

## ENDOKRİNOLOJİDE GELİŞMELER

### New developments in endocrinology

Fahrettin Keleştimur

**Özet:** Bu makalede son on yıl içerisinde endokrinolojide meydana gelen bazı gelişmeler özetlenmeye çalışılmıştır. Seçilen konular günümüzde de ilgi çekmeye devam etmektedir. Bu yazının özellikle endokrinoloji ile bizzat ilgilenmeyenlere faydalı olacağını sanıyorum.

**Anahtar kelimeler:** Endokrinoloji, Yeni gelişmeler.

**Summary:** In this article, I have tried to summarize some developments in endocrinology which occurred in the past ten years. The subjects mentioned here are continuing to be of interest through 1992s. I think that this article will be useful especially for those other than endocrinologist.

**Key words:** Endocrinology, New developments.

Milyonlarca insanı etkileyen diabetes mellitus önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Ayrıca, mortalite ve morbidite üzerine olan önemli etkileri sebebiyle diabet çok sayıda araştırmamanın konusudur. Bu konuda son on yıl içindeki en önemli gelişmelerden birisi hastaların kendi kan şekerlerini tayin etmelerine imkân sağlayan, glukometre olarak adlandırılan küçük, taşınması kolay ve son derece pratik olan cihazların yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmış olmasıdır. Böylece insülin kullanan hastalarda kan şekeri daha titiz bir şekilde kontrol altında tutulabilmektedir. Bu âletler ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu konuda başarılı olabilmek için hastaların son derece iyi bir şekilde eğitilmeleri gerekmektedir. İnsan insülininin yaygın bir şekilde tedavi alanına girmesi ve insülin infüzyon pompalarının kullanılmaya başlanması 1980'lerin başlarında büyük bir coşkunlukla karşılanmıştır.

Ancak geleneksel insülinde insan insülinine geçen hastalarda, sebebi henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte hipoglisemiye bağlı olması büyük ihtimal dahilinde olan ani ölümlerin görülmesi bu insülinlerin tedavideki yerinin yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır. Bu hastalarda insan insülinine geçildikten sonra hipoglisemi eşiğinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla hastalar bu konuda uyarılmalıdırlar. İnsan insülini kullanan hastalarda geleneksel insülinde rastlanan yan etkilere rastlanılmamakta veya çok az rastlanmaktadır. Özellikle insülin yapılan yerlerde meydana gelen lokalize değişiklikler insan insülininde meydana gelmemektedir. İnsan insülini daha az antijeniktir. İnsülin pompaları da sebep oldukları komplikasyonlar açısından sınırlı bir kullanım alanı bulmuşlardır. Enfeksiyon önemli bir problemdir. Ayrıca teknik bir takım bozukluklar hipoglisemi veya ketoasidozise yol açabilmektedirler. İnsülin pompaları için günümüzde iki kesin endikasyon vardır: böbrek nakli yapılan diabetli hastalar ve diabetli kadınlarda planlanmış ge-

*Endokrinolojide Gelişmeler: KELEŞTİMUR Fahrettin*

belikler. Diabet ile ilgili diğer önemli bir gelişme nefropati konusundadır. Diabetik nefropatinin önlenmesi için etkili bir metod mevcut değildir. Batı ülkelerinde hemodiyaliz programındaki hastaların % 25'ini diabetli hastalar oluşturmaktadırlar. Son yıllarda, geleneksel metodlarla tesbiti mümkün olmayan çok düşük miktardaki idrar albuminin radioimmunoassay metoduyla tayin edilebilmesi yeni bir kavramı gündeme getirmiştir: gizli diabetik nefropati. Yapılan çalışmalarda diabetin çok titiz bir şekilde ayarlanması, varsa hipertansiyonun etkili bir şekilde tedavisinin, hatta kan basıncı normal hastalarda dahi anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanılmasının "mikroalbuminüri" ile karakterize gizli diabetik nefropatiyi önlediği gösterilmiştir. Bizim çalışmalarımız da bu doğrultudadır (10, 4, 11).

Tiroid hormon reseptörlerini kodlayan genlerin yapısının anlaşılması ve dolayısıyla tiroid hormon rezistansının patogenezinin kısmen de olsa ortaya çıkarılması tiroidolojideki gelişmelerin en önemlilerinden birisidir. "Jeneralize tiroid hormon rezistansı" bu sendromun en yaygın şeklidir. Bu sendrom bir TSH sekrete eden tümör olmaksızın, hipofizden uygunsuz TSH sekresyonu ile karakterizedir. Parsiyel tiroid hormon rezistansı çok daha nadir olarak bildirilmiştir. Burada rezistans sadece hipofizer düzeydedir, halbuki jeneralize rezistans sendromunda yaygın bir tiroid hormon cevapsızlığı söz konusudur. Her ikisinin ayırıcı tanısında en önemli kriter parsiyel hormon rezistansında klinik tablonun hipertiroidi şeklinde ortaya çıkmasıdır. Bu konuda daha söylenecek çok şey vardır (1). Tiroid hastalıkları konusunda diğer önemli bir gelişme tiroksin tedavisinin yol açtığı osteoporoz ile ilgilidir. Günümüzde TSH'nın son derece hassas metodlarla tayin edilebilmesi, tiroksin verilen hastaların bir kısmında TSH'nın anormal derecede baskılanmış olduğunu göstermiştir. Araştırmalar uzun süreli tiroksin tedavisinin kemik dansitesinde azalmalara yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Tiroksin tedavisinin yol açtığı subklinik veya biyokimyasal hipertiro-

dizmin kemik üzerine yan etkilerinin olduğu ve tiroksin dozunun en küçük dozda tutulması gerektiği kabul edilmektedir (3, 9).

Son yıllarda akromegalinin tedavisinde dik-kati çekici gelişmeler olmuştur. Bilindiği gibi Growth hormon salınması "Growth hormone-releasing hormone" ve Somatostatin (Growth hormone-release inhibiting hormone)'in kontrolü altındadır. Doğal somatostatin'in yarılanma ömrü çok kısadır. Halbuki son zamanlarda geliştirilen bir somatostatin analogu olan Sandostatin (SMS 201-995)'in yarılanma ömrü doğal Somatostatin'inkine göre çok uzundur ve GH'a afinitesi daha fazladır. Her 6-8 saatte bir s.c. Sandostatin enjeksiyonu GH seviyesini önemli derecede düşürmekte, ayrıca akromegalik hastaların % 70'inden daha fazlasında klinik düzelme görülmektedir. Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde tümör kitlesinde küçülme görülmektedir. Her ne kadar bazı hastalar bromocriptine veya bromocriptine + Sandostatin tedavisine daha iyi cevap veriyorlar ise de akromegalinin tıbbi tedavisi konusunda Sandostatin genel olarak Bromocriptin'den daha etkili gibi görülmektedir. Ancak bu ilacın kullanımı pratik değildir, çünkü günde iki veya üç defa s.c. yolla verilmesi gerekmektedir. Sandostatin için önumüzdeki yıllardaki hedef ilacın bir pompa aracılığı ile devamlı s.c. infüzyon şeklinde kullanılması olup bunun daha iyi sonuçlar vereceği düşünülmektedir. Sandostatin akromegalinin tedavisinde bugün için ilk seçilecek tedavi değildir. Bu ilacın transsfenoidal cerrahi ile başarı sağlanamıyan, cerrahi tedavi yapılamayan ve postoperatif radyoterapinin etkisinin geciktiği veya yetersiz kaldığı durumlara sınırlı olduğu kabul edilmektedir. Sandostatin ayrıca TSH salgılayan hipofiz tümörlerinin ve birçok gastrointestinal sistem kökenli endokrin tümörlerin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır (5, 6). Biz de bir insülinoma vakasında Sandostatin kullanma imkanı bulduk ve ilacın hipoglisemi nöbetlerini belirgin derecede azalttığını tesbit ettik. Bu hastada Sandostatin insülin ve C-peptid seviyelerini kontrol değerlere göre belirgin bir şekilde

düşürdü (yayınlanmamış veriler).

Üreme endokrinolojisi sahasında önemli bir gelişme İnhibin'in bulunması ve yapısının ortaya konulmuş olmasıdır. Her ne kadar bu hormonun varlığı uzun zamandan beri düşünülmekte ise de ancak son zamanlarda izole edilebilmiştir. İnhibin overlerde granüloza hücrelerinde, testislerde ise sertoli hücrelerinde sentezlenmektedir. İnhibin'in sentezi FSH tarafından kontrol edilmektedir. LH'nın stimülatör etkisi şüphelidir. İnhibin FSH sekresyonunu direkt olarak inhibe eder, LH sekresyonu üzerine etkisi çok azdır. Yapılan çalışmalar inhibin'in FSH sentezini inhibe edici etkisinin daha ziyade hipofizer düzeyde olduğunu telkin etmektedir, ancak GnRH'nun sentezini hipotalamik seviyede azalttığına dair bulgular da vardır. Son çalışmalar serum inhibin seviyesinin tümör belirleyicisi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Overlerin granüloza hücre tümörlerinde serum inhibin seviyesinin yükseldiği ve cerrahiden sonra nükslerin takibinde kullanılabileceği anlaşılmıştır. Bu vakalarda klinik nüks'ten birkaç ay önce inhibin seviyeleri artmış olarak bulunmuştur. Mol hidatiformda da bol miktarda sentezlenir (2).

Endokrinoloji'deki en yeni konulardan birisi de erişkinlerde GH tedavisidir. GH'nun fizyolojik rolü çocuklarda iyi bilinmektedir ancak erişkinlerdeki önemi henüz tam olarak anlaşılabilmemiş değildir. Erişkinlerde GH eksikliği ile ilgili olarak klinik bir sendrom tanımlanmamıştır. Son yıllardaki çalışmalar erişkinlerde GH eksikliğinin bazı psikososyal bozukluklar, kas kuvvetinde ve kitlesinde azalma, egzersiz kapasitesinde düşme yağ dokusunda artma gibi anormalliklere yol açtığını göstermiştir. epidemiyolojik çalışmalar GH eksikliği olan hipofiz yetmezlikli hastalarda hayat süresinin özellikle kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle normal insanlara nazaran daha kısa olduğunu göstermiştir. GH eksikliği, ayrıca, böbrek fonksiyonlarında da bir azalmayla birlikte. GH tedavisi ile yukarıda belirtilen anormalliklerde anlamlı düzeltilmeler olduğu gösterilmiştir. Ancak erişkinler-

de uzun süreli GH tedavisinin glukoz metabolizması ve sıvı dengesi üzerine olabilecek muhtemel olumsuz etkileri bilinmemektedir, ayrıca GH tedavisi oldukça pahalıdır. Dolayısıyla erişkinlerde ve özellikle yaşlılarda GH'nun yaygın bir şekilde kullanılması için henüz yeterli delil yoktur (7, 12). Önümüzdeki günler bu konudaki ilginç araştırmalara sahne olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Baxter MA, Sheppard MC. *Endocrinology: Postgrad Med J* 67: 23-32, 1991.
2. Bremner WJ: *Inhibin: from hypothesis to clinical application. N Eng J Med* 321: 826-827, 1989.
3. Cooper DS. *Thyroid hormone and the skeleton: a bone of contention. JAMA* 259: 3175, 1988.
4. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T: *Effect of two years strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. Lancet* ii: 1300-1304, 1986.
5. Gorden P, Comi RJ, Maton PN, Go VLW: *Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. Ann Intern Med* 110: 35-50, 1989.
6. James RA, Chatterjee S, White MC, et al.: *Continuous infusion of octreotide in acromegaly. Lancet* 2: 1083-1087, 1989.
7. Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L, et al.: *Beneficial effect of growth hormone treatment in GH-deficient adults. Lancet* i: 1221-1224, 1989.
8. Keleştimur F, Paşaoğlu H, Utaş C, Akbeyaz Ö: *Tip-2 diabetes mellituslu hastalarda HbA<sub>1c</sub>'nin mikroalbuminüri ile ilişkisi. Türkiye*

*Endokrinolojide Gelişmeler: KELEŞTİMUR Fahrettin*

*Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi 8: 93-96, 1990.*

9. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, et al.: Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 3: 143-153, 1982.

10. Skyler JS. Self-monitoring of blood glucose: *Med Clin North Am* 66: 1227-1250, 1982.

11. Utaş C, Özbakır Ö, Keleştimur F, Akarca US: hipertansif hastalarda Enalapril'in mikroalbuminüri üzerine etkisi. *Türk Diabet Yıllığı* 8: 298-305, 1990.

12. Vance ML: Growth hormone for the elderly. *N Eng J Med* 323: 52-53, 1990.