunan, yüksek mortalite oranı gösteren bir klinik tablo olarak tarif edilebilir.

Hipotiroidinin genel bulgularına ilave olarak, başlıca hipotermi (<35° C) ve çeşitli derecelerde bilinç bozukluğu (letarji, stupor, koma) bulguları, miksödem komasını akla getirmelidir

Genel Bilgiler

Koma ifadesi, bu ciddi klinik hipotiroidi tablosunu tanımlamak için abartılı kabul edilebilir. Miksödem koma tanısı konulan birçok hastada gerçek koma durumu tespit edilmez. Aslında 'ağır hipotiroidi' ya da 'koma tehdidi taşıyan hipotiroidi' ifadeleri mortalite riski taşıyan ve vakit geçirmeden tedavi önlemlerinin alınmasını gerektiren bu klinik tabloyu ifade etmek için daha uygun olabilir.

Miksödem koması veya koma tehdidi, seyrek rastlanmasına rağmen mortalite riski nedeni ile üzerinde durulması gereken bir konudur. Endokrin literatürde 300 civarında miksödem koması olgusu bulunmaktadır. Bu olgularda eski kaynaklarda % 60-80 olan mortalite oranları yeni kaynaklarda % 20-25 olarak bildirilmektedir. (1, 2)

Miksödem koması, genellikle hipotiroidi tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda ilacın kesilmesi veya tiroidektomi sonrası replasman tedavisinin geciktirilmesi sonucu ortaya çıkar. Hipotiroidizmde etyolojik nedenler primer veya sekonder olarak iki ana grupta toplanır Primer hipotiroidi, bildirilen hasta gruplarının önemli bölümünü oluştururken, sekonder (santral) hipotiroidi olgularına daha seyrek rastlanmaktadır (1). En sık primer hipotiroid nedenleri: Kronik otoimmün tiroidit, tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi, ekstremler radyoterapi, şiddetli iyot eksikliği ve ilaçlardır. (lityum, antitiroid ilaçlar, tirozin kinaz inhibitörleri). Sekonder hipotiroidi

nedenleri: Hipofiz yetersizliği, hipofiz cerrahisi, hipofiz tümörleri, radyoterapi, hipofizit ve travmadır.

Miksödem koması, klinik hipotiroidi (FT4 düşük, TSH yüksek) hastalarında daha sık görülmektedir. Ancak subklinik hipotiroidi (FT4 normal TSH yüksek) hastalarında da tarif edilmiştir (3,4).

Hastalar genellikle tanıları önceden konulmuş, tedavi altında bireylerden oluşur. Ancak bir kısım hastaların tanısı miksödem koması ile başvurduğunda tespit edilir.

Tablo 1. Miksödem komasında kolaylaştırıcı faktörler

Yaş
Hipotermi
Kalb damar hastalıkları
Serebrovasküler hastalıklar
Gastrointestinal Kanama
İyot içeren maddeler
İlaçlar (sedatif, trankilizan, narkotik)
Hipoglisemi
Hiponatremi
Enfeksiyonlar
Travma

Klinik Bulgular

Miksödem koması, genellikle ağır hipotiroidi bulgularını gösterir (Tablo 2). Hastaların önemli kısmında primer hipotiroidi ve klinik hipotiroidi tanısı konulmuş olmakla birlikte, sekonder hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi tanılı hastalarda da miksödem koması gelişebilir.

Saç dökülmesi ve kuruluğu, deride kabalaşma, pullanma, yüzde ödem, soluk görünüm, boğuk ve kalın ses, hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, uyuklama, dilde büyüme (makroglossi) hipotiroidinin en iyi bilinen bulgularıdır. Sekonder hipotiroidi varlığında, klinik daha hafif olabilir. Diğer hipofiz hormonlarının eksikliği klinik tabloyu değiştirebilir. ACTH ve kortizol yetersizliği veya hipogonadizm bulguları, hipotiroidinin hipotalamus-hipofiz aksı ile ilgili olabileceğini hatırlatır.

Adrenal yetersizlik bulguları veya başka bir otoimmün hastalık bulgusu, otoimmün poliglandüler sendrom için araştırma yapılmasını gerektirir.

Hipotiroidinin genel bulgularına ilave olarak, başlıca hipotermi (<35° C) ve çeşitli derecelerde bilinç bozukluğu (letarji, stupor, koma) bulguları, miksödem ko-

masını akla getirmelidir. Kadın cinsiyet, ileri yaş (>65 yaş), soğuk hava, ek hastalık (enfeksiyon, kalb damar hastalıkları gibi) bulunması (Tablo 1) miksödem koması kuşkusunu güçlendirir.

Tablo 2. Hipotiroidi ve Miksödem Komasında Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hipotiroidi ve Miksödem Komasında Klinik Bulgular
Primer hipotiroidi klinik bulguları (deride kuruluk, pullanma, yüzde solukluk ve ödem, saç ve kaş dökülmesi, kalın ve boğuk ses, kilo alma, parestezi, kabızlık, işitme azalması, hareketlerde yavaşlama, bradikardi)
Sekonder hipotiroidi bulguları (diğer ön hipofiz yetersizliği bulguları)
Hipotermi
Bilinç bozuklukları (konfüzyon, letarji, stupor, koma)
Solunum bozuklukları (hipoventilasyon, hipoksemi, hiperkapni, pnömoni, aspirasyon pnömonisi)
Nöropsikiyatrik bulgular (unutkanlık, kognitif bozukluklar, depresyon, seyrek olarak fokal veya yaygın nöbet)
Kalb Damar hastalıkları (bradikardi, hipotansiyon, kardiyak debide azalma, şok), perikard sıvısı, EKG değişiklikleri (düşük voltaj, Q-T uzaması)
Myopati, i Rabdomyoliz (10)
Nörojenik disfaji (7)
Hipotiroidi ve Miksödem Komasında Laboratuvar Bulguları
Hiponatremi, hipoglisemi, anemi, hipoventilasyon ve respiratuvar asidoz
Primer hipotiroidi, TSH yüksek, ST4 düşük
Subklinik hipotiroidi, TSH yüksek, (<10), ST4 düşük
Sekonder (santral) hipotiroidi, TSH Normal-hafif yüksek

Hipotermi. Bildirilen miksödem koma hastalarının önemli kısmında, soğuğa maruz kalma ve hipotermi bildirilmektedir. Düşük ısıda ve kış aylarında görülme sıklığı artmakta, hipotermi, hastaların ayırıcı tanısında önemli bir kriter sayılmaktadır. Tiroid hormonlarının enerji homeostazında önemli rolü bilinmektedir. Hipotiroidide, adaptif termogeneze veya soğukla uyarılmış termogenezin azaldığı ve bu azalmanın, tiroid hormon (TH) replasmanı sonrası düzeldiği gösterilmiştir (5).

Enfeksiyon. Enfeksiyonlar, başlıca pnömoni, aspirasyon pnömonisi, üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonları takiben gelişen sepsis hipotiroidi tanısı ile izlenen bir hastayı, miksödem koması tablosuna sokabilir. Hipotermi, miksödem komasında sık rastlanan bir bulgudur. Miksödem koması düşünülen bir hastada vücut ısısının normal bulunması, altta yatan bir enfeksiyon olasılığını akla getirmelidir.

Kalb-damar hastalıkları. Hipotiroidi ve miksödem komasında, düşük tiroid hormonları, miyokardın adrenerjik uyarıya cevabını azaltır, kontraktilite ve kronotropiyi azaltarak, düşük kalb debisi, bradikardi, hipotansiyon ve şok nedeni olabilir. EKG değişiklikleri, düşük voltaj, Q-T uzaması görülür. Renal perfüzyon bozulması, serbest su klirensinin azalması ve vasopressin sekresyonunda artış, hiponatremi ve efüzonların gelişmesine yol açar.

Solunum sistemi hastalıkları. Hipotiroidide, hipoksik solunum dürtüsü azalır, hiperkapniye ventilasyon cevabı yetersiz kalır. Miksödem komasında solunum depresyonu ve hipoventilasyon da bu mekanizma ile ortaya çıkar. Solunum depresyonu dışında, solunum kaslarının disfonksiyonu, plevral efüzyon ve ascites gelişimine bağlı akciğer yatağının daralması, makroglossi, nasofarinks ve larinks ödemi de solunum yetersizliği ve hipoventilasyonun gelişmesine katkıda bulunur (1,2,8).

Hiponatremi. Ciddi ve uzun süre tedavisiz kalmış hipotiroidide GFR ve renal kan akımında azalma gelişir, bu da serbest su klirensinin düşmesine yol açar. Artmış vasopressin düzeyi ve serbest su klirensinin azalması hiponatremiye neden olur. İdrar sodyum atılımı normal veya artmıştır, idrar osmolalitesi yüksek bulunur. Hiponatremi hastalarda, denge bozukluğu ve bilinç bozukluklarına (letarji ve konfüzyon) neden olur (2, 8).

Hipoglisemi. Miksödem komasında glukoneogenez yetersizliği ve insülin klirensinde azalma hipoglisemi gelişmesine sebep olur. Primer hipotiroidi ile birlikte primer adrenal yetersizliğin gelişmesi (Otoimmün Poliglandüler Sendrom) veya doğrudan hipotalamo-hipofizer yetersizliğin neden olduğu miksödem komasında, adrenal yetersizliğin bulunması, hipoglisemi gelişmesinden sorumlu olabilir.

İlaçlar. Bazı ilaçlar hipotiroidiyi başlatan (lityum, tirozin kinaz inhibitörleri, amiodaron veya iyot içeren maddeler) veya var olan hipotiroidiyi ağırlaştırarak miksödem komasına yol açan (iyotlu kontrast maddeler) (3, 4, 6) ilaçlardır. Bazıları ise solunum depresyonu yaratarak (antidepresif, sedatifler, analjezikler, anestetikler, narkotikler) (3, 4)

Nadir bulgular. Nöropatik orofarengeal disfaji ve hipotiroidik myopatiye bağlı rabdomyoliz bulguları, ciddi hipotiroidi ve miksödem komasında sık olmayarak bildirilmiştir (7, 9,10). Nörojenik ya da nöropatik disfaji tanısının doğrulanması, bu konuda deneyimi olan klinisyen ve radyologları gerektirir. Özellikle aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonların varlığında gözden kaçırılmamalıdır. Hipotiroidik myopati ve kas nekrozu sonucu gelişen anterior kompartman sendromu ve buna bağlı geri dönüşümsüz düşük ayak bildirilmiştir (10)

Hipotiroidi klinik bulgularına, primer hipotiroidide daha belirgin olarak rastlanır (Tablo 2). Sekonder hipotiroidide klasik hipotiroidi bulgularına ön hipofiz hormon-

larının eksikliği bulgularının (hipogonadizm gibi) eklenmesi klinik tabloyu değiştirebilir. İlerlemiş hipotiroidi bulgularını miksödem komasından ayırabilmek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır. Bulgulara puan verilerek belirli bir toplama ulaşıldığında miksödem koması tanısının doğrulanması yapılır. (bakınız.....) Klinik hipotiroidi tablosuna ek olarak, hipotermi, solunum bozuklukları, hipoventilasyon ve bilinç bozuklukları (letarji, konfüzyon, stüpor koma) miksödem komasını betimlemede yardımcı olur. Bu bulguların varlığı 'ağır hipotiroidi koma tehdidi' veya miksödem koması tanısını koydurur. Klinik tanının laboratuvar bulguları ile desteklenmesi gerekir. TSH, FT4, primer veya sekonder hipotiroidi ayırıcı tanısının yapılmasını sağlar, aşikar veya subklinik hipotiroidi tanısını belirler. Genellikle miksödem komasında karşılaşılan, anemi, hiponatremi ve diğer elektrolit bozukluklarını, asid-baz değişikliklerini saptamak üzere testler yapılmalıdır.

Önerilen Laboratuvar testleri : TSH,T3,T4, glukoz, kan gazı, Na,K, hemogram ve ön hipofiz değerlendirmesi ,EKG mutlaka değerlendirilmelidir. EKG de düşük voltajlı QRS kompleksleri,sinüs bradikardisi, QT aralığında uzama, dal blokları izlenebilir. AP akciğer grafisi ve Gerekirse EKO ile solunum sistemi ve kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

Tedavi

Tedavi, iki bölümde yapılmalıdır. Tiroid hormon replasmanı ve destek tedavileri. Tiroid hormon replasmanı ile eş zamanlı destek tedavisi yapılması gerekir. Hipotermi ile mücadele pasif yöntemlerle (battaniye ile) uygulanmalıdır. Hızlı ve yoğun ısıtma sırasında periferde vazodilatasyon, volüm azalmasına yol açarak kardiyovasküler kollapsa neden olabilir.

Destek tedavisi. Solunum disfonksiyonunun düzeltilmesi yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Hipoventilasyon ve hiperkapni varlığı ventilatör desteği gerektirir. Hipotansiyon, hipoglisemi ve hiponatremi birlikte olabilen ve acil düzeltilmesi gereken olaylardır. İzotonik sodyum klorür veya hipoglisemi varlığında sodyum klorür içinde % 5-10 Dekstroz uygulanır, önemli hiponatremi tespit edilirse hipertonic (% 3) sodyum klorür solüsyonu kullanılabilir. Altta yatan bir enfeksiyon, uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

Hipotansiyon, izotonik sıvı verilmesi ile kontrol edilemiyor ve dolaşım yetersizliği, kardiyojenik şok tehdidi geliyorsa, vasopressör tedavi eklenebilir. Sekonder (santral) hipotiroidi varlığında genellikle beraberinde adrenal yetersizlik (ACTH eksikliği) bulunduğu kabul edilerek tedaviye hidrokortizon İV, 50-100 mg , 6-8 saatte bir verilecek şekilde eklenir. Ancak, primer hipotiroidi ile birlikte olabilecek otoimmün poliglandüler sendrom veya sporadik adrenal yetersizlik olası dışlanamaz. Bu durumda en azından başlangıçta, hidrokortizon 50-100 mg, İV, 6-8 saatte bir

olmak üzere uygulanması önerilir. İşlem öncesi adrenal yetersizliği kanıtlamak üzere, kısa ACTH testi yapılabilir. Buna vakit bulunamazsa, hastanın genel durumu düzeldikten sonra hidrokortizon azaltılarak kesilir (8, 9).

Tiroid hormon kullanılması, her zaman tartışılan bir konu olmuştur. Hastalar genellikle ileri yaş ve kalb damar hastalıkları gibi ek hastalıklar taşıdığı için tedavinin dikkatli, yavaş ve düşük dozla yapılması istenir. Buna karşılık, miksödem komasında belirgin bir mortalite artışı söz konusu olduğundan, tedavinin etkin dozda ve hızlı yapılması zorunluluğu bulunur. Bu karşı görüşler, hasta başında, tüm olasılıklar gözönüne alınarak ve multidisipliner yaklaşımla uzlaştırılmalıdır. Tiroid hormon tedavisi üç şekilde yapılabilir.

Levotiroksin (T4) kullanımı, Liotironin (T3) kullanımı ve Levotiroksin ve Liotironinin birlikte kullanımı. T4 prohormon olarak kabul edilir. T3'ün önemli kısmı periferde T4'ün deiodinaz enzimi ile bir iyotunu kaybetmesi sonucu oluşur. Tedavi olarak T4'ün kullanılması orta derecede miksödem komasında genellikle yeterlidir. Ancak belirgin T3 düşüklüğü ve T4'ün T3'e dönüşümünü yavaşlatan tiroid dışı hastalık varlığında, birlikte küçük doz T3 (10-20 mcg) kullanılabilir. Genel durumun düzelmesi sonrası, Levotiroksin ile devam edilir. Tiroid hormonu (Levotiroksin veya liotironin), hastaya kardiyak monitör kullanılarak verilmelidir. Böylece olası aritmi takibi kolaylaşır. Damar yolu ile vermeye uygun L-Thyroxin, 100 mcg ampul veya 500 mcg flakon şeklinde bulunur. Levotiroksin tek başına uygulanacak ise, 300-500 mcg yükleme dozu ve daha sonra günlük 50-100 mcg iv doz ile devam edilir (Tablo 3).

Liotironinin tek başına kullanılması seyrek rastlanan bir durumdur.

Tablo 3. Miksödem Komasının Tedavisinde Tiroid Hormonu Kullanımı (1, 8, 9)

Tiroid hormonu	Yükleme dozu	İdame dozu İV	İdame dozu PO
Levotiroksin	300-500 mcg, İV	50-100 mcg-1gün	Bilinç açık ise 50-100 PO veya 1.6 mcg-1kg PO
Liotironin	10-20 mcg, İV	10 mcg, 6 saatte bir 24-48 saat devam	Bilinç açık ise levotiroksin 75-100 mcg-1gün
Levotiroksin ve Liotironin'in birlikte kullanımı	LT4 200-300 mcg, İV LT3 10 mcg, iv	50-100mcg-1gün 10 mcg, 8-12 saatte bir	levotiroksin 50-100mcg-1gün veya 1.6 mcg-1kg gün

T3, eğer tek başına kullanılacaksa, 10-20 mcg yükleme dozunu takiben 6 saatte bir defa 10 mcg olmak üzere 24-48 saat devam edilir. Bilincin düzelmesini ta-

kiben oral levotiroksine geçilir. Levotiroksin ve lioironin'in birlikte kullanımı, daha sık uygulanan bir yöntemdir. Özellikle koma puanlaması yüksek ve mortalite olasılığını artıran belirtilerin (ileri yaş, hipoventilasyon, hiperkapni, hipoglisemi) tespit edildiği hastalarda, Levotiroksin 200-300 mcg⁻¹gün, iv ile birlikte, 10 mcg lioironin iv yükleme dozu ve 10 mcg 8-12 saatte bir idame dozu şeklinde verilir. Bilinç düzelmesini takiben tedavi levotiroksine değiştirilir (1, 8, 9).

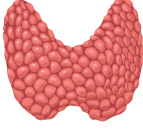
Sonuç olarak, miksödem komasının tedavisinde destek tedavisi ve enfeksiyonla mücadele yanında tiroid hormonu uygulama biçimi, mortalite riskinin azaltılması bakımından önemlidir. Levotiroksin güvenli bir yöntemdir, ancak hızlı düzeltilmesi gereken hastalarda yetersiz kalabilir. Böyle bir durumda ve akut koroner hastalığı bulunmayan hastalarda küçük doz ile başlayarak T3 kullanılması akılcı olabilir (1,2, 8, 9).

|izlem

Miksödem koması veya şüphesi olan vakaların yoğun bakım ortamında takip edilmesi önerilir.

Kaynaklar

1. Kenneth B and Wartofsky L. Myxedema Coma. In: Werner & Ingbar's The Thyroid A fundamental and Clinical Text (Eds Braverman LE, Cooper DS and Kopp P) 2021, 11th edition, Philadelphia PA, Wolters Kluwer p1510-1527
2. Wartofsky L. Myxedema Coma Endocrine Metab Clin N Am 2006 (35), p 687-698
3. Mallipedhi A, Vali H, and Okosieme O. Myxedema coma in a patient with subclinical hypothyroidism. Thyroid 2011, 21(1): 87-89
4. Tng EL, Aung AT and Chong N. Myxedema Coma Precipitated by Iohexol: Case Report and Brief Literature Review on Wolff Chaikoff Effect. Thyroid 2022, 32(6):739-742
5. Maushart CI, Loeliger R, Gashi G, Christ-Crain M, and Betz MJ. Resolution of Hypothyroidism Restores Cold-Induced Thermogenesis. Thyroid 2019, 29 (4): 493-500
6. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, and Pearce EN. A Review: Radiographic Iodine induced Thyroid dysfunction J Clin Endocrinol Metab 100 (2015) 376-383
7. Urquhart AD, Rea IM, Lawson LT, Skipper M. A New Complication of Hypothyroid Coma: Neurogenic dysphagia: Presentation, Diagnosis and Treatment. Thyroid 2001, 11 (6):595-598
8. Kasid N and Hennessey JV. Myxedema coma. In: Endocrine and Metabolic Emergencies (Ed. Matfin G). Endocrine Press, Washington, DC 2014, p.104-109
9. Donangelo I and Braunstein GD. Myxedema Coma. In: Endocrine Emergencies Recognition and Treatment (Eds. Loriaux L, Vanek C) Springer Nature Switzerland AG 2021, p 93-102
10. Muir P, Choir MS and Croxson MS. Rapid Development of Anterolateral Compartment Syndrome and Rhabdomyolysis in a Patient with Primary Hypothyroidism and Adrenal Insufficiency. Thyroid, 2012 2(6): 651-653



BÖLÜM 34

YAŞLI HASTADA ŞİDDETLİ HİPOTİROİDİ

Dilek YAZICI¹

OLGU

Doksan iki yaşında kadın hasta, bilinç bulanıklığı ile hastaneye başvurdu. Bilinen Hashimoto tiroiditi ve hipertansiyon öyküsü olan hastanın levotiroksin replasman tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Hastanın uzun zamandan beri soğuğa karşı tahammülsüzlük ve kabızlık problemleri mevcuttur. Fizik muayenede oryantasyon ve konuşma bozukluğu ve reflekslerde yavaşlama saptanmıştır. Ayrıca 36°C vücut ısısı olan hastanın cildinin kuru ve kalınlaşmış olduğu görülmektedir. Kalp hızı 40/dakika , tansiyonu 90/60 mmHg olarak ölçülmüştür.

Laboratuvar testlerinde serbest tiroksin (sT4) seviyesi 0.3 ng/dL (normal aralık, 0.8-1.8 ng/dL) düşük ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesi 50.0 mIU/L (0.5-5.0 mIU/L) yüksek olarak saptandı. Bu bulgular ciddi hipotiroidizm ve miksödem koma tanılarıyla uyumludur. Hasta intravenöz tiroid hormon replasmanı ve sıvı re-süsitasyonu ve ısıtma önlemlerini içeren destekleyici önlemlerle tedavi edilmiştir.

Sonraki birkaç gün içinde hastanın mental durumunun önemli ölçüde düzeldiği ve serbest tiroid hormon değerlerinin normale döndüğü izlenmiştir. Hasta 100 mcg/gün levotiroksin tedavisi ile taburcu edilmiş ve tiroid fonksiyonunun izlenmesi için birinci basamak hekimi tarafından takip edilmesi önerilmiştir. Takiplerinde tekrarlanan laboratuvar testlerinde, sT4 seviyesi 1.2 ng/dL ve TSH seviyesi 2.5 mIU/L olarak ölçülmüştür.

¹ Prof. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD., dilekdy2002@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-5603-0004

Yaşlı Hastalarda Şiddetli Hipotiroidizm ve Miksödem Koma için Tanı Kriterleri:

Şiddetli hipotiroidi, tiroid hormonlarının yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir durumdur ve 65 yaş üzerinde görülür. Tablo 1 de açıklanan klinik özellikler, şiddetli hipotiroidi şüphesi uyandırmalıdır.

Miksödem koma ise şiddetli hipotiroidizmin nadir ve hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur ve hızlı tanı ve tedavisi önemlidir. Bu süreci hızlandırmak ve kolaylaştırmak amacıyla Miksödem koması için tanısız puanlama sistemi kullanılabilir.

Teşhis puanlama sistemine göre alınan 60 veya daha yüksek bir puan, miksödem komasını yüksek oranda düşündürür; 25 ila 59 arası bir puan, miksödem koma riskini düşündürürken, 25'in altındaki bir puanda ise miksödem koması olasılığı düşüktür.

Tablo 1. Şiddetli Hipotiroidi tanı kriterleri

Klinik parametreler:
Yorgunluk, halsizlik ve uyuşukluk
Mental durumda yavaşlama
Soğuğa tahammülsüzlük ve düşük vücut ısısı
Ödem
Kilo alımı
Kabızlık
Ses kısıklığı
Kuru cilt
Bradikardi ve hipotansiyon
Azalmış tendon refleksleri
Laboratuvar parametreleri:
Yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH)
Azalmış serbest tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) seviyeleri.
Anemi
Hiponatremi
Yüksek serum kolesterolü ve kreatin kinaz (CK)

Miksödem Koması için Teşhis Puanlama Sistemi			
Termoregülatuar disfonksiyon (sıcaklık, °C)		Kardiyovasküler disfonksiyon	
>35	0	Bradikardi	
32–35	10	>59	0
<32	20	50–59	10
Merkezi sinir sistemi etkileri		40–49	20
Bilinci açık	0	<40	30
Konfüzyon	10	Diğer EKG değişiklikleri **	10
Somnolans / Letarji	15	Perikardiyal/plevral efüzyonlar	10
Stupor	20	Akciğer ödemi	15
Koma / Nöbet	30	Kardiyomegali	15
Gastrointestinal bulgular		Hipotansiyon	20
Anoreksiya/karın ağrısı/kabızlık	5	Metabolik bozukluklar	
Azalmış bağırsak hareketliliği	15	Hiponatremi	10
Paralitik ileus	20	Hipoglisemi	10
Hızlandırıcı olay		Hipoksemi	10
Yok	0	Hiperkarbi	10
Var	10	GFR'de azalma	10

*Kısaltmalar: EKG = elektrokardiyogram; GFR = glomerüler filtrasyon hızı.

** Diğer EKG değişiklikleri: QT uzaması veya düşük voltaj kompleksleri veya dal blokları veya spesifik olmayan ST-T değişiklikleri veya kalp blokları.

Tanım

Hipotiroidizm, yetersiz çalışan bir tiroid bezi ile karakterize, tiroid hormonlarının üretiminin azalmasıyla sonuçlanan yaygın bir durumdur. Primer olarak tiroid bezinden kaynaklanan sorunlarda, sekonder ve tersiyer ise hipofizer ve hipotalamik nedenlerden dolayı TSH ve TRH uyarılarının azalmasına bağlı tiroid bezinin çalışmamasıdır. Yaşlı popülasyon, otoimmün bozukluklar, radyasyon tedavisi ve tiroid cerrahisi öyküsü gibi faktörler nedeniyle hipotiroidizm için yüksek risk altındadır. Şiddetli vakalarda, hipotiroidizm tedavi edilmezse önemli morbidite ve mortalite görülebilir. Miksödem koma olarak da bilinen şiddetli hipotiroidizm, hastalığın nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur ve acil teşhis ve tedavi gerektirir.

Genel Bilgiler

Şiddetli hipotiroidi ve özellikle miksödem koma, hızlı tanı ve tedaviyi gerektiren ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden durumlardır. Şiddetli hipotiroidi, yorgunluk ve kilo alımı gibi nonspesifik semptomlarla kendini gösterebilirken, miksödem koma, değişmiş mental durum, hipotermi ve çoklu organ yetmezliği gibi belirtiler gösteren, nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Uzun süreli süregelen hipotiroidi varlığında görülebildiği gibi araya giren enfeksiyon, sepsis, miyokard enfaktüsü, konjestif kalp yetmezliği, cerrahi veya opioidler gibi sedatif ilaçların verilmesi nedeniyle de tetiklenebilir. Ayrıca yoğun bakım hastalarında hastaların almakta oldukları tiroid hormon preparatlarının atlanması miksödem komasını tetikleyebilir. Bir kısmında hipotiroidi ilk kez miksödem koma ile prezente olabilir. Bu durumlarda gecikmiş tanı ve tedavi, geri dönüşümsüz organ hasarına veya ölüme neden olabilir. Acil servis ortamında, şiddetli hipotiroidi ve miksödem komanın klinik özellikleri, tetikleyici faktörleri ve yaygın laboratuvar anormallikleri hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Ayrıca, hastanın tıbbi geçmişi ve fiziksel muayenesinin kapsamlı değerlendirilmesi potansiyel tetikleyicileri ve eşlik eden hastalıkları belirlemekte yardımcı olur. Bu da miksödem komanın tanısı ve yönetimine yardımcı olabilir. Miksödem komanın agresif tiroid hormon replasmanı, destekleyici bakım ve ilişkili metabolik ve elektrolit anormalliklerin yönetimi ile acil tedavi gerektirdiği unutulmamalıdır.

Olguların %5'inde sekonder hipotiroidi miksödem komanın nedeni olurken, geri kalanında tiroid kaynaklı hipotiroidi, çoğunlukla otoimmün tiroidite bağlı görülür. Sekonder hipotiroidide ACTH yetersizliği eşlik edebileceği gibi primer otoimmün yetersizlikte de yine eşlik eden otoimmün adrenal yetmezlik olabileceği akılda tutulmalıdır.

Yaşlılarda sıklıkla görülen çoklu ilaç kullanımı çok önemli bir durumdur. Zira birçok ilaç tiroid hormonlarının metabolizmasını etkileyebildiği gibi tiroidyonu immün assaylerini de etkileyebilir. Bu ilaçlara Tablo 3'te yer verilmiştir. Bu ilaç kullanımların sorgulanması gerekir.

Tablo 3. Tiroid hormon metabolizmasını etkileyen ilaçlar

Tiroid hormone üretimini inhibe etme	Tiroid hormonlarının ekstre-tiroid metabolizmasını değiştirme	Plazma proteinlerinin T4/T3 bağlanmasını değiştirme	Tiroidit indüksiyonu	TSH salınımını etkilenmesi	Oral T4 emiliminin etkilenmesi
Antitiroid ilaçlar	Propiltiourasil	Östrojen	Amiodaron	Lityum	Aluminyum Hidroksit
Amiodaron	Glukokortikoidler	Eroin	İnterlökin-2	Dopamin reseptör blokerleri	Demir sülfat
Lityum	Propranolol	Metadon	İnterferon-α	L-Dopa inhibitörleri	Kolestiramin
iyot (yüksek dozlarda)	Amiodaron	Klofibrat	İnterferon-β	Simetidin	Kalsiyum karbonat
iyot içeren kontrast madde	iyot içeren kontrast madde	5-florourasil	İnterferon-β	Klomifen	Kalsiyum sitrat
Talidomid	Karbamazepin	Perfenazin	γ-İnterferon	Tiroid hormonu	Kalsiyum asetat
Lenalidomid	Barbiturat	Glukokortikoidler	Suntininib	Dopamin	Demir sülfat
			Monoklonal antikorlar		
	Rifampisin	Androjenler	Checkpoint inhibitörleri (Nivolumab, Pembrolizumab, ipilimumab)	L-Dopa	Kolestipol
	Fenitoin	L-asparaginaz		Glukokortikoidler	Sukralfat
	Sertralın	Nikotinik asit		Büyüme Hormonu	Soya preparatları
		Furosemid		Somatostatin	Kayksalat
		Salisilatlar		Oktreotid	Siprofloksasin
		Fenitoin			Sevelamer
		Fenklofenak			Proton pompa inhibitörleri
		Heparin			

Başvuru Şikayetleri

Şiddetli hipotiroidi ve miksödem koma hastaları, acil tıbbi müdahale gerektiren bir dizi şikayete başvurabilirler. Şiddetli hipotiroidi durumunda, semptomlar genellikle belirsiz olabilir ve yorgunluk, kilo alma, kabızlık, kuru cilt, saç dökülmesi ve depresyon gibi semptomları içerebilir. Ancak, miksödem koma hastaları, ciddi tiroid hormonu yetersizliği ve çoklu organ yetmezliğinin göstergesi olan değişmiş mental durum, hipotermi, hipotansiyon ve bradikardi gibi belirtilerle başvurabilirler. Bu semptomlar hızla yaşamı tehdit eden bir duruma ilerleyebilir.

Tablo 4, şiddetli hipotiroidi ve miksödem koma hastalarının yaygın acil kabul şikayetlerini özetlemektedir.

Tablo 4. Şiddetli Hipotiroidi ve Miksödem Koma Hastalarının Acile Başvuru Şikayetleri

Şikayetler	Şiddetli Hipotiroidi	Miksödem Koma
Yorgunluk	√	
Kilo alma	√	
Soğuğa karşı duyarlılık	√	
Kabızlık	√	
Kuru cilt	√	
Saç dökülmesi	√	
Depresyon	√	
Değişmiş mental durum		√
Hipotermi		√
Hipotansiyon		√
Bradikardi		√

Sonuç olarak, şiddetli hipotiroidi ve miksödem komanın acile başvuru şikayetleri çeşitlidir ve belirsiz semptomlardan yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişebilir.

Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Yaşlı hastalardaki şiddetli hipotiroidizmdeki klinik bulgular, genç hastalardakilere büyük ölçüde benzerdir, ancak daha nonspesifik olabilir. Kapsamlı bir öykü ve fizik muayene, yaşlı popülasyonda ciddi hipotiroidizm tanısı için önemli ipuçları sağlayabilir. Özellikle hastada tiroidektomi skarı olması, radyoaktif iyot tedavisi öyküsü olması ve hipotiroidi öyküsü hastada ilaç kullanımının kesilmiş olması miksödem koma olasılığı yönünde fikir verebilir. Yaşlı hastalarda gözlemlenebilecek bazı klinik bulgular şunlardır:

Miksödem koma tanısında mental durumda bozulma ve hipotermi varlığı elzemdir. Hastanın hareketleri ve konuşması yavaş olabilir. Depresyon ve amnezi görülebilir. Fokal veya jeneralize epileptik ataklar görülebilir. Hasta yorgun ve halsiz görünebilir. Hastada ayrıca saçlarda dökülme ve kırılabilirlik ve kaşlarda da seyrelme gözlenebilir. Cilt, kırılabilir tırnaklarla birlikte kuru ve kalınlaşmış olabilir. Hipoventilasyon, hipotermi, bradikardi ve hipotansiyon miksödem koma belirtileridir. Olası perikardiyal efüzyona bağlı kalp sesleri derinden gelebilir. Guatr, makroglossi, bacaklarda gode bırakmayan ödem görülebilir. Özellikle gözlerin etrafında olmak üzere, geçmeyen ödem ve donuk, şiş bir yüz şekli miksödem komada görülebilen tipik bir bulgudur. Derin tendon reflekslerinin gevşeme zamanında uzama da mutadır. Aynı zamanda altta yatan neden bağlı belirti ve bulgular vardır.

Laboratuvar Bulguları

Yaşlı hastalarda şiddetli hipotiroidizm ve miksödem komadaki laboratuvar bulguları, bu durumların tanı ve tedavisi için önemli bilgiler sağlar. Bu hastalarda tipik olarak, serbest T4 seviyesi düşüktür ve TSH seviyesi yüksektir. Sekonder hipotiroidi olması durumunda TSH düşük veya normal olabilir.

Tedavi başlanmadan önce TSH, serbest T4 ve kortizol için kan alınmalıdır.

Yaşlı hastalarda şiddetli hipotiroidizm ve miksödem koma tanısında özellikle sodyum ve potasyum gibi elektrolit düzeylerini ve kreatinini değerlendirmek gereklidir. Hiponatremi hastaların yarısında görülebilen bir bulgudur, çok ciddi seviyede görülür ve mental durum bozukluğuna katkıda bulunur. Normositik normokromik anemi görülebilir. Kan gazına oksijenasyon ve hiperkarbinin derecesi açısından bakılmalıdır. Hipoventilasyona sekonder respiratuvar asidoz görülür. Bu hastalarda hipoglisemiye de sık rastlanır. Yükselmiş karaciğer enzimleri, kreatin kinaz ve laktat dehidrojenaz seviyeleri ve hiperkolesterolemi (LDL kolesterolde yükselme) ciddi hipotiroidisi olan hastalarda görülebilecek diğer laboratuvar bozukluklarıdır. Ciddi hipotiroidide kanama ve pıhtılaşma zamanında uzama, APTT'de uzama görülebildiği gibi faktör VIII aktivitesi düşük veya normal bulunabilir. Hemogram, tam idrar tetkiki, sedimenti, kan ve idrar kültürleri yapılmalıdır.

Yaşlı hastalarda şiddetli hipotiroidizm ve miksödem komada laboratuvar bulguları bu durumların tanı ve tedavisi için önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu laboratuvar bulgularının hastanın klinik sunumuyla birlikte yorumlanması esastır.

Radyolojik Değerlendirme

Radyolojik değerlendirme, ciddi hipotiroidizm veya miksödem koma tanısında rutin olarak gerekli değildir. Bununla birlikte, solunum semptomları olan hastalarda pnömoni veya diğer akciğer hastalıklarını dışlamak, plevral efüzyonları

değerlendirmek için göğüs radyografisi yararlı olabilir. Ayrıca, elektrokardiyografi (EKG)'de sinüs bradikardisi, QT aralığında uzama, dal blokları veya düşük voltajlı QRS kompleksleri görülebilir. Bozulmuş mental durumu veya nöbetleri olan hastalarda, diğer nedenleri dışlamak için beyin görüntüleme çalışmaları gerekebilir. Hipotiroidi etyolojisine yönelik olarak tiroid ultrasonografisi yapılabilir.

Tedavi

Ciddi Hipotiroidizm ve Miksödem Koma Tedavisi

Ciddi hipotiroidizm ve miksödem koma tedavisi, tiroid hormonu replasman tedavisi ve ilişkili komplikasyonların yönetimi ile başlamalıdır. İntravenöz (IV) tiroid hormonu replasmanı, özellikle miksödem koma olan hastalar için gereklidir. Bu hastalar için, intravenöz olarak yüksek dozda lövotiroksin (T4) ve/veya liothyronine (T3) verilebilir.

Miksödem koma tedavisi laboratuvar sonuçları beklenmeden klinik şüphe üzerine başlatılmalıdır.

Hipotansiyon, solunum yetmezliği ve elektrolit dengesizlikleri gibi komplikasyonlar, volüm ve elektrolit dengesini düzeltten sıvı tedavisi, solunum desteği ve gerekirse antibiyotik kullanımı gibi uygun destekleyici bakım ve tedavi ile yönetilmelidir.

Hasta stabil hale geldikçe, oral tiroid hormonu replasman tedavisine geçilebilir. Hastaların, dozajın ayarlanması ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için düzenli olarak tiroid fonksiyon testleri yapmaları önemlidir.

Sonuç olarak, ciddi hipotiroidizm ve miksödem koma, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden tıbbi durumlar olup, hızlı tanı ve tedavi gereklidir. Erken müdahale ve uygun tedavi, yaşamı tehdit eden komplikasyonları önleyebilir ve hastaların yaşam kalitesini ve sağ kalımını artırabilir.

Yaşlı hastalarda şiddetli hipotiroidizm ve miksödem koması için tedavi ve yönetim planı aşağıdakileri içerir:

- » Bilinci zayıf olan hastalar için hava yolu yönetimi ve ventilasyon desteği verilmelidir.
- » Yeterli oksijenasyonun sağlanması ve hiperkarbinin düzeltilmesi için yoğun bakım desteği açısından değerlendirilmelidir.
- » Hipotansiyon ve elektrolit dengesizliklerine dikkat edilerek sıvı yönetimi planlanmalıdır. Hipotansiyon için sıvı resüstasyonu gerekirken, hiponatremi sıvı kısıtlamasını gerektirmektedir. Hafif hiponatremide, günlük kayıpları karşılamak için sıvı kısıtlaması ve yerine koyma önerilirken, şiddetli vakalarda serum sodyum düzeylerini yükseltmek için furosemid ile %3 sodyum klorür uygulanabilir.

Sıvı resüstasyonuna yanıt vermeyen durumlarda tiroid hormonları etki göstere kadar vazopressör verilebilir.

- » Tiroid hormon replasmanı, miksödem krizi tedavisinin bel kemiğidir. Oral ve intravenöz T4 ve T3, doza, uygulama yoluna ve uygulama sıklığına dikkat edilerek kullanılabilir. T4, daha az yan etki ile yavaş bir etki başlangıcı sağlarken, T3, hızlı bir etki başlangıcına sahiptir, ancak serum seviyelerinde dalgalanmalar ve olumsuz kardiyak etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. T4 ve T3'ün kombine tedavisi de düşünülebilir. Levotiroksin 100-300 mcg intravenöz olarak yavaş bolus (30-60san) olarak verilebilir. Ardından günlük 50-100 mcg dozlarda intravenöz uygulanabilir. 24 saat içinde yanıt alınmazsa, Levotiroksin ile beraber Triiyodotironin 5 ila 10 mcg intravenöz olarak yükleme yapılmasının ardından her sekiz saatte bir 2.5-5mcg olarak tedaviye eklenebilir.
- » Sekonder hipotiroidi varlığında eşlik eden adrenal yetmezlik durumuna yönelik ampirik steroid takviyesi gerekir. Steroidin levotiroksin tedavisinden önce verilmesi gerekmektedir. Hidrokortizon 100 mg intravenöz olarak her sekiz saatte bir olası adrenal yetmezlik dışlanana kadar verilebilir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidide steroide 3-7 gün devam edilebilir.
- » Hipotermi için aktif ısıtma yerine battaniye/örtü kullanılması önerilir.
- » Hipoglisemi durumunda dekstroz verilmelidir.
- » Enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörlerin agresif yönetimi oldukça önemlidir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanması akılda bulundurulmalıdır.
- » Aritmilere ve pıhtılaşma bozukluklarına dikkat edilmesi gerekmektedir.
- » Hasta stabilize olduktan sonra T3 kesilebilir. Oral ilaçları tolere edebildiğinde, uygun bir oral levotiroksin dozuna geçilebilir. (Oral doz yaklaşık olarak intravenöz dozun 0.75'e bölünmesiyle elde edilir). Yaşlılarda idame dozu genelde 100-170 mcg civarındadır.

Şiddetli hipotiroidizm ve miksödem koma için yönetim planının, hastanın klinik prezentasyonuna, komorbiditelerine ve tedaviye yanıtına göre bireyselleştirilmesi gerektiğine dikkat etmek önemlidir.

İzlem

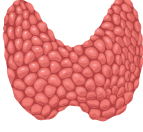
Genel olarak, şiddetli hipotiroidizm veya miksödem koması olan yaşlı hastalar, yaşamsal belirtileri stabilize olana, bilinç durumları düzelene, pulmoner ve kardiyak fonksiyonları düzelene ve oral ilaçları tolere edebilene kadar yoğun bakım ünitesinde yakından izlenmelidir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve olası komplikasyonları belirlemek için tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler ve diğer metabolik parametreler düzenli olarak izlenmelidir. Serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin 1-2 günde bir izlenmesi gerekmektedir. (Bu hem tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesini hem de yüksek T3 düzeylerinin önlenmesini sağlamaktadır).

Hastalar stabil hale geldiklerinde, devam eden yönetim ve izlem için servise nakledilebilir. Bu sırada tiroid hormon replasman tedavisinin optimize edilmesine odaklanmalıdır. Taburculuk sonrasında takip ziyaretlerinin sıklığı, hastanın klinik durumuna ve tedaviye yanıtına göre değişebilir.

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda şiddetli hipotiroidizm veya miksödem koması için ilk müdahaleden sonra gerekli takip yöntemleri, hastalığın ciddiyetine ve hastanın bireysel koşullarına bağlı olacaktır. Takip, tedavi, muayene ve izleme sıklığı, hastanın tedaviye yanıtına göre bireyselleştirilmeli ve hastalığın uygun şekilde yönetilmesini sağlamak için düzenli olarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Effraimidis G, Watt T, Feldt-Rasmussen. Levothyroxine Therapy in Elderly Patients With Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 2021; 12:641560.
2. Borzi AM, Biondi A, Basile F, Vacante M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people A new old challenge. *Wien Klin Wochenschr* 2020, 132:161-167
3. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, Mukhopadhyay S, Chowdhury S Myxedema Coma: A New Look into an Old Crisis . *Journal of Thyroid Research*; 2011, Article ID 493462, 1-7
4. Myxedema coma, 2023, UpToDate,
5. Wiersinga WM. Myxedema and Coma (Severe Hypothyroidism). Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-
6. Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid Emergencies. *Pol Arch Intern Med*. 2019 August 29; 129(7-8): 526–534
7. Jonklaas, Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism; *Thyroid* 2014; Vol 24:1670-1751.



BÖLÜM 35

ÖTİROİD HASTA SENDROMU

Burak ANDAÇ¹
Sibel GÜLDİKEN²

OLGU

65 yaşında erkek hasta son bir haftadır pnömoni tanısı ile serviste takip edilmektedirken hastalığın ilerlemesi ve solunum yetersizliğinin artması üzerine yoğun bakım ünitesine devir edildi. Yoğun bakıma alınarak entübe edilen ve sedasyon uygulanan hastaya hipotansiyonu olması nedeniyle dopamin infüzyonu başlandı. Günde 2-3 kez 38 °C'yi geçen ateş yüksekliği olan hastanın vazopressor destek altında kan basıncı ortalama 95/65 mmHg ve kalp hızı 80 atım/dk olarak takip edildi. Yakınlarından hastanın daha önce diyabet ve hipertansiyon tanısı olduğu, metformin, empagliflozin ve perindopril tedavileri aldığı öğrenildi. Ayrıca hastada bir yıl önce subklinik hipotiroidi saptandığı ve hekim tarafından ilaçsız takip önerildiği bilgisi alındı. Aşağıdaki laboratuvar tetkiklerine göre endokrinoloji bölümünden konsültasyon istendi.

Açlık kan glukozu:178 mg/dL ,Kreatinin :1.4 mg/dL (0.7 – 1.2) , ALT:120 U/L (0 – 41), AST:190 U/L (0 – 40), Na 135 mmol/L (136 – 145),K:5.0 mmol/L (3.5 – 5.1) Hb:11 g/dL (13.7 – 17.5), lökosit:16.2 x 10³ u/L (4.23 – 9.07) CRP:210 mg/L (0 – 5), sT3: 1.2 ng/L (2.0-4.4), sT4:1.02 ng/dL (0.93-1.7), TSH:0.15 mIU/L (0.27-4.20)

Hipofize ait bir hastalık öyküsü ve serebrovasküler kanama veya ciddi bir kafa travması bulunmayan hastanın bazal serum kortizol düzeyi 25 ug/dL ve reverse T3 (rT3) düzeyi 105 ng/dL (30-80 ng/dL) olarak saptandı. Santral hipotiroidi tanısı dışlanan hastada mevcut klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre "ötiroid hasta

¹ Uzm. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD., drburakandac87@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8680-0313

² Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Emekli Öğretim Üyesi, sibel71@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3400-1795

sendromu (ÖHS)" tanısı düşünöldü. Morbidite ve mortalite üzerine katkısına dair yeterli kanıt olmadığı için tiroid hormon replasman tedavisi uygulanmadı. Yoğun bakım ünitesi tedavisi sonlanan hastanın taburcu olduktan bir ay sonra yapılan poliklinik kontrolünde tiroid hormon düzeyleri normal olarak tespit edildi.

Tanı Kriterleri

- » Kritik akut /kronik hastalığı olan vakalarda
- » Tiroid hormon değışiklikleri: sT3 düşöklüğü ve/veya sT4 düşöklüğü ve/veya düşük-normal TSH
- » rT3 yüksekliğı

Tanım

Ötiroid hasta sendromu (düşök T3 sendromu, tiroid dışı hastalık sendromu); kritik akut veya kronik hastalığı olanlarda, gerçek tiroid hastalığı olmaksızın serum tiroid hormon ölçümlerinde meydana gelen değışiklerle karakterize durumdur. En sık görölen laboratuvar anormallikleri serum T3 düşöklüğüne eşlik eden, düşük veya düşük-normal total T4, düşük veya normal TSH ve yüksek rT3 düzeyleridir (1).

Genel Bilgiler

Mevcut kanıtlar, ÖHS'de görölen tiroid hormonu parametrelerindeki değışikliklerin fizyolojik adaptasyon ve patolojik değışikliğın bir kombinasyonu olabileceğini düşöndürmektedir (2). Patogenezinde tip-1 deiyodinaz aktivitesinde azalmaya bağılı olarak periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün engellenmesi söz konusudur. Ayrıca TSH salgılanmasında, tiroid hormonunun plazma proteinlerine bağlanması, tiroid hormonunun periferik dokulara taşınmasında, nükleer tiroid hormonu reseptör aktivitesinde ve TRH salgılanmasında meydana gelen değışikliklerin rolleri olduğu öne sürölmektedir (2). Ötiroid hasta sendromunun gelişiminde rol oynayan durumlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Ötiroid hasta sendromunun patogenezi (3).

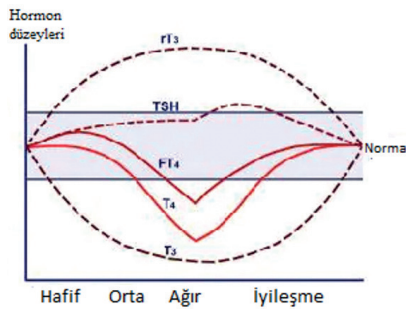
Hipotalamus	Malnutrisiyona bağlı leptin düzeyinin azalması sonucu TRH'da baskılanma Sepsis/inflamasyona bağlı D3 enziminde artış, T3 düzeyinde artışa bağlı TRH'da baskılanma
Hipofiz	Sitokinlere bağlı TSH'da baskılanma
Plazma	Akut faz reaktanlarına bağlı olarak bağlayıcı globulinde azalma, total T4 ve T3 düzeyinde azalma Tiroid hormonlarının bağlanmasına karşı gelişen kompetisyon sonucu total T4 ve T3 düzeyinde azalma Santral hipotiroidiye bağlı olarak serbest T4 ve T3 düzeyinde azalma
Doku	T4/T3 uptake'inde azalma Artmış tiroid hormon taşıyıcı sentezi
Hücre içi deiyodinyasyon	Karaciğer ve böbrekte azalmış D1 düzeyi Karaciğer ve kasta artmış D3 düzeyi
Nükleer tiroid hormonu reseptörleri ve ko-aktivatörleri	Akut hastalıkta azalmış, kronik hastalıkta artmış düzeyler

Hastalığın başlangıcında T3 düzeyinin azalmasıyla, aşırı doku katabolizmasının önlenildiği ileri sürülmektedir (4).

3 tip ötiroid hasta sendromu tanımlanmıştır:

1. Tip 1: Düşük T3 sendromu: Orta şiddetli hastalıklara eşlik eder.
2. Tip 2: Düşük T4 sendromu: T4 ve T3 birlikte düşüktür. Ağır hastalıklarda görülür. Kötü prognoza işaret eder.
3. Tip 3: Düşük TSH sendromu

ÖHS'de, tiroid hormonlarının düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Şekil-1).



Şekil 1. ÖHS'da tiroid hormon düzeyleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki (5).

Başvuru Şikayetleri, Klinik Bulgular /Fizik Muayene Bulguları

ÖHS, tiroid dışı hastalığa bağlı laboratuvar bozuklukları ile karakterize olduğu için hastaların hipertiroidi veya hipotiroidiye ait spesifik şikayetler ile başvurması beklenmez. Miyokard infarktüsü, akut solunum yetmezliği, travmalar, ateşli hastalıklar, son dönem kanser hastalıkları ve sepsis gibi ciddi kritik hastalıklara bağlı olarak geliştiği için, altta yatan hastalığa bağlı göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, ateş yüksekliği veya genel durum bozukluğu gibi herhangi bir şikayet başvuru esnasında saptanabilir. Aynı şekilde altta yatan hastalığa ait klinik ve fizik muayene bulguları tespit edilebilir. Taşikardi, plevral veya perikardiyal efüzyon, bradikardi, hipotermi, respiratuvar asidoz gibi sorunlar altta yatan hastalığa bağlı olabileceği gibi; ÖHS'nin laboratuvar olarak ayırıcı tanıları arasında olan tirotoksikoz veya santral hipotiroidiye de bağlı olabileceği unutulmamalı, klinik ve laboratuvar değerlendirme dikkatli yapılmalıdır.

Laboratuvar Bulgular

Akut stres durumlarında tip-1 deiyodinaz aktivitesinin azalmasına bağlı saatler içinde T4'ün T3'e dönüşümü bozulur. Hastaların büyük çoğunluğunda T3 düşük saptanır. Akut hastalık durumunda meydana gelen endojen kortizol yüksekliği veya tedavi amaçlı verilen yüksek doz glukokortikoidler, iyotlu kontrast ajanlar ve inflamasyonla ilişkili sitokinler de T4'ün T3'e dönüşümünün azalmasına sebep olur. Ayrıca, pulsatil TSH salınımında azalma ve rT3 düzeyinde ise artma meydana gelir (6). Özellikle iskemi veya hipoksi durumunda tip-3 deiyodinaz aktivitesinin artışı sonucu rT3'de belirgin yükselme görülür (7).

Başlangıçta T4'ün T3'e dönüşümünün engellenmesi ile total T4 düzeyinde yükselme görülebilir. Hastalığın ilerlemesi durumunda, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) aksı baskılanır ve sonuç olarak total T4 de azalır. T4'ün düşmeye devam etmesinin diğer nedeni tip-3 deiyonidaz aktivitesinin artışı ile rT3'e dönüşümünün artmasıdır. Ek olarak, akut ciddi hastalık durumunda albümin, tiroksin bağlayıcı globülin ve transtretin azalmasına bağlı olarak total T4 düzeyi azalır (6). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %50'ye yakınında total T4 seviyeleri düşük saptanmaktayken, yoğun bakım dışı servislerde yatanlarda ise bu oran %15-20 civarındadır (8). Serbest T4 (sT4) ise, hastalık ilerleyici olmadığı sürece normal aralıkta kalabilir. Serbest T4 düzeylerini değerlendirmeye yönelik tüm yöntemler, ciddi kritik hastalıkta tam olarak güvenilir değildir. Ölçüm yöntemine bağlı olarak, yüksek, düşük veya normal düzeyler görülebilir. Bu yüzden, bazı uzmanlar, total T4'ün sT4'e göre daha bilgilendirici olduğunu savunmaktadır (9).

ÖHS'de TSH düzeyleri ise, normal veya düşük olabilir. Özellikle tedavi amaçlı dopamin, dobutamin veya glukokortikoid alanlarda düşük TSH düzeyi görülme olasılığı daha yüksektir. Ancak tirotoksikoz veya santral hipotiroidi eşlik etmediği

müddetçe TSH düzeyinin 0.01 mU/L'in altına düşmesi beklenmez (8). Hastalığın ilerlemesi ile HHT aksının baskılanması TSH düşüklüğünün önemli bir sebebidir (6). Hastalığın düzelme döneminde tiroid hormon konsantrasyonlarındaki değişiklikler de düzelir. Düzelme dönemi TSH düzeyinde ılımlı ve geçici artışlarla karakterizedir; bazen 20 mU/L'e kadar artış görülebilir (8).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Ciddi bir akut hastalığı olan hastalarda; anamnez, fizik muayene ve klinik bulgular ile tirotoksikoz veya hipotiroidiye ait ciddi bir şüphe olmadığı müddetçe tiroid fonksiyon testleri istenmemelidir (10). Sitokinler, endojen kortizol salınımı, serbest yağ asitleri artışı ve ilaçlar gibi faktörler HHT aksını ve tiroid hormon düzeylerini etkilemektedir ve bu durum tiroid hastalıkları ile tiroid dışı hastalıkların ayırıcı tanısında zorluk yaratmaktadır (6).

Santral hipotiroidi ilk sırada ayırımı yapılması gereken durumdur. Tirotoksikoz ve primer hipotiroididen de ayırımının yapılması gereklidir. Anamnezde tiroid hastalığı, hipofizer hastalık, hipofizer cerrahi ve ciddi kafa travması öyküleri mutlaka sorgulanmalıdır. Bradikardi, plevral veya perikardiyal efüzyon, hipotermi, respiratuvar asidoz ve yaygın ödem gibi bulgular hipotiroidiyi düşündürülebilir. Kilo kaybı, tremor, taşikardi ve atrial fibrilasyon gibi semptom ve bulguların varlığında ayırıcı tanıda tirotoksikoz göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiroid hastalığına ait bulguları olan hastalarda, başlangıç tetkiklerinde TSH ve sT4 ölçülmelidir. Ancak karar vermeyi kolaylaştırmak açısından total T3 ve total T4 düzeylerinin ölçülmesini önerenler de vardır (8). Tiroid otoantikörleri de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. ÖHS ve santral hipotiroidinin laboratuvar bulguları büyük oranda benzerdir. Burada ayırıcı tanı için hipotalamus ve hipofize ait hastalık öyküsü önem kazanmaktadır. Serum kortizol düzeyleri ve diğer ön hipofiz hormonları, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. ÖHS'de kortizol düzeyi yüksek iken, düşük veya uyumsuz olarak normal olması santral hipotiroidiyi düşündürülebilir. Ayrıca, rT3 düzeyi santral hipotiroidide düşük iken ÖHS'de yüksek tespit edilir. Ancak hafif hipotiroidide rT3 normal, hatta hafif yüksek bile saptanabilir (8). Bazı hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular ile santral hipotiroididen net olarak ayırım yapmak mümkün olmayabilir. Gerekirse hipotalamus ve hipofizer bölgeye yönelik görüntülemeler düşünülebilir.

Tirotoksikozdan ayırım ise nispeten daha kolaydır. TSH düzeyi düşük olan hastalarda T4 ve T3 düzeyleri yüksek veya normal düzeyin üst sınırına yakın ise tirotoksikoz düşünülmelidir. TSH düzeyi 0.05-0.3 mU/L ve T4 düzeyi de alt sınıra yakın ise, ÖHS tanısı daha muhtemeldir. Aksine TSH < 0.01 mU/L olan hastalarda tirotoksikoz olması daha muhtemeldir (8). Tablo 2'de tiroid fonksiyon testlerine göre ayırıcı tanı özetlenmiştir.

Tablo 2. Tiroid fonksiyon testlerine göre ayırıcı tanı

	Ötiroid Hasta Sendromu	Santral Hipotiroidi	Primer Hipotiroidi	Tirotoksikoz
TSH	Normal/Düşük	Normal/Düşük/ Hafif Yüksek	Yüksek	Düşük
Total T4	Normal/Düşük	Düşük	Düşük	Normal/Yüksek
sT4	Normal/Düşük	Düşük	Düşük	Normal/Yüksek
sT3	Düşük	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Normal/Yüksek
rT3	Normal/Yüksek	Normal/Düşük	Normal/Düşük	Normal/Düşük/ Yüksek

Ayırıcı tanı yapılırken özellikle yoğun bakımda yatan kritik hastalarda sık kullanılan ve tiroid hormon düzeylerinde değişikliklere yol açan ilaçların etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 3).

Tablo 3. Yoğun bakımda kullanılan ilaçların tiroid hormonlarına etkisi (11).

Glukokortikoidler	TSH düzeyinde baskılanma, periferik çevrimde azalma
İyot içeren kontrast ajanlar	Tiroid bezinde hormon sentez ve salgılanmasında azalma
Propranolol	Periferik çevrimde azalma
Amiodaron	Periferik çevrimde azalma
Barbitüratlar	Artmış T4 klirensi
Dopamin	TSH baskılanması
Opiyatlar	TSH baskılanması
Benzodiazepinler	Periferik çevrimde azalma
Sülfonamidler	Hormon sentezinde azalma
Somatostatin	TSH baskılanması
Furosemid	Bağlayıcı proteinlerle etkileşim

Tedavi

Ötiroid hasta sendromunda bulunan tiroid hormonu anormalliklerinin fizyolojik bir adaptasyon sonucu mu geliştiği, yoksa patolojik bir değişiklik mi olduğu tartışılan bir konudur (2). Birçok çalışma, düşük serum T3 veya yüksek serum rT3 düzeyleri ile kötü prognoz arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (2, 12). Buna rağmen, ÖHS olan hastaların tedavisine ilişkin çalışmaların çoğu, tiroid hormon düzeylerinin düzeltilmesine rağmen morbidite ve mortalite üzerinde önemli bir olumlu etki bulmamıştır (2, 6, 8). Mevcut çalışmalar sonucunda, ÖHS'a bağlı T3

veya T4 düşüklüğü olan hastalarda tiroid hormon replasmanının yararlı olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (1, 4). ÖHS'da esas tedavi altta yatan kritik hastalığın tedavisidir.

İzlem

Tiroid hormon düzeylerinin tam olarak normal aralığa dönmesi ise birkaç hafta veya aylar gerektirebilir (2). Hastalığın toparlamasından sonra tiroid fonksiyon testleri tekrarlanması sonucu normal değerlere dönüşün gözlenmesi, tiroid hastalığının dışlanması hususunda faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2157583.
2. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. *Compr Physiol*. 2016;6(2):1071-1080. Published 2016 Mar 15.
3. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13.
4. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat?. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1562-1563.
5. Aytug S. Euthyroid Sick Syndrome. Medscape. Updated: Apr 27, 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/118651-overview#a1>. Erişim Tarihi: 18.12.2022
6. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams Textbook of Endocrinology. 14th edition, Philadelphia, Elsevier, 2020.
7. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-3211.
8. Ross DS. Thyroid function in nonthyroidal illness. Uptodate 2022. https://www.uptodate.com/contents/thyroid-function-in-nonthyroidal-illness?search=nonthyroidal%20illness&source=search_result&selectedTitle=1~28&usage_type=default&display_rank=1. Erişim tarihi:13.12.2022
9. Stockigt J. Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory--clinical approach. *Clin Biochem Rev*. 2003;24(4):109-122.
10. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem*. 1996;42(1):188-192.
11. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(5):745-757.
12. Wang F, Pan W, Wang H, Wang S, Pan S, Ge J. Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Crit Care*. 2012;16(1):R11. Published 2012 Jan 19.



AKADEMİSYEN KİTABEVİ

Halk Sokak No: 5/A Sıhhiye-Yenişehir/ANKARA

Tel: 0312 431 16 33 - 0312 432 21 84



akademisyenyayinevi



akademisyenktp