

Bölüm 13

ENDOKRİN HASTALIKLARI

Robert Djokomoeljanto ve Julian R. E. Davis

Giriş Şeker Hastalığı Tiroid Hastalığı ve İyot Böbrek Üstü Hastalıkları ve Steroid Tedavisi
Üreme Tıbbı, Seks Steroid Tedavisi ve Doğum Kontrolü Hipofiz Hastalıkları
Kemik ve Mineral Metabolizması

I. GİRİŞ

Endokrin hastalıkları ve bunların tedavisi, özellikle diyabetler, tiroid hastalıkları, steroid tedavisi ve doğum kontrolü bağlamında, sağlık üzerinde dünya çapında belirleyici bir etkiye sahiptir. Endokrin tedavilerinin bir çoğu basit ve görece düşük maliyetlidir, ancak, güvenli ve maliyet etkin tedavilerin etkinliklerinin ve kullanımlarının iyi anlaşılması gereklidir. Bu bölümde, dünya genelinde yaygınlaştıkça kullanılan, iyi yapılandırılmış ve geçerlilik kazanmış endokrin tedavileri üzerinde durulacak, henüz bulunmuş ilaçların ise kısa birer tanıtımı yapılacaktır. Bunun ardından, tüm temel endokrin sistemleri tanıtarak, endokrin hastalığının güncel klinik farmakolojisine ilişkin temel konular üzerinde durulacaktır.

Cochrane veritabanında, endokrin tedavisi konulu, Cochrane Fertilite Düzenleme Grubu (Cochrane Fertility Regulation Group) ve Cochrane Menstrüel Bozukluklar ve Subfertilite Grubu (Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group) tarafından yapılmış, 40 sistematik inceleme bulunmaktadır. Ancak bu yazıda tüm bu incelemelere yer verilmesi olanaklı değildir. Buna rağmen, sunulan endikasyonlar ve önerilen tedaviler, mümkün olduğunca, Cochrane İşbirliği Grubu İncelemeleri (Cochrane Collaboration Reviews) tarafından çalışılmış kanıt dayalı verilere dayandırılmıştır.

II. ŞEKER HASTALIĞI

II.a. Giriş

Şeker hastalığı, insülin etkinliğinin ve/ya insülin sekresyonunun, tam ya da kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki rahatsızlıklar ve hiperglisemi ile tanımlanır. Her ne kadar şeker hastalığı (diyabet) bir endokrin eksikliği ya da endokrin direnç durumu ise de, temel dışavurumu geniş kapsamlı doku etkileri olan metabolik hastalıklardır.

Diyabetin karakteristik semptomları arasında, aşırı susama, poliüri (sık idrara çıkma), kaşıntı, aşırı susamadan başka bir nedenle açıklanamayan kilo kaybı ve ilgili komplikasyonlardan bir ya da daha fazlasından oluşan semptomlar bulunmaktadır. Tip 2 diyabetler asemptomatik olduğundan, bazen, kan ya da idrar tahlilindeki anormal göstergeler vasıtasıyla tanımlanabilir. Tip 2 diyabetler, hastalığın başlamasından yedi yıl sonrasına kadar klinik olarak tanımlanabilir (Harris v.d. 1992).

Diyabet, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin popülasyonlarını etkileyen bir hastalıktır. Sıklıkla görülmesi ve vasküler, renal, retinal, ve nöropatik komplikasyonlarının erken malullük ve ölüme yol açması nedeniyle, birçok ülke için önemli bir sağlık sorunudur (Pickup & Williams 1997).

II.b. Tanı ve Sınıflandırma

Diyabetin tanılanmasında kullanılmak üzere Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenmiş kstaslar, endokrinolojistler arasında büyük kabul görmüştür. Diyabetin resmi tanımı, 75 g glikoz kullanılarak uygulanan, oral glikoz tolerans testi-ne (OGTT) dayandırılmıştır. Kullanım kolaylığı ve epidemiyolojik çalışmalar için, hastanın son sekiz saat içinde kalorili bir gıda tüketmediği durumda, açlık glikoz plazmasının ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) olması, diyabetin var olduğunu göstermektedir. Hastanın, her hangi bir zamanda alınmış kan şekere-rinin ≥ 11 mmol/l (200mg/dl) olmasına açlık glikoz plazmasının ≥ 7.0 mmol/l ya da yemekten iki saat sonra OGTT değerinin ≥ 11.0 mmol/l olması eşlik ediyorsa, ya da her hangi bir zamanda alınmış kan şekerinin ≥ 11.0 mmol/l olmasına semptomlar eşlik ediyorsa, kişinin diyabet olduğu kabul edilir. Bozulmuş glikoz toleransı (IGT), açlık glikoz plazmasının ≥ 6.5 mmol/l (110 mg/dl) ve ≤ 11 mmol/l (126mg/dl) olması, ya da OGTT süresince iki saatlik değerlerin ≥ 12.0 mmol/l (140 mg/dl) ve ≤ 11.0 mmol/l olmasıyla tanımlanır.

1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü, 1980 yılında yaptığı klinik tanımlayıcı kstaslara dayanan sınıflandırmanın, kötü beslenme kaynaklı diyabeti de ekleyerek, revizyonunu önermiştir. Temel olarak, şeker hastalığı şu sınıflara ayrılabilir: birincil (tip 1 diyabetler ya da insüline bağlı diyabetler, ve tip 2 diyabetler ya da insüline bağlı olmayan diyabetler); diğer patolojilerde ikincil (pankreas ve karaciğer hastalıkları, insüline antagonistik hormonların endojen fazlalığı, ilaç ya da kimyasal teşvikli diyabetler, insülinin ya da insülin alıcılarının anormallığı, ve diğer çeşitli durumlar); ya da genetik sendromlara ve gebeliğe bağlı diyabetler. Bozulmuş glikoz toleransının (IGT) özel klinik durumu, ayrıca ele alınmaktadır. Kanıtlar, şeker hastalığının, genelde hiperglisemik, etiyolojik ve klinik olarak heterojen bir dizi bozukluk olduğunu göstermektedir. Amerikan Diyabet Derneği

(American Diabetes Association), yakın zamanda, etiyolojiye dayanan yeni bir sınıflandırma öne sürmüştür (1991). Kötü beslenmenin yalnız başına bir diyabet nedeni olması ikna edici olmadığından, kötü beslenmeye bağlı diyabet (MRDM, Malnutrition Related Diabetes Mellitus) sınıflandırmaya dahil edilmemiştir. Bununla birlikte, IGT tabir edilen aşama sınıflandırmadan çıkarılmamıştır.

II.c. Tip 1 [İnsüline bağlı] Diyabet

Bu, mutlak insülin eksikliği, bağışıklık-kolaylaştırıcı (immune-mediated) pankreatik β -hücre tahribatı, ani şekilde ciddi semptomların başlaması, ketoasidoz eğilimi ve dışardan insülin takviyesine bağımlı olma durumu ile karakterize edilen bir diyabet tipidir. Bozukluklar her yaşta görülebilir, ancak bu tip diyabet erken yaşlarda ortaya çıkar. Tip 1 diyabetler genetik faktör kaynaklı olarak tanımlanmaz, ancak hastalığa eğilimli olma durumunun kalıtsal olabileceği düşünülmektedir. β -hücre tahribatı bir oto-bağışıklık sürecine bağlandığından, islet hücre oto-antikörlerinin (ICA), glutamik asit dekarboksilaz oto-antikörlerinin (GAD), tirozid fosfataz 1A-2, 1A-2 β , ya da insülin (IAA) oto-antikörlerinin varlığıyla karakterize edilir.

II.d. Tip 2 [İnsüline bağlı olmayan] Diyabet

En yaygın diyabet tipi olan tip 2 diyabetler (tüm vakaların ~ 95 'i), bir uçunda kısmi insülin eksikliği ile baskın bir insülin direnci, diğer uçunda baskın insülin salgılayıcı eksikliği ile daha az bir insülin direnci bulunan bir spektrumdan oluşur. Bu hastaların kurtulmaları için insülin tedavisine ihtiyaçları yoktur. Hastaların çoğu, nadiren ketoasidoz geliştiren obezlerdir (ketoasidoz gelişimi, çoğunlukla, enfeksiyon gibi aynı anda gelişen bir hastalığın baskısıyla ilgilidir). Bu çeşit diyabet, hipergliseminin aşamalı

olarak ortaya çıkması ve klasik semptomların fark edilmemesi nedeniyle, yıllarca tanılanamayabilir. Hastaların döngüsel plazma insülin seviyeleri normal ya da artmış olabilir. Bununla beraber, bu hastaların mikrovasküler ya da makrovasküler komplikasyonlar geliştirme riskleri fazladır. Patofizyolojik anormallikler şöyledir: bozulmuş insülin sekresyonu, aşırı hepatik glikoz üretimi, ve yağdoku, iskelet kasları ve karaciğerde insülin direnci.

II.e. Diyabetik Komplikasyonlar

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastaları komplikasyonlara yatkındır. Spesifik *kronik* diyabetik komplikasyonlar mikroanjyopatiye bağlı olabilir, ve nöropati, retinopati, ve nefropatiyi içerir. Güncel veriler, hastaların patofizyolojilerinde hipergliseminin belirleyici rolüne vurgu yapmaktadır. Diyabetik popülasyonlarda, çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin artmasına bağlı olarak gelişen prematüre ateroskleroz da görülmektedir. Bu anjiyopatik komplikasyonların önlenmesi için, sigaranın ve yağlı gıdaların tüketiminin durdurulması, kan basıncının kontrol altında tutulması ve kan şekerinin normale çekilmesi gereklidir.

Diyabetin *akut* komplikasyonları arasında diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik ketotik dışı hiperosmolar koma, laktik asidoz ve hipoglisemi bulunmaktadır.

II.f. Tedavi Rehberi

Diyabet tedavisinde amaç, hastanın iyileşmesini sağlamak, yani, hiperglisemi ve hipoglisemi semptomlarını ortadan kaldırmak ve önlemek; optimum metabolik kontrol aracılığıyla diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını önlemek; ve her hasta için kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaktır (Hirsch & Riddle 1997). Bu amaca ulaşmak için, vücut ağırlığının, yağ oranının, kan basıncının, ve glikoz se-

viyelerinin kontrol edilmesi gerekir. Sigara içiminin durdurulması hayati önem arz etmektedir. Farmakolojik ve farmakoloji dışı ölçütler mevcuttur.

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Deneyi (DCCT, The Diabetes Control and Complications Trial), Stockholm Diyabet Müdahalesi Çalışmaları (DIS the Stockholm Diabetes Intervention Study), Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS, the United Kingdom Prospective Diabetes Study), ve Japon çalışmaları kesin şekilde göstermiştir ki, diyabetin etkin şekilde tedavi edilmesiyle, hastalığın kronik komplikasyonları azaltılarak, hastalık ve ölümlülük oranı düşürülebilmektedir.

Her diyabetli hasta bir çeşit diyet değerlendirilmesine ve çoğunlukla tedaviye ihtiyaç duyar. Bu, günlük öğünlerde tüketilmesi önerilen karbonhidrat, protein ve yağın görece miktarlarının günlük besin ihtiyaçları, hastanın boyu ve kilosuna göre belirlenmesini sağladığı gibi, aterosjenik diyetlerden kaçınılmasını da sağlar. Yüksek karbonat (%50-60), az yağ (%30-35) ve yeterince protein (%10-15) içeren bir diyet önerilir. Lifli gıdalar tercih edilmelidir. Besleyici olmayan tatlandırıcıların kullanılması (şakarın, aspartam, asesulfam K, sukraloz) uygundur. Alkol, aşırı tüketildiğinde oral hipoglisemik ilaçların ve insülinin hipoglisemik etkinliğini sınırlayacağından, alkol tüketimi en aza indirilmelidir. Diyetin ihmal edilmesi halinde, oral tedavi ya da insülin yoluyla glisemik kontrolün sağlanması olanaklı olmayacaktır.

Egzersiz, halen tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde, özellikle insülin direncinin baskın olduğu erken dönemde, ihmal edilen bir boyuttur. Haftanın 4-5 gününde en az 30 dakikalık hafif egzersiz yapılması tavsiye edilir. Tip 1 diyabet hastalarında, ketoasidoz presipitasyonu ya da hipoglisemiyi önlemek için, tedavi rejiminin güvenli egzersizler içerecek şekilde ayarlanması yerinde olacaktır. Proliferatif retinopati, nefropati, ülser ve kardiyak ya da periferik vasküler hastalıklar gibi bilinen komplikasyonların bulunduğu durumlarda ek bakım gereklidir.

Diyabetin ilaçla tedavisi, insülin ve, oral sulfonamid türevleri ve biguanid metformin gibi, oral hipoglisemik ajanlarla yapılmaktadır. İnsülin, hemen hemen tüm tip 1 diyabetlerde endikedir. Tip 2 diyabet hastaları, yalnızca diyetle, oral ajanlarla, ya da koşullar gerektirdiğinde insülinle tedavi edilebilir. En etkin metabolik kontrolü sağlamak için, sulfonamid türevleri metmorfin ya da insülinle birlikte verilmelidir.

Diyabetik metabolik aciliyet durumlarında (ke-toasidoz, ketotik dışı hiperosmolar koma, sepsis, ya da diğer ciddi vakalar), oral ilaçlar ya da orta ve uzun etkili insülin alımı durdurulmalı; hızlı etkili insülin ya da düzenli insülin alımına başlanmalıdır.

II.F.1. Tip 1 Şeker Hastalığı

Tip 1 diyabet hastaları üzerinde yapılan DCCT sonuçları, iyileşen glisemiyle yoğun insülin tedavisinin, retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu geciktirdiğini ve gelişimini yavaşlattığını göstermiştir.

Cochrane veritabanında bulunan diyabetik komplikasyonlar üzerine yapılmış bir sistematik incelemenin sonucu şöyledir: Aldoz redüktaz inhibitör tedavisinin motor sinir iletim hızının azalmasını yavaşlattığı gösterilmişse de bu değişikliğin klinik anlamı belirsizdir. Bu tedavinin, bozulduğunda, diyabete ilişkin nöropatik sendromların (ateroskleroz ya da ülerle sonuçlanabilecek ağrı ve hissizleşmenin aşınlaşması) oluşmasına neden olan, daha küçük sensör lifleri üzerindeki etkisine dair herhangi bir kanıt yoktur (Airey v.d. 1999). Bu meta analize dahil edilme kriterlerini taşıyan on dokuz deney vardır.

II.F.1.1 İnsülinler. İnsülin; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarıyla, elektrolitler üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Anabolizan ve antikatabolizan etkinliği vardır. İnsülin eksikliğinde, glikojenez, glikoz taşıması, protein sentezi, trigliserid sentezi, yağ dokunun lipoprotein lipaz (LPL) etkinliği, ve hücre sel potasyum alımı azalır; diğer yandan, glikonejenez, glikojenoliz, protein ayrışımı, ketojenez, ve lipoliz artar. İnsülin tedavisinin amacı, insülin sekresyonunun mümkün olduğunca diyabetik olmayan pankreasın normal profiline yakınlaştırılması ve hastanın rahatsızlığını en aza indirmektir.

Şimdiye dek geliştirilen rejimler arasında en yenisi, sürekli bazal insülin sekresyonunun, gıda alımına bağlı plazma insülinin üstüne konmuş prandiyal siperlerle, taklit edilmesidir. Uzun etkili ilaçlarla sağlanan bazal insülin seviyeleri, hepatik glikoz üretimini azaltarak, bu üretimi bazal glikoz kullanımıyla dengede tutmaktadır. Yemek zamanlarında, kısa etkili insülinin prandiyal dozları, hepatik glikoz çıkmasını inhibe ederken, glikozun kullanılmasını ve depolanmasını teşvik etmektedir.

II.F.1.2. İnsülin İlaçları. İnsülinler üç özelliklerine göre nitelendirilirler: etkinlik süresi, saflık derecesi ve köken türü. Kısa etkili ya da hızla etkinleşen insülinler (örn. düzenli ya da çözünür insülin) ya da lente insülin (insülin çinko süspansiyonu); uzun etkili insülinler (örn. ultralente [genişletilmiş insülin çinko süspansiyonu] ya da protamin çinko insülin [PZI]). İnsülindeki proinsülin oranı < 10 p.p.m. olduğunda, insülin saf olarak nitelendirilir. İnsülin, başlangıçta sığır ya da domuz pankreasından çıkarılırken, son zamanlarda, rekombinan DNA teknolojisi ya da domuz insülininin insan amino asit sıklığına enzimatik dönüştürülmesiyle, doğal insan insülininin amino asit sıklığına uygun insülin ticari olarak üretilmektedir. Bu yeni tip insülin, hayvanlardan çıkarılan insülininden daha az immunofektördür.

Tip 1 diyabetlerde insülinin normal prandiyal artan sekresyonu, kısa etkili insülinin, yemekten en az 20-30 dakika önce deri altına preprandiyal enjeksiyonuyla sağlanabilir. Bazal insülin seviyesi, günde iki kez orta etkili (uykudan önce daha yüksek doz olmak kaydıyla), ya da bir veya iki uzun etkili (ultralente) insülin enjeksiyonuyla, ya da

orta etkinliktli iki insülin enjeksiyonuyla sağlanabilir. Enfeksiyon yoksa, ideal vücut ağırlığına ~%20 oranında yakın olan tip 1 diyabet hastaları için gerekli olan günlük bazal insülin dozu, 0.5-1.0 U/kg/gün'dür ve bu miktar tüm dozun %30-40'ı bazal insülin gereksinimini karşılamaktadır. Diğer insülin programları arasında, a) 'parçalı-karışık (split-mixed) insülin rejimi' (bir kısa ve orta etkinliktli insülinin karıştırıldığı günlük doz), b) sabah, kısa ve orta etkinliktli insülin karışımı; öğleden sonra, kısa etkinliktli insülin; yatma zamanında noktürnal hipoglisemiyi en aza indirmek için, orta etkinliktli insülin programları bulunmaktadır. Değişik oranlarda çeşitli ticari insülin karışımları da mevcuttur, örneğin, 70/30 oranında insülin karışımı, %70 oranında orta etkinliktli insülinle %30 oranında kısa etkinliktli insülinde oluşmaktadır.

İnsan insülinine benzer moleküller insan insülininden amino asit sıklığı yönüyle ayrılır, ancak insülin alıcılarına bağlanarak insan insülinine benzer şekilde etkinlik gösterirler. Bir örnekle açıklayacak olursak, B²⁸'deki prolin artışı ve B²⁹'daki lizin artışıının durumları, insan insülinine benzeyecek şekilde Liz B²⁸ ve Pro B²⁹'a dönüştürülmüştür (Insulin lispro, Eli Lilly Co). Lispro, enjekte edildiğinde kolayca emilen ve hızla etkinleşen insülin monomerlerinin bütününi oluşturacak şekilde kendinden bağlanıcı (self-associate) değildir.

Sığır ya da domuz insülini kullanılan hastaların %3'ünde alerji görülür, ancak bu oran insan insülini kullananlarda daha azdır.

II.f.2. Tip 2 Şeker Hastalığı

Yukarıda verilen tedavi yöntemleri, tip 2 diyabetlerde de kullanılabilir. Oral hipoglisemik ajanlar bu tedavide önemli bir role sahiptirler. Obez hastalarda diyet, egzersiz ya da ilaçlarla kilonun azaltılması, glikoz seviyesinin düşürülmesi bakımından çok önemlidir. Diyabetik metabolik acil durumlar gibi durumlar dışında, genellikle insülin verilmesi gerekli

değildir. DCCT'nin tip 1 diyabetlerde kan şekerinin düşürülmesinin komplikasyonları engellediği şeklindeki gözlemi, tip 2 diyabetler için de geçerlidir.

II.f.2.1. Oral hipoglisemik ajanlar. Şu anda, klinik pratiklerde kan şekerinin düşürülmesinde kullanılacak dört grup oral etkinliktli ilaç vardır. Bunlar, sülfonilüreaz, biguanidler, α -glukosidaz inhibitörler ve tiyazolidinediyon türevleridir.

II.f.2.2. Sülfonilüreazlar. Bu ilaçlar, pankreatik β -hücre insülin sekresyonunu teşvik eder, serum glikojen seviyesini azaltır, hedef dokulardaki insülin etkinliğini artırır ve β -hücre fonksiyonlarını düzeltir. Sülfonilüreazların farkı, bu ilaçların etkileri, hepatik metabolizmalarının genişliği, metabolizmalarının hipoglisemik etkinliği, renal salgıları, siperleri ve etkinlik süresi, yan etkileri ve maliyetlerinden gelmektedir.

Bazı ilaçlarda ek özellikler de vardır. Glimepirid, insülin hedef dokuları üzerindeki üstün ekstrapankreatik etkisiyle, insülin ve C-peptit seviyelerini benzer glikoz kontrolüyle düşürmektedir (Langry & Balfour 1998). Gliburid ve glipizid'den daha düşük ikincil kusur oranına sahip glükazid, vasküler riski azaltan antiplatelet bir etkiye sahiptir. Klorpropamid, antidiüretik hormon salgılatma etkisiyle hiponatremi ile ilişkilendirilebilir. Her ne kadar tolbutamid, gliburid, glipizid ve glükazid, yemekten 30 dakika önce alındığında daha iyi emilip daha etkili oluyorsa da bu, şikayeti ortadan kaldırılabılır. Günde bir kez alımı şikayetleri azaltacaktır.

Yan etkiler nadir olup, gastrointestinal toleranssızlık ve alerjik reaksiyonlardan oluşmaktadır. Hepatit, hemolitik anemi, agranülozitosis gibi ciddi yan etkiler nadiren bildirilmiştir. Tahmin edilebileceği gibi, en sık rastlanan yan etki hipoglisemidir. Bozulmuş renal fonksiyonlu ve yaşlı hastalarda ağır hipoglisemi riski fazladır.

Sülfonilüreazlarla ilgili bir diğer sorun ise, diğer ilaçlarla etkileşiminin (salisilatlar, fibratlar, serotoni-

nerjik ajanlar, monoamin oksidaz inhibitörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörler (ACE)) ve adrenerjik engelleyiciler) hipoglisemik etkinin azalmasına ya da artmasına neden olmasındır. Sülfonilürezaz kullanan hastaların kilo alacağı akılda tutulmalıdır. Bu oral terapinin 'ikincil kusurları' uzun vade uygulamalar sonucunda oluşabilir ve metmorfin, tiyazolidin-diyanoz ve ya da insülin kombinasyonlarıyla iyileştirilebilir. 'BIDS' tedavisi, uyku zamanında insülin ve gündüzleri (ya da öğleden sonra) sülfonilüre son zamanlarda popülerdir.

II.f.2.3. Biguanidler. Bu sınıfa dahil iki önemli ilaç metmorfin ve fenformindir. Fenformin, yüksek laktik asidoz riski nedeniyle, nadiren kullanılır. Etkinlik mekanizması, endojen hepatik glikoz üretiminin baskılanması, intestinal mukozaya doğru glikoz taşınımının azaltılması ve insülin hassasiyetinin yükseltilmesi şeklindedir (değişik dokulardaki GLUT 1 ve GLUT2 etkinliğini ve translokasyonunu arttırmak ve diğer olası mekanizmalar). Metmorfin kullanılan hastalar, bu ilaç tip 2 obez diyabetlerde endike olduğundan kilo kaybederler.

Bilinen yan etkileri, gastrointestinal semptomlar, metalik tat duygusu ve nadiren laktik asidozdur. Metmorfin, kardiyak yetersizliği olanlara, yaşlı hastalara, anoksik yönelimli solunum hastalarına, ve renal ya da hepatik bozuklukları olanlara, laktik asidozu önlemek amacıyla, tavsiye edilmez. Yemek zamanında, 500 mg'lık düşük dozla başlayıp kademeli olarak artırılarak kullanılabilir. Metmorfin, sülfonilüre ya da insülinle birlikte kullanılabilir. İnsüline yardımcı etkileri en az sülfonilüre kadar güçlüdür.

II.f.2.4. α -Glikosidaz inhibitörler. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar, postprandiyal hipergliseminin sadece baskın anormallikte olduğu aşamada, yani açlık hipergliseminin görülmesinden 7 yıl önce, gelişmektedir. Akarboz, vogliboz ve miglitol bu sınıfa dahildir. Mekanizmaların özdeş değilse de birbirine benzerdir.

Bu ilaçlar, kompetitif şekilde, emilemeyen diyet amidonlarını ve sükrözü emilebilen monosakaridlere (örn. glikoz) dönüştüren α -glikosidaz enzimlerine bağlanır. Net etkisi, karbonhidratın

Tablo 13.1 Tip 2 diyabetlerde etkin oral etkin ilaçlar

İlaç	Etki	Günlük doz (mg)	Doz/ gün	Etkinlik süresi	Salgı metabolizması
Sülfonilürezazlar					
Tolbutamid	Zayıf	500-300	2-3	6-10 sa	Hepatik
Asetoheksamid	Orta	250-1500	2	12-18 sa	Renal
Tolazamid	Güçlü	100-1000	1-2	16-24 sa	Hepatik
Klorpropamid	Güçlü	100-500	1	24-72 sa	Renal
Gliburid/glibenklamid	Güçlü	2.5-20	1-2	16-24 sa	Hepatik-renal
Glipizid	Güçlü	5-15	1-2	12-16 sa	Hepatik
Gliklazid	Orta	40-320	1-2	10-20 sa	Hepatik-renal
Glikuidon	Güçlü	45-180	1-2	18-24 sa	Hepatik
Glimeprid	Güçlü	1-8	1	24 sa	Hepatik-renal
Biguanidler	Zayıf	1000-2000	2-3	12-20 sa	Üründe değişiklik yok
Metmorfin	Zayıf	50-300	2-3	ince bağırsağa geçme süresi	Bağırsak emilimi minimal
α -glikosidaz inhibitör		200-600	1 ac	16-34 sa	Hepatik
Akarboz					
Tiyazolidinediyon türevleri					
Roziglitazon					

parçalanmasını yavaşlatmak, ve parçalanmamış karbonhidratların mayalandıkları, flatulans, şişme, ve kabızlığa yol açtıkları kalın bağırsağa geçmesini sağlamaktır. Postprandiyal glisemiği azaltmakta klinik olarak endikedir. Diyabet dışı postprandiyal hipoglisemide de kullanılabilir (örneğin, reaktif hipoglisemi, ve hızlı gaz boşaltımı).

Temel yan etkisi, abdominal rahatsızlıktır. Hasta geri dönüşlerinden çıkan sonuç, düşük dozla (25-50 mg) yemeklerden önce alınıp, günde üç kez 100 mg'lık doza çıkılmasının uygun olduğudur.

II.f.2.5. Tiiazolidinediyon türevleri. Bu ilaçlar, güçlü insülin etkinliğiyle sonuçlanan insülin direncini ve hiperinsülinemiyi azaltmak şeklinde etkinlik gösterdiklerinden, 'insülin hassaslaştırıcı' ilaçlar olarak kabul edilirler. Bu ilacın, GLUT1 ve GLUT4'ün sıkılıp boşaltılmasının tetiklenmesi, tümör öldürücü faktör- α (TNF- α) sekresyonunun azaltılması ve antioksidan özelliklerin güçlendirilmesi gibi etkinlikleri vardır. İlaçlar nerdeyse tamamen karaciğerde metabolize edilir. Şu ana dek sözü geçen türevlerden, (troglitazon, siglitazon, piyoglitazon, englitazon, rozigitazon), rozigitazon onay almıştır. Günde bir kez, kahvaltıyla birlikte 200-600 mg'lık dozda alınması uygundur. Kolestiramin ya da terfenadinle birlikte uygulanması halinde emilimi azalır ve etinilestradiyol içeren oral kontraseptifler ve noretisteronla birlikte uygulanması halinde plazma yoğunluğu %30 oranında azalarak kontraseptif etkinin yok olmasına neden olabilir (bkz. Tablo 13.1).

III. TİROİD HASTALIĞI VE İYOT

III. a. Tiroid Fizyolojisi

Tiroid hastalığı, endokrinolojik pratiklerde, şeker hastalığından sonra, ikinci sırada yer alır, hasta, iyot eksikliğinin yaygın olduğu gelişmekte olan

ülkelerde ilk sıradadır. Tiroid, iki tür hormon salgılar. Tiroid hormonotri-iyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4), foliküler hücreleri kaplayan tiroid folikülleri tarafından üretilir, ve hemen hemen her organ sisteminin işlevi üzerinde etkisi vardır (Motomura & Brent 1998). Tiroid hormonları, biyolojik etkinliği olan ve iyot içeren tek bileşiktir. Tiroid C-hücreleri tarafından üretilen kalsitonin kemik ve mineral metabolizmalarını etkiler ve bir terapötik ajan olarak kullanımına, kemik ve mineral metabolizmaları ile ilgili bölümde değinilecektir.

Tiroid hormonları olan T_3 ve T_4 , sırasıyla, %65 ve %59 iyot içerir ve bu, gıdalar ya da ilaçlardan gastrointestinal bölge aracılığıyla vücuda alınan iyot moleküllerinin biyolojik etkinliği için zaruridir. Yetişkinler için tavsiye edilen günlük doz 150-300 μ g'dir. İyot süratle emilir ve hücre dışı sıvı havuzuna geçer. İyodun vücuttan atımı büyük oranda tiroid ve böbrekler yoluyla olur. Tuz tüketimi ne kadar fazlaysa tiroid tarafında alınan fraksiyonel iyot oranı da o kadar azdır.

III.a.1. Tiroid Hormon Biyosentezi

Foliküler hücreler hücre tabanındaki iyodu tutup hücreye doğru taşırlar. Bu aktif taşıma ve iyot tutma, perklorat ve tiosiyanat tarafından inhibe edilir. Tiroid peroksidaz tarafından, hücrenin lümenal yüzeyinde oluşturulmak üzere okside edilen iyot, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere süratle tiroglobinin tirozil artıklarıyla birleştirilir. Bu iyot organik süreç, propiltiürolasil ve geçici olarak yüksek intratiroidal iyot tarafından engellenir. Tg dahilinde, iyodine edilen tirozin, T_4 ve sınırlı miktarda T_3 üretimiyle sonuçlanan bir oksidatif eşleşme etkinliğine girer. Bu oksidatif eşleşme, iyodürün aktif iyoda dönüştürülmesinden sorumlu olan peroksidazlar tarafından katalize edilebilir. İyodürün organikleştirilmesi etkinliği, geçici olarak, yüksek intratiroidal iyodür

tarafından engellenir (Wolff-Chaikoff etkisi olarak da bilinir). Tiroid hormonları, ekzositoz ve doruk koloit sınırındaki proteoliz yoluyla, Tg tarafından salgılanır. Koloit damlacıkları, proteolitik enzimler içeren lizozomlarda gerçekleşen pinositoz yoluyla elde edilip, Tg'yi hidrolize ederek T₄, T₃, MIT, ve DIT'e salar. MIT ve DIT glandda deiyodine edilir ve serbest kalan iyot yeniden kullanılır. Proteoliz, yüksek intratiroidal iyodür tarafından engellenir. Tg dahilinde, T₄'ün T₃'e oranı 5:1 dir. Bu demek oluyor ki salınan hormonun büyük çoğunluğu T₄ tür ve dögüsel T₃'ün çoğu, T₄'ün periferik deiyodinasyonundan elde edilmektedir (Greenspan 1997).

III.a.2. Tiroid Hormonlarının Periferik Metabolizması ve Taşınımı

Periferik kanda dolaşan T₃ ve T₄ lerin çoğu, tersinebilir şekilde proteine bağlanır (çoğunlukla tiroid bağlayan globülin, TBG) ve toplam T₃'ün sadece %0.04'ü, T₄'ün ise %0.4'ü biyolojik olarak serbest şekilde bulunur. TBG konsantrasyonları, TBG'yi, dolayısıyla total immunoasile edilebilir. T₃ ve T₄'ü yükselten oral kontraseptifler ve hormon yenileme tedavisi ilaçları (HRT) gibi bir takım ilaçlardan etkilenirler. Bazı ilaçlar da tiroid hormonunun proteinlere bağlanmasını etkiler (örn. fenitoin, salisilatlar, fenilbutazon, diazepam).

Tiroid hormonunun biyolojik etkinliği iyot atomlarının yerine bağlıdır. T₄'ün dış zincirinin deiyodine olması sonucu, T₄'ten 3-8 kat daha güçlü olan T₃ üretilirken, T₄'ün iç zincirinin deiyodine olması sonucu metabolik olarak güçlü olan ters T₃ (rT₃) üretir. Dış zincir deiyodinasyonu metabolik etkinliği artıran bir süreçken, iç zincir deiyodinasyonu etkinlik azaltıcı bir süreçtir. Moleküllerin deiyodine olması hormonal etkinliği durdurur. İpo-datlar, β-blokerler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar, 5'-deiyodinaz'ı etkileyerek serumdaki T₃ seviyesini azaltıp rT₃ seviyesini artırır.

III.b. Tirotoksikoz, Hipertiroidizm ve Antitiroid İlaçlar

Tirotoksikoz terimi, tiroid hormonunun her hangi bir koşula bağlı aşırı sirkülasyonunu ifade eder; bunun sonucunda gerginlik, ısı intoleransı, iyi beslenmeye rağmen kilo kaybı, terleme, palpasyon, insomnia, taşikardi ve titreme gibi semptomlar görülür. Hormon fazlası, tiroid dışı etmenlerden (aşırı tiroid hormonu tedavisi, struma ovarii gibi) ya da tiroid bezinin aşırı etkinliğinden kaynaklanır. Tiroid bezinin aşırı etkinliğinden kaynaklanan tirotoksikozu hipertiroidizm de denir ancak iki terim birbiri yerine kullanılmaktadır. Hipertiroidizmin en yaygın nedeni (%95), Graves hastalığı ve toksik tiroid adenomdur.

Tirotoksikoz hastalarının tedavisinde üç temel terapi modeli uygulanabilir: medikal tedavi, cerrahi tiroidektomi ve radyoiodin. Bu seçenekler arasından yapılacak seçim, hastalığın klinik tabiatına, hastanın genel sağlığına, gebelik isteme ve küçük çocuk sahibi olma isteğine ve hastanın genel tercihine uygun şekilde belirlenmelidir.

Graves hastalığı, dögüsel antiözdekler tarafından (circulating antibodies; TSAb) uyanılan tiroide bağlı olarak gelişen tirotoksikoz ve buna ek olarak yaygın guatr ve oftalmopati (ve dermopati) semptomlarıyla beliren bir hastalıktır. Graves hastalığında immunomodülasyon yapılması henüz mümkün olmadığından temel tedavi şekli, hormon üretimini inhibe etmek (antitiroid ilaçlarla) ya da fonksiyonel tiroid dokusunun miktarını arttırmaktır (tiroidektomi ya da radyoaktif iyodin vasıtasıyla). Toksik adenom, tiroid hormonun aşırı sekresyonuna bağlı olarak gelişen, tehlikesiz bir otonom tiroid neoplazidir. Hastada klinik tirotoksikoz görülür. Tercih edilen tedavi şekli cerrahi müdahaledir. Buna rağmen antitiroid ilaç tedavisi ve radyoiodin de faydalı olabilir.

II.b.1. Antitiroid ilaçlar

Hipertiroidizmi tedavi etmekte kullanılan ajanlar şu şekilde sınıflandırılabilir: (1) İyodür tutulumunu azaltan ilaçlar (anyon inhibitörler); (2) tiroid hormonu sentezini inhibe eden ilaçlar (tiyoamidler); (3) salgıyı ve proteolizi azaltan ilaçlar (iyodürler); (4) T₃ ve T₄ dönüşümüne müdahale eden ilaçlar (iyodine kontrast madde); (5) tirotoksikozun periferik semptomlarını gideren ilaçlar (β-blokerler); (6) tiroid foliküler hücreleri tahrip eden ilaçlar (radyoaktif iyodin).

III.b.1.1. Anyon inhibitörler. Perklorat, periyodat, perteknetat ve tiosiyanat (guatr oluşturan maddeler) iyodür salgılatan ilaçlar sınıfına dahil olup iyodür taşınımını kompetitif inhibisyonla teşvik ederler. Bu etki yüksek doz iyodürle sonlandırılabilir. Perklorat, 'perklorat boşalmı testi' için ve amiyodaron teşvikli hipertiroidizm durumunda, iyodürün yeniden alınmasını engellemek amacıyla kullanılabilir.

III.b.1.2. Hormon üreten inhibitörler: tiyoamidler. Tiokarbamid aktif antitiroid bileşiktir. Hipertiroidizm tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar, karbimazol (canlı içinde metimazole dönüştürülür), metimazol, ve PTU'dur (propiltiürasil) (Connors & Thomas 1982; Cooper 1996, 1998).

PTU bağırsakta sıratle emilir, bir saat içinde kanda doruk seviyesine ulaşır ve 24 saat içinde inaktif glikürinid olarak ürüne atılır. Bu karşın, metimazol, değişik seviyelerde emilir daha yavaş atılır (48 saat içinde sadece %65-70'i). İlaçların plazma yarı ömrününün kısa olmasının doz ayarı üzerindeki etkisi, her ikisi de tiroid bezi tarafından emildiğinden, sınırlıdır; önemli olan intratiroidal konsantrasyonlardır. Buna rağmen, propiltiürasilin 6 saatlik uygulanması, 100 mg'lık tek dozunun %60'lık iyot organikasyonunu 7 saatlik süreyle inhibe edebilmesi dolayısıyla, yeterlidir; ancak, metimazol hafif ve orta şiddetteki hipertiroidizm durumlarında günlük tek doz şeklinde uygulanmalıdır. Her iki ilaç da

plasentaya geçip fetal tiroitte emilir, bu nedenle gebelikte kullanımına dikkat edilmelidir. PTU, güçlü protein bağlama etkisi ve plasentaya geçiş oranının az olması nedeniyle gebelikte daha çok tercih edilir (Mestman 1998). Bu ilacın anne sütünde sekresyon geçiren miktarı da azdır (oral dozun sadece %0.077'si anne sütünden atılır). Buna rağmen, emziren annelere, günlük 200 mg'ı aşmayan dozlarda, bir seferde alınmamak üzere ve emzirmeden sonra alınmak koşuluyla PTU tavsiye edilmelidir.

Bu ilaçların etkisini göstermesi zaman alır; depolanmış hormonun boşalması ve klinik gelişim belirtilerinin gözlenmesi için 2-4 hafta gereklidir. Kısa vade tedavi hastaları cerrahi müdahaleye ya da radyoiodin tedavisine hazırlamak için uygulanırken, uzun vade tedavi radyoaktif tedaviye ya da cerrahi operasyona uygun olmayan durumlarda ve ilaç tedavisinin yeterli olduğu durumlarda uygulanır. Genellikle, hastaların 1-2 sene boyunca tedavisi sürdürmesi önerilir: bu yolla tedavi edilen vakaların yaklaşık %50'sinde spontan iyileşme görülmüştür. İyileşmeyi ölçmenin kesin bir yolu olmamakla birlikte, hormon seviyeleri, TSAb titresi ve guatr büyüklüğü faydalı birer ölçüt olarak kullanılabilir.

Yan etkilerin görülme sıklığı %3-12 olup, deride kızamıkçık, ürtiker, vaskülit, artralji, lupus benzeri tepkiler, kolestatik sarılık, hepatit, lenfadenopati, ve poliserosit şeklindedir; ancak en tehlikeli yan etkileri agranülositozdur (vakaların sadece %0.3-0.6'sı). Bu tepkinin oluşması halinde, ilacı bırakarak hasar telafi edilebilir. PTU ve metimazol arasındaki çapraz-hassalık oranı %50'dir; bu nedenle ağır tepkiler gösteren hastalarda beraber kullanımı tavsiye edilmez.

Karbimazol ya da metimazol için başlangıç dozu, 5-15 mg/gün idame tedavisiyle hastanın ötiroidi sağlanana kadar 20-60 mg/gün'dür. Propiltiürasil için başlangıç dozu, 50-150 mg/gün idame dozuyla, 300-450 mg/gün'dür. Ağır hastalıklarda daha yüksek doz kullanılabilir. Bu titre edilmiş ilaç dozu tedavisine alternatif olabilecek yöntem, has-

tanın hipotiroidli olduğu durumda, sürekli yüksek dozun, T_4 tedavisinin tiroid hormonu yerine ikame edilmesi vasıtasıyla tiroid etkinliğini engellemek için kullanılmasıdır. Bu 'engelleme-ikame' yaklaşımı daha yüksek iyileşme oranları sağlayabilir. Gebelikte kullanılamasa da, tiroid fonksiyonunu sabitlemekte daha etkilidir (Weetman v.d. 1994).

III. b.1.3. İyodürler. İyodürlerin, hormon salgılanmasını ve organifikasyonu inhibe etmek, vasküleriteyi, frajiliteyi, ve hiperplastik tiroid bezinin boyutunu azaltmak gibi birçok etkinliği vardır. Farmakolojik dozunun (günlük >6 mg) temel etkisi hormon salgılanmasını inhibe etmektir. Tiroid krizi ve ciddi durumlardaki endikasyonu dolayısıyla, 2-7 gün sürede klinik gelişim beklenir. İyodürler, hastayı tiroidektomiye hazırlamakta faydalıdır: 10-14 gün süreyle, 8 saatte bir 60 mg'lık potasyum iyodür ya da 8 saatte bir 01.-0.3 ml Lugol iyodürü, cerrahinin daha güvenli şekilde gerçekleştirilmesini sağlar.

İyodürler, normal tiroid bezinin iyodür engellenen 2-8 hafta içinde kurtulması nedeniyle, yalnız başlarına kullanılmamalıdır. Gebelikte kronik kullanımı, plasentaya geçip fetal guatr riski yarattığından, tavsiye edilmemektedir. İyodür tedavisi, yüksek intratiroidal iyodüre neden olduğundan, tioamid tedavisinin etkinleşmesini veya radyoaktif iyodür tedavisinin uygulanmasını haftalarca belki aylarca geciktirebilir. Aralarında 'iyodizm'in de bulunduğu yan etkilerine nadiren rastlanır ve bu olumsuzluklar giderilebilir. Klinik semptomlar, akneli deri kızarıklığı, siyaledenit, mukoza zarı ülseri, konjunktivite, rinore, metalik tat duygusu ve nadiren anafilaktoid tepkidir.

III.b.1.4. İyodine kontrast maddeler. İyodürler ya da tioamidler kontrendike olduğunda, hipertiroidizm tedavisinde, kontrast madde ipodat ve ipanoik asit kullanılabilir. Bu ilaçlar, karaciğer, böbrek, beyin ve pituitar bölgede T_4 'ün T_3 'e dönüştürülmesi etkinliğini inhibe eder. Bu ilaçların etkileri o kadar güçlüdür ki, bazen, tiroid fırtınası

tedavisinde bile kullanılabilir (aş. bkz.). Bu ilaçlar, kalıcı etkili olup toksik değildir. Alınacak önlemler iyodürler için alınacak önlemlerin aynısıdır ve normalde 3 gün boyunca oral olarak 0.5-1 g/gün dozunda verilir. Propranolol, kortikosteroidler, lityum ve PTU gibi ilaçların da $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümü üzerinde benzer etkisi vardır.

III.b.1.5. β -adrenerjik engelleyici ilaçlar. Hipertiroidizmin birçok semptomu, doku hassasiyetinin katekolaminlere arttılmasından kaynaklandığı düşünülen β -adrenerjik hiperaktiviteye işaret eder. Dolayısıyla, β -adrenerjik abluka, hipertiroidizm semptomlarını giderir, ancak, hormon metabolik etkiyi engellemez ve hastalığın seyrini değiştirmez. Seçici dışı β -adrenerjik ilaçların tercih edilmesi tavsiye edilir. Propranolol klinik pratiklerde en sık kullanılan ilaçtır. Hipertiroidizme bağlı kalp yetmezlikleri söz konusu olduğunda β -blokerler faydalı olabilir.

III.b.1.6. Radyoaktif İyot. Radyoaktif iyot, oral NaI^{131} şeklinde uygulandığında, tiroid foleküllerinde süratle emilir, yoğunlaşır ve depolanır. Terapötik etki, β -ışın emisyonuna bağlı olarak değişir ve tedaviden bir kaç hafta sonra tiroid parenkima tahribatı görülür (Kaplan v.d. 1998). Bu tedavi, görece güvenli ucuz ve acısız olup, operasyonun yan etkilerini engeller. Kansere ya da lösemi riski için erkenden endişelenmenin yersiz olduğu uzun süreli takip çalışmalarında kanıtlanmıştır (Dobyns 1974). Bununla birlikte, radyoaktif etki, gebelerde ve emziren annelerde kontrendikedir. Diğer riskler, kürtaj, rahim içi ölüm, sakat doğum ve hipotiroidli doğumdur (gebelikten 12 hafta sonra uygulanırsa). Bu nedenlerden dolayı, tedaviden 6 ay geçmeden önce gebe kalınması tavsiye edilmez.

Radyoiodinin beklenen uzun vade riski progresif hipotiroidizmdir. Tüm vakaların %6-25'inde, doza bağlı olarak, tedaviden bir yıl sonra, hipotiroidizm görülebilir ve kümülatif oran yıllık olarak %2-3 arttırılır. Bu nedenle, hipotiroidizm görülene kadar,

hastalar süresiz olarak sıkı şekilde takip edilmelidir. Bu, bir kez gerçekleşse dahi, hayat boyu tiroksin ikamesi gereklidir.

III.c. Ameliyata Hazırlık

Güvenli bir ameliyat için ötiroidizm şarttır. Ötiroidizm, tiaoamid ilaçlara ek olarak rahatlatma amacıyla β -adrenoreseptör engelleyiciler (propranolol ya da atenolol) kullanılarak sağlanır ve ameliyattan 7-10 gün önce (daha geç olmamak üzere), tiroid bezinin damarlanmasını ve kırılabilirliğini azaltmak amacıyla, tedaviye iyodür (potasyum iyodür ya da Lugol iyodür solüsyonu) eklenir. Bu yöntemle hastayı ameliyata hazırlamak 4-6 hafta alır. Bazen sadece propranolol kullanılır, ancak bu semptomları gizleyerek yanlış bir güvenlilik hissi verir, bu nedenle zararlıdır.

III.d. Tiroid Krizi (Tiroid 'Fırtınası')

Hastalar, nadiren, tiroid krizi ya da tiroid fırtınası olarak adlandırılan ve hayati tehlike arz eden, büyük ölçüde akut ve ağır tirotoksikoz geliştirirler. Bu durumda, hastalar acil müdahale gerektiren, kardiyak komplikasyon, özellikle aritmi ve ventriküler yetmezlik, riski altındadır. Bu türü bir risk söz konusu olduğunda, antitiroid ilaçların kullanılması şarttır, özellikle, çabuk emilmesinden dolayı PTU tercih edilir. Kullanımına ilişkin kontrollü bir deney olmasına karşın, tiroid bezinin hormon salgısı üzerine etkilerini süratle göstermeleri dolayısıyla, iyodürler ve ipodat sıklıkla kullanılır. Beta-adrenerjik engelleyici ilaçlar, hastayı aritmiden korumakta etkilidir bu nedenle kalp yetmezliği söz konusuysa önerilir. Kullanımının faydalı olduğuna ilişkin ikna edici bir kanıt olmamasına karşın, nadiren, kortikosteroidler de kullanılır.

III.e. Hipotiroidizm ve Tiroid Hormonu İkamesi

Hipotiroidizm, tiroid yetmezliği ya da nadiren hipopituitarizm sonucu tiroid hormonu üretiminin azalmasından kaynaklanan, klinik ve biyokimyasal bir sendromdur. Nedeni her ne olursa olsun, tiroid hormonu tedavisi uygulanmalıdır (Braverman & Utiger 1996; Brent & Larsen 1996). Hipotiroidizm, uteroda ya da bebekte, çocuklukta ya da yetişkinlikte görülebilir. Tiroid hormonu insanın büyüme ve gelişiminde önemli bir rol oynadığından, fetal dönemde ya da bebekte oluşan tiroid eksikliği, beyin gelişimi bozuklukları ve kretizm gibi, korkunç sonuçlar doğurabilir.

Overt hipotiroidizmin klinik görüntüsü, küçük çapta eksikliklerin gözden kaçırılmasının hastanın sağlık durumunu olumsuz etkilediği durumlar olarsa da, genellikle açıktır. Tanı biyokimyasal testlerle onaylanmalıdır (düşük serum T_4 ün ve yüksek tiroid uyarıcı hormon seviyesinin (TSH) yakalanması); nitekim, birçok ülkede, yüksek duyarlılıkta spesifik immünojenik testler, uygulanmaktadır.

Hipotiroidizm tedavisi, temelde yatan nedenin belirlenmesi, ve, tiroid durumunu normalleştirmek için, tiroid hormonu ikamesinin gerçekleştirilmesi şeklindedir. Tedavinin amacı, TSH'yi, 0.5-3 m U-1 olan normal seviyesine getirmektir. TSH seviyesinin aşırı düşürülmesi, aşırı tedavi kardiyak aritmeye (özellikle atriyal çarpım) neden olabileceğinden ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkiler yapabileceğinden, tavsiye edilmez.

Kullanılabilecek ilaçlar, L -tiroksin (T_4), L-triyoditiroin (T_3), ya da T_3 ve T_4 bileşimleridir. Nadiren kullanılan kurutulmuş tiroid, çeşitli niteliklerde olup tahmin edilmesi güç değişik etkiler gösterebilirken, T_3 kısa etkili plazma yarı ömrüne sahiptir, ve bu nedenle oral T_4 en iyi tedavi yöntemidir. 60 yaş altı tüm sağlıklı yetişkinler, tam ikame dozu olan 1.6-1.8 μ g L-tiroksin/kg ideal vücut ağırlığı dozuy-

la tedaviye başlayabilir, ki bu oran günlük 100-125 μg ' a tekabül eder. Koroner arter hastalığı olan 60 yaş üstü hastalar, ya da uzun süredir hipotiroidizmi olan hastalarda tedaviye, 25 μg 'lık çok daha düşük dozla başlanıp, ideal doza ulaşına kadar, 4-8 haftada bir doz 25 μg arttırılmalıdır.

Doz ayarlaması gerektiren bir kaç durum vardır. Karaciğer sirozu ve yanlış emilim durumlarında doz arttırılırken yaşlı hastalarda doz azaltılmalıdır. Kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit, demir sülfat ve lovastatin T_4 emilimini azaltabilir.

T_3 ikame tedavisinde nadiren kullanılır. T_4 ' ten çok daha farklı etkileri olmasına karşın son zamanlarda yapılan çalışmalarda T_4 ve T_3 'ün birlikte uygulanmasından potansiyel fayda sağlanabileceği kanıtlanmıştır (Bunivicius v.d. 1999). Buna rağmen, yarı ömrünün kısa olmasından dolayı T_3 günde üç kez verilmelidir.

III.f. İyot Eksikliği Bozuklukları

İyot, insan vücuduna su ve gıdalar yoluyla alınır. İyot eksikliği, iyodu tükenmiş çevrelerde yaşayan büyük popülasyonları etkileyen global bir sorundur (Boyages 1993; DeGroot v.d. 1996). Geçmişte yaşanan buzullaşma, sağanak yağmurlar, ve taşan nehirler, topraktaki iyodu tüketmiştir. Bunun sonucunda, tüm dikili alanlarda yetişen bitkilerde ve sera bitkilerde iyot eksikliği oluşmuştur. Bu nedenle, bu tip ekosistemlerde yaşayan popülasyonlarda dışardan iyot takviyesi alınmadığında iyot eksikliği görülmektedir. Son hesaplamalara göre, Asya, Afrika, Latin Amerika, ve Avrupa' da 1.5 milyardan fazla insanın risk altındadır.

İyot eksikliği bozuklukları (IDD), büyüme ve gelişmeyi, özellikle beyni etkileyen klinik sendromlardan oluşur, ve iyot eksikliğini giderilmesiyle bu bozukluklar engellenebilir. Endemik guatr terimi iyot eksikliğini etkilerini ifade ederken; IDD, bu

sorunun biyolojik etkilerini ifade eder. Bu nedenle, iyot eksikliğini en belirgin sonucu, beyinde geliştiğinde çok tehlikeli olabilen, endemik guatrdır (Stanbury & Hetzel 1980; Stanbury 1994). İyot eksikliği görülen popülasyonlar, IDD' nin, klinik sinyallerinin bir kısmını ya da tümünü gösterir. Bu sinyaller arasında, perinatal ve bebek ölümleri, erken ve geç düşük, neonatal hipotiroidizm (doğumda yüksek TSH seviyesiyle tanımlanır), büyüme bozuklukları ve zeka geriliği, endemik guatr ve, en ağır formu olan endemik kretinizm bulunmaktadır.

Endemik kretinizm üç temel özelliğiyle tanımlanır: ağır iyot eksikliği ve endemik guatrla olan epidemiolojik ilişkisi; iyot ikamesiyle önlenmesi; ve klinik özellikleri (Delange 1996). Bu hastalığın iki klinik türü vardır, daha sık görülen tür olan nörolojik kretinizm ve sadece belirli bölgelerde görülen miksoedematos kretinizm (Zaire, Nepal, ve Çin' in batısı). Bu iki tip kretinizmin, bir anormalliğin iki ayrı ucu olduğu ve farklı klinik özellikler gösterdiği düşünülse de, son veriler, endemik kretinizmin prenatal ve postnatal dönemde nörolojik ve somatik hipotiroidizmden kaynaklandığını göstermektedir. Nörolojik eksiklik, üçüncü ayın ortalarında gelişen fetal sinir sistemine intraütiner bir saldına bulunur

III.f.1. Bir Popülasyonun İyot Seviyesinin Belirlenmesi

İyot eksikliğinden etkilenen ülkelerde, sorunun boyutunu ve şiddetini belirlemek için ulusal programlar geliştirilmelidir. IDD programı başlatıldıktan sonra, gözlem ve değerlendirme yapılması gereklidir. Bu amacın gerçekleştirilmesi üç şeye bağlıdır: tiroid büyüklüğünün ve guatr sıklığının belirlenmesi, üriner iyot atılımının belirlenmesi, ve serum TSH seviyeleri dahil, tiroid fonksiyonunun ölçülmesi (WHO/ UNICEF/ ICCIDD 1994).

Dünya Sağlık Örgütü yayınlarında, guatrın tanımı ve guatr büyüklüğünü hesaplama kriterlerini

mevcuttur. 6-12 yaş arası okul çocukları incelemek için iyi bir örnekleme oluşturur. Derece 0, elle muayenede ya da görünürde guatr olmadığını ifade eder. Bu ölçüden büyük olan tüm tiroid bezleri derece 1 guatrlı kabul edilir. Bu gruba, gözle görülmeyen nodüler başkalaşma da dahildir. Boyun normal konumundayken belirgin bir şişlik görülmesi ve elle muayenede tiroid bezinin şişkin olması, derece 2 guatr olarak değerlendirilir. Buna rağmen, elle muayeneyle de tekrarlanabilirlik problemi tespit edilebildiğinden, formal bir sınıflandırma yapılması gerekiyorsa, ultrason gibi teknikler kullanılabilir. Bu tespit yöntemlerinin kullanılmasıyla, total guatr büyüklüğüne (TGR) göre endeminin epidemiyolojik kıstasları şöyledir: TGR yok ise endemi yoktur; TGR %5-20 ise hafif, %20-29 ise orta, %30 ise ağır endemi olduğu kabul edilmektedir.

Üriner iyot atımı (UIE) popülasyonun iyot tüketimini belirlemekte yalnız başına yeterli olan bir ölçütür ve başlangıç tespiti ve takip sürecinde uygulanmalıdır. Epidemiyolojik çalışmalar için bireysel olmayan verilere ihtiyaç vardır. Bu amaca ulaşmak için, belirli gruplardan 40 nedensel örnek alınabilir (okul çocuklarından, guatr tespit edildiği anda, veri toplanabilir). Değerler medyan olarak ifade edilir. Bir popülasyonun medyan UIE'si $100\mu\text{g}/\text{l}$ değerinin altındaysa, iyot eksikliği olduğu kabul edilir. Bu nedenle medyan UIE $\geq 10\mu\text{g}/\text{l}$ ise iyot eksikliğini olmadığı anlamına gelirken; $50-99\mu\text{g}/\text{l}$ hafif, $20-49\mu\text{g}/\text{l}$ orta ve daha düşük değerler ağır IDD anlamına gelmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda tiroid seviyesini belirlemek için, kuru kan damlası numunesi kullanılabilir. Kuru kan damlası numunesinde, hipotiroidizmi belirleyen TSH seviyesi sabit olduğundan, izleme amacıyla özellikle tercih edilir. TSH izleme, Hindistan, Çin, Zaire, Tayland, ve Endonezya' da, bu amaçla kullanılmaktadır. IDD' nin şiddetinin belirlenmesi, halk sağlığı açısından çok önemlidir.

Guatrın görülme sıklığına (TGR), UIE seviyesine, bir popülasyonda TSH' si $5\text{ m U}/\text{l}$ değerinden yüksek olanların popülasyona oranına dayanarak, toplumlar, iyot eksikliği olmayan, ve hafif, orta, ya da ağır iyot eksikliği olan toplumlar olarak nitelendirilir. Ağır iyot eksikliği, endemik kretinizm ve hipotiroidizm riski yaratırken; hafif ve orta şiddette endemiler büyüme ve gelişme bozuklukları riskinin düşük olduğu iyot eksikliği biçimleridir (bkz. Tablo 13.2).

III.f.3. Korunum

Terapötik strateji, koruyucu önlemlere dayanmalıdır. Yeterli iyot profilaksisi kullanıldığında, endemik guatr, endemik kretinizm, ve iyot eksikliğine bağlı diğer nörolojik fonksiyon eksikliklerinin önlenebileceği gösterilmiştir. Başarılı bir koruyucu programın kilit noktası sürekli ve yeterli iyot sağlanmasıdır.

Tuzu iyodize etmek için, iyodür ya da iyodat kullanılır. Tuzun iyodizasyon seviyesi, kişi başı tuz tüketimi, nem, ışık, sıcaklık, ve kirletici etmenlere bağlı olarak değişir. Günlük iyot tüketimi, bebeklerde $50\mu\text{g}$, çocuklarda $90\mu\text{g}$ (2-6 yaş), okul çocuklarında $120\mu\text{g}$ (7-12 yaş), yetişkinlerde $150\mu\text{g}$ ve hamilelerde ve emziren kadınlarda $200\mu\text{g}$ olmalıdır.

Özel hedef popülasyonlar için, oral ya da enjeksiyonla iyodine yağ tavsiye edilir (WHO/UNICEF/ACCIDD 1996). Kullanılan en yaygın ilaç, %38 oranında iyot içeren haşhaş yağı yani Lipiodol'dur (Laboratoire Guerbert, Fransa): 1 ml 'sinde 480 mg iyot vardır. Bir tek enjeksiyonu 3-4 yıl yeteriyse de, bulaşıcı hastalık riskinden dolayı, oral alımı tercih edilir. Hamile kadınlara, yıllık olarak $300-480\text{ mg}$ oral doz, hamile olmayan kadınlara da yıllık $400-960\text{ mg}$ oral doz verilebilir; ancak daha düşük dozların da etkili olduğu bilinmektedir.

IV. BÖBREKÜSTÜ BEZİ HASTALIKLARI

VE STEROİD TEDAVİSİ

Böbreküstü bezleri, adrenal korteks (böbreküstü kabuğu) ve adrenal medulladan oluşur. Kabuk kortikosteroid hormonları, medulla ise katekolaminleri üretir. Klinik sorunların çoğu, kortikosteroid tedavisi ve böbreküstü yetersizliği hastalıkları ile ilgilidir. Kortikosteroid fazlası (Cushing sendromu) ve adrenal medulla hastalıklarına nadiren rastlanır, dolayısıyla bu sorunlardan kısaca söz edilecektir. Adrenal korteks, zayıf mineralokortikoid etkinliği olan, glikokortikoid hormon hidrokortizonu (kortizol olarak da bilinir) salgılar; böbreküstünün salgıladığı temel mineralokortikoid aldosterondur. Bu hormonların salgılanması, sağlık için şarttır ve eksikliği hayati tehlike oluşturur. Glikokortikoidler; astım, enflamatuar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, dermatit, ve habis hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde, anti-enflamatuar ilaç olarak yaygınlıkla kullanılır.

lunmaktadır. Doğal hormon olan hidrokortizona kıyasla; betametazon, deksametazon, prednizolon, prednizon ve triamsinolon gibi sentetik ajanlar daha güçlüdür, ancak mineralokortikoid etkileri görece azdır, bu nedenle, anti-enflamatuar ajan olarak kullanılırlar. Hidrokortizon, genellikle acil durumlarda, damar içi enjeksiyonu şeklinde uygulanır, ancak mineralokortikoid etkinliğinin aşırılığı yüksek dozda uygulanmasını olanaklı kılar ve bu da tutulan sıvı miktarını önemli ölçüde artırır. Oral steroid tedavisinde sıklıkla kullanılan prednizolon, glikokortikoid etkinliğe sahip olup, anti-enflamatuar etkisi, hidrokortizonun anti-enflamatuar etkisinden yaklaşık dört kat daha güçlüdür. (Prednizon da benzer bir etkinliğe sahiptir, ancak hepatik şekilde prednizolona dönüştürülmesi gerektiğinden kullanımı yaygın değildir.) Betametazon ve beklometazon daha güçlü olup (betametazon, hidrokortizondan 25 kat daha güçlüdür), astım, ve göz ve deri hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Deksametazon, betametazona benzer bir etkinliğe sahiptir, ve beyin ödemi gibi yüksek doz tedavilerinde kullanılır.

IV.a. Glikokortikoidlerin Klinik Kullanımı

Klinik olarak kullanılacak, farklı anti-enflamatuar güçleri ve çeşitli glikokortikoid ve mineralokortikoid etkinliği olan, bir dizi ajan bu-

IV.b. Kortikosteroidlerin Yan Etkileri

Kortikosteroidler (ya da kısaca steroidler), 50 yıl önce kullanılmaya başladığından bu yana, klinik tıpta artan faydalarıyla bilinmektedirler; ancak uzun

Tablo 13.2 IDD görülme sıklığı göstergeleri ve halk sağlığı sorunu kriterlerinin özeti

Gösterge	Hedef Popülasyon	Halk sağlığı sorununun şiddeti (yaygınlık yüzdesi)		
		Hafif	Orta	Ağır
Guatr Derecesi >0	SAC	5.0-19.9	20.0-29.9	≥30
Tiroid hacmi >97inci Ultrasonda*	SAC	5.0-19.9	20.0-29.9	≥30
Medyan üreter iyot seviyesi (µg/l)	SAC	50-99	20-49	<20
TSH > m U/l tüm kan	Neonatalar	3.0-19.9	20.0-39.9	≥40
Medyan Tg (ng/ml serum) ↑	Çocuk/Yetişkin	10.0-19.9	20.0-39.9	≥40.0

SAC, (school age children: okul çağı çocukları)

*Normal tiroid büyüklüğüne 1995' teki WHO/ICCD'den erişilebilir.

↑ Parlı ışıklar farklı normal crimde olabilir.

vade ya da yüksek doz kullanımlarında, önemli yan etkileri görülmektedir.

- Mineralokortikoidlerin yan etkileri, sodyum ve suyun tutulması, hipokalemi, ve hipertansiyon gibi genel problemlerdir. Bu etkiler, genellikle hidrokortizona atfedilmiştir; ancak terapötik glikokortikoid ilaçların yüksek dozda alındığı her durumda görülebilir.
- Sistemik steroidlerin orta dozda kullanılması sonucunda, diyabet ve glikoz toleranssızlığı artabilir, ve bu durum, istisnai olarak, akut diyabetik ketoasidoz oluşturabilir. Bu nedenle, bu ilacı alan hastaların kan şekeri sıkı gözetim altında tutulmalıdır.
- Kortikosteroidlerin yüksek doz kullanımı, çoğunlukla ilk yılda, osteoporozu artırır. Genellikle, bel kemiği ya da kalça kemiği gibi bir yerde kırık oluşana kadar asemptomiktir. Steroid kullanan hastalarda omurgasal bir kırık görülme riski, kullanmayanlara kıyasla iki kat fazladır.
- Zihinsel rahatsızlıkların görülme olasılığı normalden daha fazladır, ve bu rahatsızlıklar arasında öfori, depresyon, paranoya ve, nadiren görülen, akut 'steroid psikoz' bulunur.
- Obezite ve miyopati, Cushing sendromunun ve steroid tedavisinin, ortak 'Cushingoid' görünümünün karakteristiğidir. Obezite, trunkal olup, kolları ayrılmaması, yüzün yuvarlaklaşması (yüzün ay gibi olması), boyun ve omuzlarda yağ birikmesi (bufalo hörgücü) şeklindedir ve miyopati, genellikle proksimal kas gruplarını etkiler.

Çocuklarda büyüme geriliği, sürekli kısa boyluğa neden olabilir. Bu, sistemik steroid uygulamasının genel bir sonucudur ancak yüksek doz topikal steroid kullanan çocuklarda da görülür.

Böbreküstü baskılanması, hipofiz adrenokortikotropik hormon salgısının (ACTH) inhibisyonun-

dan kaynaklanır ve tedaviden yıllar sonra bile normal adrenal salgısının baskılanması durumu sürebilir. Bu nedenle, kortikosteroid kullanımına aniden son verilmesi, tehlikeli akut adrenal yetersizliğini arttırabilir (Addisonyan kriz; ('Addisonian crisis') hipotansiyon, kusma, koma ve takip eden ölüm), bu nedenle, steroid tedavisi, tedavinin dozuna ve süresine bağlı olarak, kademeli şekilde bırakılmalıdır.

Steroid tedavisinin önemli bir etkisi olan immunosüpresyon, bazı durumlarda, bu tedavinin anti-enflamatuvar etkinliğinin önemli bir bölümünü oluşturur. Buna rağmen, bu etkiye bağlı olarak, hastaların küçük enfeksiyonlar karşısında ciddi hastalık riski taşımaları olasıdır. Bu durumun önemi, su çiçeği ve kızamık gibi hastalıklarda artmaktadır. Hastalıkların olağan klinik etkileri saklanabilir, ki bu durum hastalığın tanınmasını geciktirebilir.

IV. c. Böbreküstü Bezi Yetersizliği Tedavisi

Glikokortikoidler, endokrin hastalığı bağlamında, böbreküstü bezi yetersizliği durumunda (temel adrenal yetmezliği ve hipopituitarizm), ikame tedavisi olarak kullanılır. Dünya da çapında, temel adrenal yetmezliğinin (Addison hastalığı) en yaygın nedeni, tüberkülozdur, ve bu hastalık yeni anti-tüberküloz ilaçlar kullanılarak uygun şekilde tedavi edilmelidir. ACTH eksikliği, topikal tedavi dahil, yüksek doz ya da uzun vade steroidler tarafından tetiklenirken, hipofiz lezyonu ya da hipotalamik lezyon nadiren görülür. AIDS, akut adrenal krizleri bildirilmekte birlikte, adrenal yetersizliğinin yeni ve nadir rastlanan nedenlerinden biridir.

IV.c.1. Glikokortikoid İkamesi

Adrenal glikokortikoid ikamesi tedavisinde, tercih edilen ajan hidrokortizon olup, serum kortizolunun sirkadiyen fizyolojik değişikliklerini taklit edecek bir program dahilinde verilir. Son zaman-

larda yapılan doz programları çalışmalarının ortaya koyduğu kanıtlar, birçok hasta için günlük 20 mg'lık dozun yeterli olduğu yönündedir (Peacey v.d. 1997). Bununla birlikte, ilacın günde üç kez uygulandığı rejim tipi (örn. uyandıktan sonra 10 mg, öğlen 5 mg civarında, ve öğleden sonra 5 mg), plazma kortizol seviyelerinde optimumun altında inişler ve aşırı çıkışlar yaşamasına neden olan, ilacın günde iki kez uygulandığı tedavi rejimine tercih edilir.

IV.c.2. Mineralokortikoid İkamesi

Eksik aldosteron salgısının yerine, günlük 100-200 µg dozunda florine edilmiş steroid türevi fludrokortizon ikame edilir. İkame tedavisi, kan basıncını (ayakta ve yatarken) ve plazma elektrolitlerini gözeterek değerlendirilir.

IV.c.3. Akut Adrenal Yetersizliği

Bu tıbbi bir aciliyet durumu olup, damar içi hidrokortizon verilerek (6 saatte bir 50-100 mg) tedavi edilmelidir, çünkü kas içi emilim durumu muğlaktır. Hastalar genellikle hipovolemik olup şoktabdır, bu nedenle mineralokortikoid eksikliği, hasta oral fludrokortizon alabilecek kadar iyi hissedinceye dek, çoğunlukla litrelerce sıvının verildiği salin infüzyonuyla tedavi edilir.

IV.c.4. Hastalar için Önlemler

Kortikosteroid kullanan hastalarda, sık sık adrenal yetmezlik ya da glikokortikoid teşvikli adrenal baskılanmayla karşılaşılır. Hayati tehlike arz eden akut adrenal krizleri göz önünde bulundurulduğunda, hastalara aldıkları steroidin dozunun ve bu ilacı alma nedenlerinin yazılı olduğu bir kart taşımaları tavsiye edilir. Anestezistler ve cerrahlar, cerrahi stres için steroid katkısının artırılması gerektiğini bilmelidirler. Aynı anda başka bir hastalığı daha olan hastalar, ya da oral doz emilimi düşük olan hastalar

(kusma ya da kabızlık), parenteral steroid tedavisi almalıdırlar. Bazı hastalar, acil durumlar için, yanlarında enjekte edilebilir hidrokortizon bulundurmalıdır.

IV.d. Adrenal Medulla ve Fayokromositoma {Phaeochromocytoma}

Adrenal medullar katekolamin eksildiği, her hangi bir hastalık sinyali vermeden geliştiğinden, ikame tedavisi kullanılmamaktadır; ancak, adrenal medullar tümörler, phaeochromocytoma, ve aşırı katekolamin salgılanması, dramatik baş ağrısı epizotları olan hipertansiyon, palpitasyon, solgunluk, terleme, ve anksiyete gibi rahatsızlıklara yol açar. Bu durumda genellikle cerrahi müdahale yapılır, ancak, katekolamin salgısının artmasının ölümcül etkilerinden korunmak için operasyondan önce zorunlu önlemlerin alınması şarttır. Normal koşullar altında fenoksibenzamin ya da doksazosin gibi α ve β-adrenerjik reseptör engelleyiciler ve propranolol gibi seçici dışı β blokerler kullanılır.

V. ÜREME TIBBİ, SEKS STEROİD TEDAVİSİ VE DOĞUM KONTROLÜ

V.a. Kadın Üreme Tıbbi

Ovaryumun (yumurtalık) iki temel işlevi vardır: kadın cinsiyet hormonlarının salgılanması ve potansiyel döllenmeye hazır olgun gametlerin düzenli üretimi. Bu işlevler, hipofiz gonadotropik hormonlar, luteinize edici hormon (LH), ve folikül-uyarıcı hormon tarafından kontrol edilir (FSH). Normal kadınların yumurtalıklarında, düzenli olarak 28 günlük döngülerle, oosit içeren tek bir baskın ovaryen folikülün, hipofiz üzerindeki geriye dönüş kontrolü FSH etkisiyle 14 günde olgunlaşması, ve östradiol ve inhibin seviyesinin yükselmesine bağlı olarak atılması süreci gerçekleşir. Yaklaşık 14 gün içinde,

hipofiz LH salgısının artması sonucunda, artan folikül çatlaklarından salınan olgun yumurta fallop tüplerine gönderilir. Yumurtalıklarda, progesteron salgılayan (en çok 21 günde) korpus luteum uterus mukozasını erken embriyonun döllemesine hazırlar. Gebelik gerçekleşmezse, korpus luteum spiralleşir, progesteron seviyesi düşer ve yoğunlaşan uterus mukozası adet kanaması şeklinde akar, ki bu kanamanın başladığı gün bir sonraki döngünün ilk günü olarak kabul edilir.

V.a.1. Menopoz ve Hormon İkame Tedavisi (Hormone Replacement Therapy: HRT)

Normal kadınlarda, yumurtalıklar 45-55 yaşlarında işlevini yitirmeye başlar, ve adet dönemlerinin tam olarak bitmesi menopoz olarak adlandırılır. Nitekim menopoz, anlık bir değişim değil adet tam olarak kesilmesinden 10 yıl kadar öncesini kapsayabilecek kademeli bir değişiklik sürecidir. Bu süreçte, östradiolün serum seviyesi ölçülemeyecek kadar düşerken, FSH ve LH yükseldiğinden, menopoz durumu hormon seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenebilir. Östrojen seviyesinin düşmesi sonucunda, kanlanma ve vajinal kuruluk gibi vazomotor semptomlar ortaya çıkarken; menopoz sonrası dönemdeki östrojen eksikliği kemik mineral yoğunluğunun süratle düşmesi ve kardiovasküler hastalık görülme riskinin artması sonucunu doğurur. Birçok ülkede beklenen yaşam süresi arttığından, birçok kadın menopozdan sonra daha uzun yaşama beklentisindedir. Bu nedenle, bu riskler hem halk sağlığı bakımından hem de söz konusu bireylerin sağlığı açısından çok daha önemli hale gelmiştir. Bu durum sonucunda, östrojen ikame tedavisinin uygulanacak fizyolojik dozuna verilen önem de artmıştır (aynı zamanda, düşük doz androjen ikame tedavisinin olası faydaları da önem kazanmıştır).

Menopoz sonrası ikame tedavisinde farklı yöntemler kullanılarak, özellikle kısa vade HRT, östrojen uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin tümü vazomotor

semptomların önlenmesinde ve kemik erimesine karşı korumada etkilidir. Yapılan çalışmalar, bu tedavilerin, omurga ve kalça kırıkları ve miyokardiyal enfarktüs riskini düşürdüğünü göstermiştir.

V.a.1.1. Oral HRT İlaçlar

Oral tedavi için iki seçenek vardır; etinilöstradiol ve tibolon gibi sentetik, üründen arındırılmış konjuge ekuin östrojen ve östradiol. İntak uteruslu kadınlarda, uterus mukozasını kontrol edilemeyen östrojen salgısının uterus mukozasını çoğaltıp endometrial karsinoma yol açmasını engellemek amacıyla, östrojen ve progesteron birlikte uygulanmalıdır. Histerektomili kadınlara östrojen yalnız başına uygulanmalıdır. Kullanılabilecek ilaçlar, progesteronlar, ve progesteron benzeri medroksiprogesteron asetat ve didrogesteron, testosteron benzeri noretisteron ve norgestrel, ve norgestrel türevi norgestimat, gestoden, ve desogestrel'dir.

Östrojen ikamesinin farklı rejimlerinin de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Döngüsel östrojen ve progesteron uygulamasının geleneksel yöntemi adet kanamasını teşvik etmek için aylık progesteronun bırakılmasıdır. Buna rağmen, birçok kadın mümkün olduğunca sık kanama bozukluğunun azaltılmasını sağlamaya çalışır, nitekim 3 aylık uygulamalarda başarı sağlanmıştır. Kesinleşen menopoz sonrası durumu yaşayan, yani en az bir yıldır adet görmeyen kadınlarda, aynı zamanda kombine progesteronik ve zayıf androjenik etkinliği olan östradiol ya da sentetik östrojen tibolon kullanılarak sürekli tedavi uygulanabilir.

V.a.1.2. Transdermal İlaçlar

Transdermal şekilde östrojen vermek için, sıvı rezervuarlı ya da östradiol içerikli matrisler şeklinde bulunan yapışkan bantlar kullanılabilir. Bu sistemler sayesinde, 24 saat süreyle kandaki östradiol seviyesi yeterli düzeyde tutulur. Halihazırda,

bazı ilaçlarla transdermal progesteron de verilebilmektedir, böylelikle, döngünün belli zamanlarında alınması gereken tabletlere olan ihtiyaç ortadan kalkmıştır.

V.a.1.3. Östrojen ve Androjen İmplantasyon

Östrojen içeren pelletlerin deri altına 800 mg'lık implantasyonu birçok hastada, östradiolün plazma seviyesinin sabit tutulmasını sağlamıştır. Plazma seviyesinin belirli zamanlarda gözetilmesi, progresif östradiol emilimini kontrol etmek açısından önemlidir. Bazı kadınlarda 100 mg testosteron pelleti ilavesinin faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Deri altı implantasyonunun avantajı dozun nadiren yinelenmesidir, ancak her dozda minik bir prosedür uygulanması gerekmesiyle birlikte küçük de olsa implant ekstrüzyonu riski vardır.

V.a.1.4. HRT'nin Riskleri

Yıllardır, HRT'nin en önemlisi meme kanseri olan olası riskleri üzerinde uyuşmazlıklar vardır. İlk kez yakın zamanda, bu uyuşmazlıkları aydınlatılabilecek güvenilir istatistiksel bilgi sunan uzun vade büyük çalışma yapılmıştır (Collaborative Group on Hormonal Factors and Breast Cancer 1997 [Hormon Faktörü ve Meme Kanseri İşbirliği Grubu]). Mevcut bilgilerin ışığında, HRT kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin kullanmayan kadınlara kıyasla fazla olduğu söylenebilir. Son hesaplamalara göre, 10 yılda 70 yaşındaki 1000 kadın üzerinde yapılan çalışmalarda hiç HRT kullanmamış kadınların 62'sinde meme kanseri görülme riski bulunurken, HRT kullanan kadınların 68'inde meme kanseri görülme riski olduğu tespit edilmiştir. 10 yıl boyunca HRT tedavisi gören her 167 kadında, normal durumda olduğundan 1 fazlasının meme kanseri riski taşıdığı da söylenebilir.

V.a.2. Kadın Doğum Kontrolü

Kadınların kullanabileceği çok çeşitli doğum kontrol yöntemleri vardır; ancak etkililikleri ve maliyetleriyle ilgili bireysel ve toplumsal düzeyde tavsiyeler verilmelidir. Hormon kontrolü, doğurganlık kontrolünde halen en etkili yöntemdir, dolayısıyla, bu bölümde sadece bu yöntem üzerinde durulacaktır. Bununla birlikte, rahim içi kontraseptif araçlar (IUCD), kondomlar, ve vajinal ya da servikal başlıklar gibi diğer metodların görece farklı özellikleri akılda bulundurulmalıdır. Kondom kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını engellemekte oldukça avantajlıdır.

V.a.2.1. Kombine Oral Kontraseptifler

Östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptif haplar genellikle güvenilir ve etkin doğum kontrolü sağlar. Östrojen miktarı 20-50 mg arasındadır, ve genellikle adet döngüsünü sürdürmeye yetecek (örn. adet kanamasını arttırmayacak) ve yan etkileri en aza düşürecek en düşük doz tercih edilir. Bazı ilaçlar, ayın değişik dönemlerinde östrojen dozunda fazik değişiklikler oluşturur, ve birçok hap bileşiği doz programını kolaylaştırmak için takvimli paketlerde bulunur. Oral kontraseptiflerin (doğum kontrol hapı) ortak yan etkileri arasında, bulantı, kusma, baş ağrısı, kilo değişimi, sıvı tutulması ve libido değişimleri bulunmaktadır. Kombine haplar gebelik durumunda, arterial hastalık ya da damar tromboembolizmi, iskemik kalp hastalıkları, migren ya da geçici iskemik atak, karaciğer hastalıkları, ve meme ya da rahim kanseri gibi hormon tepkili kanserli hastalarda kontrendikedir.

Kombine haplardaki progesteronlar arasında desogestrel, gestoden, norgestimat, etinodiol, levonorgestrel ve noreisteron bulunmaktadır. İlk iki ajanın plazma lipitleri ve kardiyovasküler risk üzerinde daha etkili olduğu bilinmekle birlikte (Chasan Taber & Stampfer 1998), damar tromboemboliz-

miyle ilgili olduğu düşünülmektedir (yukarıda belirtildiği gibi).

Kombine hap alan hastalar, ilacın alınmaması (özellikle döngünün ilk günlerinde 12 saatten uzun aralıklarla alınması halinde), bağırsak emiliminin diyare nedeniyle azalması, kusma ya da ilaç etkileşimi olması halinde kontraseptif etkinin kaybolmasına karşın uyarılmalıdır.

Kombine oral kontraseptiflerin damar tromboembolizmi üzerinde küçük bir etkisi vardır. Bu riski, hiç bir kontraseptif ilaç almayan her 100.000 kadınının 5'i; içeriğinde levonorgestrel bulunan 'ikinci nesil' kontraseptif ilaç kullanan 100.000 kadınının 15'i; ve içeriğinde desogestrel ya da gestoden bulunan 'üçüncü nesil' kontraseptif ilaç kullanan her 100.000 kadınının 25'i taşımaktadır. (bu risk, hastalığın gebeliğe bağlı gelişme riski olan her 100.000 kadından 60'ı için geçerli olan riskten bile daha düşüktür.). Birçok kişi, eğer hastanın başka bir nedene bağlı hastalığa zemin hazırlayan bir durumu yoksa, bu riskin kadınların büyük çoğunluğu için kabul edilebilir olduğunu düşünmektedir.

V.a.2.2. Sadece Progesteron İçeren Kontraseptifler

Bu ilaçlar, östrojenin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmakla birlikte, kombine haplar kadar etkili değildir. Enjekte edilebilir uzun etkili progestajenler arasında, 12 haftada bir yinelenmesi gereken 'Depo-Provera' (medroksiprogesteron asetat) ve etkisi 5 yıl boyunca süren 'Norplant' (levonorgestrel) bulunmaktadır. Etkili olan bu ilaçlar uygulanmadan önce hastanın tam onayı alınmalıdır.

V.a.2.3. Acil Doğum Kontrolü

İstenmeyen gebelikleri önlemek için, 100 mg etinilestradiol ve 0.5 mg levonorgestrel bileşimin-

den oluşan (Yuzpe rejimi de denilen) kombine ilaç kullanılabilir. İlişkidен 12 saat sonra ve 72 saat içinde iki doz alınır. Yalnız başına levonorgestrel rejimi (0.75 mg'luk iki doz) daha az yan etkiyle daha etkili olabilir (WHO/HRP Task Force on Postulatory Methods of Fertility Regulation 1998).

Cochrane veritabanında 15 deneyin sistematik bir incelemesi bulunmaktadır, bu incelemenin sonucunda, levonorgestrel ve mifepristonun acil doğum kontrolünde, düşük yan etki profiliyle, oldukça etkili olduğu belirtilmiştir. Mifepristonun dezavantajı bir sonraki adeti geciktirerek anksiyeteye neden olmasıdır.

Bununla birlikte, bu dezavantaj doza bağlıdır. Düşük doz mifepriston ile, etkililiğinden ödün verilmeksizin yan etkileri en aza düşürülmektedir. Mifepristonla levonorgestrel karşılaştıran daha ileri çalışmaların yapılması tavsiye edilmiştir (Cheng v.d. 1999).

V.a.3. Ovülasyon İndüksiyonu

İnfertilite (kısırlık) durumu olan çiftler, zamanında ve etkin tanı konması ve uygun tedavinin belirlenebilmesi için, üreme uzmanları dikkatlice muayene edilmelidir. Bu bölümde sadece anovülatuar (yumurtlama göstermeyen) infertilite ve tubal obstrüksiyon üzerinde durulacak, erkek infertilitesine ise başka bir başlık altında değinilecektir.

Anovülatuar infertilitesi olan kadınlar, hipotalamik hipofiz hastalığı, polisistik ovar sendrom, ve temel gonadal hastalıkların araştırıldığı tam bir endokrinolojik değerlendirmeden geçirilmelidir. Hiperprolaktinami, potansiyel neden olarak düşünülmelidir. Uygulanabilecek temel tedaviler, anti-östrojen klomifen ve tamoksifen, ve gonadotropin tedavisidir (daha kapsamlı bilgi için Infertility Guidelines Group 1998 okunabilir).

V.a.3.1. Anti-östrojenler. Klomifen ve tamoksifen, FSH salgısı üzerindeki östradiolün normal negatif dönütünü kesintiye uğratarak, hipofiz tarafından salgılanan gonadotropin salgısını artıran östrojen antagonistlerdir. Bu ilaçlar, temel olarak, polisistik ovar sendroma bağlı anovülatuar infertilitesi olan hastalara uygulanır. Her döngünün başlangıcında, 6-12 döngü tamamlanan kadar, 3-4 gün süreyle verilir. Endometrial ve ovaryen karsinoma riski nedeniyle, klomifenin uzun vade kullanımı tavsiye edilmez. Hastalar ovaryen hiperstimülasyon riskini azaltmak amacıyla gözetim altında tutulmalıdır (aynı zaman da çoklu gebelik riski de azaltılmaktadır). Görüş bozukluğu sıklıkla bildirilen bir yan etkidir ve görülmesi halinde klomifen kullanımına son verilmelidir.

Cochrane veritabanında dört çalışmanın dahil edildiği bir inceleme bulunmaktadır ve bu incelemeden çıkan sonuçta, klomifen sitratın (günlük 50-250 mg dozunda), yumurtlamayı arttırmakta ve oligo-ovülatuar kadınlarda infertiliteyi iyileştirmekte etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, yan etkileri arasında olası yumurtalık kanseri ve çoklu gebelik riski bulunmaktadır (Hughes v.d. 1999).

V.a.3.2. Gonadotropinler. Hipopituitarizmi ya da polisistik ovar sendroma bağlı anovülasyonu olan klomifen dirençli kadınlara, FSH enjeksiyonu uygulanır (Hughes v.d. 1998). LH ile birlikte uygulanan bu ilaç, yeterli foliküler gelişim oluştuktan sonra, yumurtlamayı ve olgun folikülden yumurta atımını arttırmak amacıyla, insan koriyonik gonadotropin (hCG) şeklinde verilir. Gonadotropin kullanımı, günlük enjeksiyon ve düzenli yoğun gözetim gerektirdiğinden, hastalar için yüksek maliyetli ve zahmetlidir. Ultrason görüntüleme ve serum östradiol ölçümü kullanılarak ovaryen tepkinin sıkı şekilde gözetilmesi şarttır. Bu gözetimin yapılması, foliküler gelişimin derecesinin belirlenmesi, buna göre hCG enjeksiyon zamanlamasının yapılması ve

tehlikeli ovaryen hiperstimülasyon sendromunun önlenmesi açısından önemlidir.

V.b. Erkek Üreme Tıbbı

V.b.1. Hipogonadizm

V.b.1.1. Androjen ikame tedavisi. Her ne kadar erkeklerin serum testosteron oranı yaşa bağlı olarak düşse de, erkeklerde kadın menopozuna eşdeğer bir durum yoktur. Bu nedenle herhangi bir erkek, hipofize ya da testiküler yetmezliğe bağlı açık bir androjen eksikliği olmadığı müddetçe, androjen tedavisine ihtiyaç duymaz (Wu 1996)..

Hipogonadizmi olan erkeklere, cinsel fonksiyonlarını ve kas güçlerini telafi edip (üreme telafi edilemese de), esenliklerini sağlamak amacıyla, testosteron verilebilir. Östrojen ikamesinde olduğu gibi, çok çeşitli tedavi yöntemleri vardır. Testosteron esterleri (öm, Sustanon, Primoteston) karışımının kas içi depo enjeksiyonu güvenilir ve etkili bir yöntemdir. Normal koşullarda, 3-4 haftada bir uygulanan 250 mg depo enjeksiyonu uygulanır, ancak daha kısa aralıklarla daha düşük dozlar da kullanılmaktadır. Bu tedavinin temel dezavantajları enjeksiyon yapılan tarafta ağrı ve serum testosteron seviyesindeki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan duyu durumu, enerji ve libidodaki dalgalanmalardır.

6 ayda bir uygulanan testosteron pellet implantasyonu güvenilir olup, serum seviyesini sabitler, ancak bazı hastalar yinelenen implantasyon prosedüründen hoşnutsuzluk duymaktadır. Yapışkan bantlar kullanılarak transdermal testosteron uygulanması yöntemi uygun ve etkilidir; ancak görece pahalıdır ve cilt tepkilerine neden olmaktadır. Oral testosteron undekonoate uygulanması yöntemi de etkili bir yöntemdir; ancak bağırsak emiliminin değişmesi hastalar için ideal bir tercih olmasını engellemektedir.

V.b.2. Erkek Kontrasepsiyonu

Şimdiye kadar, erkekler için geliştirilmiş ve oral kontraseptif haplara eşdeğer bir korunma yöntemi bulunmamaktadır. Testosteronun görece yüksek dozlar gonadotrofin salgısını ve dolayısıyla sperm üretimini arttırmaktadır. Değişik tedavi programları klinik deneylerde araştırılmaktadır.

VI. HİPOFİZ HASTALIĞI

Klinik olarak, otopside ya da manyetik rezonans görüntüleme, istisnai olarak hipofiz adenomlarının küçük işlev bozukluklarına rastlanmakla birlikte, signifikatif hipofiz hastalığına nadiren rastlanır. Klinik farmakolojinin bu noktadaki amacı, hipopituitarizm için ikame tedavisini uygulanmak ve hormon salgılayan hipofiz adenomlarını tedavi etmektir.

VI.a. Hipopituitarizm

Hipopituitarizm; idiyopatik, konjenital, ya da hipofizin veya hipotalamusun yapısal hasarına ikincil olabilir. Tüm bu durumlar, görüntüleme teknikleri kullanılarak dikkatlice değerlendirilmelidir. Hipopituitarizmin farmakolojik tedavisi, her bir hipofiz-hedef organın ekseninin tespitine dayandırılır. Bu nedenle, hipofiz-adrenal eksen, insülin stres testi ya da tetrakosaktrin testiyle; hipofiz-tiroid eksen tiroid fonksiyonu görüntüleme testiyle (TRH testinin yapılması çoğu durumda zorunlu değildir); ve hipofiz-gonadal eksen testosteron, ya da östradiol ve gonadotrofinler ölçülerek belirlenmelidir. Büyüme hormonu eksikliği ve diabetes insipidus gibi hastalıklara aşağıda değinilmiştir.

Daha önceki bölümlerde de belirtildiği gibi, ikame tedavisi, genelde, hedef bezin ürününün yerini doldurmak amacıyla uygulanmaktadır. Bu nedenle, ACHT eksikliğinde, temel adrenal yetmezliğini tedavi etmek amacıyla, hidroksikortizon ikamesi uygulanır; aldosteron salgısı öncelikle renin-anjiyotensin sis-

tem tarafından düzenlendiği için, fludrokortizona gerek duyulmaz. Benzer şekilde, TSH eksikliğinde, hipotiroidizm için tiroksin uygulanır. Gonadotrofin eksikliği durumunda, gonadotrofin tedavisini zorunlu kılan yumurtlama ve sperm üretiminin gerektiği durumlar hariç, seks steroid ikamesi tatmin edici sonuçlar verir.

VI.b. Büyüme Hormonu Eksikliği

Çocuklarda yetersiz büyüme ve kısa boyla tanımlanan büyüme hormonu eksikliği, yetişkinlerde belirlenmiş hipofiz hastalığı durumunda test edilen kombine hipofiz fonksiyonuyla tanımlanır. En iyi tanı testinin ne olduğu tartışmalıdır; alternatifler arasında, insülin glisemi stres testi, glikojen ya da arginin stimülasyon testi ve bazen çocuklara uygulanmak üzere multipl nokturnal numune alma bulunmaktadır. Tanı konulabilmesi için, iki farklı test sonucunun tanıyı resmi şekilde onaylaması gerekmektedir.

Büyüme hormonu ikamesi, otopsi sırasın insan hipofiz bezinden çıkarılan GH özütü kullanılarak yapılmaktaydı; ancak 1985 yılında, Creutzfeld-Jakob hastalığı olarak adlandırılan sünger formu ansefalopatinin bulaşması vakasının yaşanmasından sorumlu olduğu düşünülerek bu uygulamaya son verilmiştir. Bu zamandan itibaren, rekombinant insan HG'si klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. HG kaynaklarının potansiyel sınırsız olması, bu maddenin klinik çalışmalardaki rolünü arttırmış ve önceki endikasyonlarından daha geniş bir endikasyon profili ortaya koymuştur. Geçmişte, GH eksikliği olan çocukların bir bölümü tedavi edilebilirken, şimdilerde GH eksikliği dışında bir nedenle, Turner sendromu gibi, büyüme sorunu olan çocukların da HG tedavisiyle nihai boyları uzatılabilmektedir. Son olarak, bu tedavi, GH eksikliği olan yetişkin hastaların da hizmetine sunulmuş ve hastaların çoğunda, özellikle psikolojik esenlik ve enerji, serum lipitleri,

kemik yoğunluğu ve kas gücü bağlamında önemli faydalar sağlanmıştır (Shalet 1994).

GH ikame tedavisinin önemli potansiyel faydaları vardır, ancak, her gün hastanın kendi kendine uygulayacağı deri altı enjeksiyonunu gerektirmektedir, ve maliyeti oldukça yüksektir. Özellikle yetişkinlere uygulanan GH ikame tedavisi, şimdiye dek hayli kısıtlı olup belirli bölgelerde yoğunlaşmıştır.

IV.c. Diabetes İnsipidus ve Vazopresin

(Antidiretik Hormon)

Hipofiz vazopresin (arginin vazopresin ya da AVP, aynı zamanda antidiretik hormon (ADH) olarak da adlandırılır) eksikliği, diabetes insipidus olarak adlandırılan poliüre, susama ve polidipsi gibi sendromlara yol açar. Genellikle hipotalamusun üstünde ya da içinde gerçekleşen kraniofaringioma, sarkoidoz ve bazı büyük hipofiz tümörleri gibi lezyonlardan ve özellikle hipofiz sapına verilen cerrahi bir zarardan kaynaklanır. Tanınması, dehidrasyona bağlı yüksek plazma ozmolaliteli hemokonsantrasyon sonucu hastanın önemli miktarda seyreltik ürün boşaltması durumunun tespitiyle mümkündür. Çözülmesi güç durumlarda tanı, su deprivasyon testi ya da istisnai olarak hipertonic salin infüzyonu sonucu oluşan hiperozmolaliteye verilen plazma vazopresin tepkisinin ölçülmesi yoluyla konabilir.

Önceki zamanlarda kullanılan Pitresin ve lipresinin yerini alan vazopresin benzeri desmopresin (desarginin, D₂-aminoarginin, DDAVP), klinik olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaç, bir damlalık ya da ölçülü burun spreyi kullanılarak burun içine uygulanabilir ya da günde üç kez alınan oral tabletler şeklinde alınabilir. Doz klinik semptomlara göre belirlenmelidir; nitekim hastalar susama hislerinin düzelmesini sağlayacak doza karar vermekte güvenilirdir. Yaşlılıkla yüksek doz alınması sonucunda oluşabilecek hemodilüsyon ve hiponatremi gibi tepkiler hasta tarafından hemen fark edilemeye-

ceğinden, sorun yaratabilir. Bu nedenle, tedavinin başında ve daha sonrasında hasta gözetilmelidir.

Nefrojenik diabetes insipidus, vazopresinin etkinlik göstermeye dirençli olmasından kaynaklanır ve bu nedenle DDAVP endike değildir; ancak tiazid direktik ya da klorpropamid kullanımından fayda sağlanabilir. Antidiretik hormon düzensizliği sendromu (SIADH), vazopresin direncini kıran ve bir antibiyotik türevi olan demeklosiklin kullanılarak tedavi edilebilir. Bu tedavi, kısmi nefrojenik diabetes insipidus durumunda da kullanılabilir.

VI.d. Hipofiz Tümörleri

Hipofiz tümörleri, hormonal ürünlerine göre sınıflandırılır; 'etkin tümörler', prolaktinoma (prolaktin salgılayan tümörler), akromegali (GH salgılayan tümörler), ve Cushing hastalığı (ACTH salgılayan tümörler) gibi klinik sendromları ortaya çıkarır. 'Etkiniksiz' tümörler, glisoprotein hormonu alt birimcikleri salgılayabilirler ancak hipopituitarizm dışında her hangi bir klinik sendroma yol açmazlar. Hipofiz tümörleri, ameliyat, irradasyon ve endokrin tedavisi gibi birçok yöntemle tedavi edilebilmektedir, ancak bu bölümde sadece endokrin tedavisi üzerinde durulacaktır.

VI.d.1. Prolaktinoma ve Dopamin Agonist İlaçlar

Kadınlarda, galaktore (süt şeklindeki akıntı) ve amenore (adet kesilmesi) gibi klinik sendromlarla beliren hiperprolaktinami genellikle anovüluar infertiliteye işaret eder. Hastalık büyük adenomlardan kaynaklandığında baş ağrısı ve görsel bozukluklar gibi hipofiz karışıklıklarıyla seyretse de çoğunlukla küçük intrasellar hipofiz adenomlardan kaynaklanır. Dopamin tarafından gerçekleştirilen normal inhibitör prolaktin kontrolü, bromokriptin, kabergolin ve kuinagolid gibi güçlü dopamin D₂ reseptör-

lerin geliştirilmesiyle hiperprolaktinami tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar, tüm vakaların %85-90'ında, plazma prolaktin konsantrasyonunu ve laktasyonu normal seviyesine getirerek, normal ovülatur ovaryen döngüyü, dolayısıyla fertilitiyi geri kazanmayı sağlar. Bununla birlikte, temel prolaktin salgılayan adenomların büzüşmesini, görme yetisini tehdit eden çok büyük hipofiz tümörlerinde bile ameliyata gerek bırakmaksızın yalnız başına bir tedavi olarak kullanılabilir düzeyde, teşvik eder (Bevan v.d. 1992).

Hiperprolaktinamili hastaların hipofiz bezinin, olası bir tümörün büyüklüğünün saptanabilmesi için, nöroradyolojik görüntülemeyle dikkatli şekilde gözetilmesi gereklidir. Hiperprolaktinami, ya prolaktin salgılayan esas adenomdan ya da hipofiz-hipotalamus bölgesindeki herhangi bir lezyonun nedeniyle hipotalamusla hipofiz arasında oluşmuş bir kopuktan kaynaklanır. Hipofiz fonksiyonu, ilgili bir hormon eksikliği durumunun tedavisinde de belirlenmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar, bazı ilaçlar (örn. fenotiazinler, ve dopamin agonistler) plazma prolaktinin yükselmesine ya da hipotroidizme neden olduğundan, böyle bir faktörün olasılıklar arasından elenebilmesi için, tam olarak belirlenmelidir.

Dopamin agonistlerin en sık görülen yan etkileri, bulantı ve kusma, postural hipotansiyon ve baş dönmesi, baş ağrısı ve konstipasyondur. Bazı hastalarda depresif tepkiler de görülmektedir. Hastaların en az %20'si bromokriptin kullandıkları sırada, önemli ölçüde bulantı yaşamaktadır. Yeni geliştirilen dopamin agonistlerin yan etkileri daha azdır, buna rağmen kabergolin uygulaması bile bazı hastalarda durdurulmak durumundadır (Webster v.d. 1994).

Tedavi başladıktan sonra, hastaların hormonal ve radyolojik gözetimi sürdürülmelidir, ve kadın hastalar adet kanamasının yeniden başlaması ve fertilité konusunda uyarılmalıdır. Tedaviye rağmen tümörün büyümesi ihtimali göz önünde bulundu-

rulmalıdır. Bağlantısızlık sonucunu yaratan etkinlik-siz tümörler, serum prolaktin seviyesinin düşürülmesine karşın, hiperprolaktinamiye dönüşebilir, bu durumda temel tanının yeniden gözden geçirilmesi şarttır.

VI.d.1.1. Gebelik ve dopamin agonistler.

Hiperprolaktinami tedavisinin amacı, genellikle fertilitenin geri kazanılmasıdır, ve gebe kalmak isteyen hastalara tavsiye edilirken dikkatli olunmalıdır. Dopamin agonist tedavisi, hasta gebe olduğunu fark ettikten yani gebeliğin 6-8. haftasından sonra, hemen durdurulmalıdır. Bu ilaçların kullanımına gebelik süresince devam edilmesinin, laktasyonu, dolayısıyla emzirme kapasitesini azaltabileceği bilinmekle birlikte, fetus üzerinde herhangi olumsuz bir etkisi tespit edilmiş değildir. Bununla birlikte, gebelik süresince temeldeki prolaktinaminin, küçük de olsa, büyüme riski vardır: önemli baş ağrısı ve görme bozukluğu sorunlarına yol açabilecek makroadenomlarda risk daha yüksek olup, %35'tir; mikroadenomlarda ise %1-2'dir (Davis1990). Hastaların bu risk hakkında uyarılması, ve hamilelik boyunca görme açısı, klinik esenlik ve serum prolaktin seviyesinin dikkatli şekilde gözetilmesi gerekmektedir.

VI.d.2. Akromegali: Somatostatin Benzerleri ve GH Antagonistler

Akromegali, neredeyse tamamen hipofiz GH salgılayan adenomlardan kaynaklanır, ve normalde ilk tedavi seçeneği olarak transfenoidal ameliyat düşünülür. Bununla birlikte, bu seçenek bazı hastalarda kullanılamamaktadır ve aşırı GH salgısının yüksek ölüm riski yarattığı bilindiğinden günümüzde etkin şekilde tedavi edilmektedir (Clayton v.d. 1997; Sheppard & Stewart 1996).

Somatostatin benzerleri, somatotrof tümörlerin küçülmesinde klinik olarak etkin şekilde kullanılmaz; ancak HG salgısını normal seviyesine getirmese bile uzun vade ölüm riskini ortadan kaldıran, güvenli bir seviyeye düşürmektedir. Yakın zamanda

lisans verilen oktreotid ve lanreotid, kıyaslanabilecek etkinliğe sahiptir. Oktreotid, deri altı enjeksiyonuyla 8 saatte bir uygulanabilir ya da aylık olarak kas içi enjeksiyonuyla, kaplanmış mikrosfer depo ilaçlar şeklinde uygulanabilir. Lanreotid ise depo ilaç şeklinde her 10-14 günde bir uygulanır. Her iki ilaç da genelde iyi şekilde tolere edilir ancak enjeksiyon tarafında ağrı, düzensiz glikoz toleranssızlığı ve safra taşı oluşumuna neden olabilir. Bu nedenlerle, kullanımı sırasında GH seviyesinin gözetilmeli ve tümörü küçültmediği bilindiğinden, hipofiz tümör büyüklüğü rutin şekilde görüntülenerek kontrol altında tutulmalıdır. Mevcut durumda, en önemli sorun, uzun vade kullanımında maliyetin yüksek olmasıdır.

Akromegali tedavisinde dopamin agonistler de kullanılır; ancak, bu ilaçlar somatostatin benzerlerinden daha ucuz olmakla birlikte, serum GH seviyesini nadiren normale getirebilirler, dolayısıyla daha az etkilidirler.

Büyüme hormonu agonistleri, hipofiz tümörleri üzerinde bilinen bir küçültme etkilerinin olmasına rağmen, insülin benzeri büyüme faktör-1'i (IGF) normal seviyesine yaklaştırmaları nedeniyle, klinik deneylerde araştırılmaktadır. Henüz yan etkileri belirlenmemiş olmakla birlikte iyi şekilde tolere edilebildiği bilinmektedir.

VI.d.3. Cushing Hastalığı: Metirapon

Hipofiz ACHT salgılayan adenomlardan kaynaklanan Cushing hastalığı ya da adrenal bir tümörden kaynaklanan Cushing sendromu, eğer mümkünse ilk tezyonun başladığı bölgenin ameliyatta alınması şeklinde tedavi edilir. Bronş karsinomuyla ilgili ektopik ACHT sendromu durumunda, cerrahi müdahale mümkün değildir, ancak, adrenal steroid fazlasının medikal tedaviyle kontrol altına alınması şeklinde bir tedavi uygulanabilir.

Metirapon, adrenal kortekste gerçekleşen 11 β hidroksilasyonun kompetitif bir inhibitörü olup, kortizol üretimini inhibe eder. Düşük dozlarda kullanılır ve plazma kortizol seviyesini normal gündüz değerine yaklaştırmak için doz titre edilir. İstisnai olarak, kortikosteroid ikame tedavisiyle birlikte yüksek dozlarda kullanılır. Yan etkileri yüksek doz alımlarda ortaya çıkar ve bu yan etkiler arasında hipoadrenalizm ve hirsutizm bulunur. Zaman zaman, adrenal steroid üretimini azaltmak amacıyla kullanılan ketokonazolun, hepatoksiklik riski nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Trilostan ve aminoglutetimit, metirapondan daha az etkili olup, şu anda Cushing sendromu tedavisinde nadiren kullanılmaktadır.

VII. KEMİK VE MİNERAL METABOLİZMASI

VII.a. D Vitamini Eksikliği ve Hipoparatiroidizm

D vitamini, ultraviyole ışınların varlığı durumunda deride sentezlenir. Gıda alımına bağlı eksikliği ise UV ışınına maruz kalma durumunun yetersizliği dışında görülmez. D vitamini etkin formu, kalsitriol olarak da adlandırılan 1,25- dihidroksikolekalsiferon'dur. D vitamini sentezi için, deride 7-dehidrokolesterol yoluyla kolesterolden kolekalsiferol (D₃ vitamini olarak bilinir) sentezlenir ve karaciğerde 25-hidroksile edilirken, böbreklerde 1-hidroksile edilir. Gıda yoluyla alınan D vitamini 7- dehidrokolesterol içeren sterollerin bir karışımıdır, temel olarak yumurta ve balıkta bulunur.

Beslenmeye bağlı D vitamini eksikliği, az ve kötü beslenme ya da yağ emiliminin kötü olması dışında nadiren görülen bir durumdur. Bu nedenle, güneş ışığına yetersiz maruz kalma durumu kritik bir etmendir. Renal yetmezlik kolekalsiferol 1-hidroksilasyonu bozarken, kronik karaciğer hastalıkları da 25-hidroksilasyonu azaltarak kötü emilime katkıda bulunabilir.

VII.a.1. Osteomalazi, Raşitizm, ve Hipoparatiroidizm

Osteomalazi, D vitamini eksikliğine bağlı olarak kemiklerin demineralize olması durumudur. Bu durumda, paratiroid hormonu (PTH), serum kalsiyumunu sağlamak amacıyla kemikler üzerinde etkinlik sürdürmeye başlar ve bu da demineralizasyon yaratır. Osteoblast etkinliğinin aşırılığına işaret eden bir durum olarak, serum kalsiyumu genellikle normal ya da hafif düşük; alkalin fosfataz seviyesi ise yüksektir. Böbrek üzerindeki PTH etkisine bağlı olarak serum fosfat seviyesi düşer. Bu durum, çocuklarda raşitizm olarak adlandırılan uzun kemik oluşumunda geriliğe yol açar.

Paratiroid hormonun yetersiz salgılanması genellikle bir boyun bölgesi ameliyatından kaynaklanır ve idiyopatik şekillenmelere nadiren rastlanır. Semptomları, hipokalsemi, ellerde ve perioral bölgede paraestezi, spesifik dışı kas zayıflığı, gastrointestinal bozukluk ve yorgunluktur.

VII.a.2. D Vitamini Tedavisi

Mevcut D vitamini ilaçları, ergokalsiferol (kalsiferol ya da D₂ olarak da bilinir), kolekalsiferol (D₃ vitamini), α -kalsidol (1 α -hidroksikolekalsiferol) ve kalsitrioldür (1,25-hidroksikolekalsiferol).

VII.a.2.1. Önlemler. D vitamini eksikliği, genellikle kalsiyum ve ergokalsiferol tabletler şeklinde verilen ve sadece 10 μ g (400 birim) ergokalsiferol içeren, düşük doz D vitamini takviyesiyle önlenbilir.

VII.a.2.2. Tedavi. Belirlenmiş D vitamini eksikliğinin tedavisi, günlük 1 mg (40000 birim) kalsiferol tablet gibi yüksek D vitamini takviyesiyle gerçekleştirilir. Yeni ancak daha pahalı olan α -kalsidol ve kalsitriol gibi ilaçlar etkili olmalarının yanı sıra, özellikle renal yetmezliği olan ve kalsiferolu hidroksile

edemeyen hastalarda kullanılabilirliği bakımından değerlidir. D vitamini ilaçlarının farmakolojik dozlarıyla tedavi edilen hastaların, artan hiperkalsemi riskine karşın, düzenli aralıklarla serum kalsiyum seviyelerinin gözetilmesi gerekmektedir. Kusma, bulantı ve susama şikayetli hastalarda, bu durum değerlendirilmelidir. Yeni hidoksilize ilaçların yarı ömrü daha kısadır ve bu nedenle yüksek dozun yaratacağı sorunların giderilmesi daha kolaydır.

VII.a.3. Hipoparatiroidizm

D vitamini ilaçları hipoparatiroidizm tedavisinde de kullanılır, ancak, serum kalsiyumunu normal seviyesine yükseltmek için günlük 2.5 mg/lık (100000 birim) yüksek dozunun kullanılması gerekmektedir. D vitamini eksikliğinde olduğu gibi doz dikkatli şekilde gözetilmelidir.

VII.b. Paget Hastalığı

Muhtemelen bir virüsten kaynaklanan Paget hastalığı, osteoblastik etkinliğin ve kemik biçimlenmesinin anormal olduğu aşırı kemik resorpsiyonu sendromudur. Sonucunda, kemik ağrısı ve biçimsizliği oluşur. Batılı ülkelerde yaygınlıkla görülen bu hastalıkta, hastalar tedavi gerektiren kemik ağrısı ve diğer komplikasyonlar geliştirirler.

Bisfosfanat ilaçlar, Paget hastalığından kaynaklanan kemik erimesi oranını ve semptomları azaltmada etkilidir. En sık kullanılan ilaç olan etidronat, damar içi infüzyonu ya da ağız yoluyla alınabileceği gibi, pamidronat infüzyonu da başarıyla gerçekleştirilmiştir. İlaçlar, hidroksipatit kristaller tarafından tutularak osteoklast etkinliği inhibe eder.

Paget hastalığında kalsitonin de orta derecede etkilidir, ancak, düzenli olarak deri altı ya da kas içi enjeksiyonuyla uygulanması gereklidir. Mitranisin

kullanımından da olumlu sonuçlar alınmıştır, ancak bu ilaç görece toksiktir ve kullanımı sırasında kan değerlerinin ve moel baskının dikkatli şekilde gözlemlenmesi gereklidir.

VII.c. Malignite Hiperkalsemisi

Hiperkalsemi, meme ve akciğer kanseri ve miyelom gibi çeşitli malignitelerle ilgilidir. Şimdiye dek çaresiz bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, artık bisfosfonatlar kullanılarak tedavi edilebilmektedir. Habis hümorale hiperkalsemi gösteren hastalar dehidrate olduklarından, bir kaç litre normal salin kullanılarak sıvı ikamesi yapılması ve farmakolojik tedavinin başlatılması şarttır. Disodium etidronat, disodium pamidronat ve sodyum klodronat, oral olarak ya da damar içi enjeksiyonuyla kullanılır, ve serum kalsiyum seviyesini azaltmakta ve osteoliz metastazdan kaynaklanan ağrıları gidermekte oldukça etkilidirler. Kalsitonin ve kortikosteroidler de bu endikasyonları nedeniyle kullanılırlar; ancak daha az etkilidirler.

VII.d. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik matriksinin kaybedilmesini ifade eder, ve kemik matriksi kalsiyumunun yetersiz kaldığı osteomalaziden bu yana ayrılır. Kemik yoğunluğu yaşa bağlı olarak azalır ancak menopoza sonrası kadınlarda özellikle düşer. Günümüzde kadınlar menopoza sonra uzun yıllar boyunca yaşadıklarından, menopoza sonrası kemik erimesi yaygın bir dünya sorunu haline gelmiştir. Özellikle femur boyun kırılmalarına bağlı hastalık ve ölümlülük nedeniyle, sağlık ekonomileri için önemli bir yük haline gelmiştir. Östrojenler (yukarıda belirtilen) kullanılarak uygulanan hormon ikame tedavisinin (HRT), kemik kütlesinin korunumunu sağlamakta ve kırıkları azaltmakta etkili olduğu kanıtlanmıştır.

gibi, serebravasküler hastalıklara ve miyokardiyal enfarktüse bağlı ölümleri azalttığı da sanılmaktadır (Stampfer v.d. 1991). Östrojen hormonu ikame tedavisinin (HRT) riskleri yukarıda belirtilmiştir.

Son zamanlarda, en çok bilineni raloksifen olan, selektif östrojen tepki tamamlayıcı (SERM: selective oestrogen response modifiers) olarak adlandırılan, yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar kemik kaybını engellemelerine rağmen, diğer ilaçlar kadar (henüz tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte) yüksek meme kanseri riski oluşturmazlar (Delmas v.d. 1997). Bununla birlikte, menopozun vazomotor semptomlarını gidermekte diğer ilaçlar kadar etkili olmadıkları ve esas endikasyonlarının osteoporozu engellemek olduğu bilinmektedir. Bu güne dek, raloksifenle, halen birçok durumda menopoza sonrası osteoporozu engellemekte öncelikli olarak kullanılan geleneksel HRT'yi kıyaslayan bir çalışma yapılmamıştır (Wilkin 1999).

Son olarak, bisfosfonatlar, steroid osteoporoz dahil her türlü kemik erimesi tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Disodium etidronat, alendronat ve klodronat gibi ilaçlar kemik kütlesi kaybının telafisinde güçlü bir etkiye sahip olmalarının yanı sıra etkilerini uzun yıllar boyunca muhafaza edebilmektedir.

KAYNAKÇA

Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R (1999) The efficacy of aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.

American Diabetes Association (1999a) Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 22, Suppl. 1.

American Diabetes Association (1999b). Therapeutic approaches to type 2 diabetes. Proceedings from a Conference. *Diabetes Care* 22, Suppl. 3.

- Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF (1992) Dopaminergic agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 13, 220-40.
- Boyages SC (1993). Iodine deficiency disorders, *Clin Rev* 49. *J Clin Endocrinol Metab* 77.
- Braverman LE, Utiger RD (1996) Introduction to Hypothyroidism. In *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th edition, editors Braverman LE, Utiger RD. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Brent GA, Larsen PR (1996) Treatment of hypothyroidism. In *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th edition, editors Braverman LE, Utiger RD. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Buncvicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ (1999) Effects of thyroxine as compared with tri-iodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 340,424-9.
- ChasanTaber L, Stampfer MJ (1998) Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Int Med* 128, 467-77.
- Cheng L, Ghlmezoglu AM, Ezcurra F, Van Look PFA (1999) Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Clayton RN, Atkinson AB, Baylis PH v.d. (1997) Pituitary tumours: recommendations for service provision and guidelines for management of patients—summary of a consensus statement of a working party from the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology. *J Roy Coll Phys Lond* 31, 628-36.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350,1047-59.
- Connors JM, Thomas JA (1982) Thyroid and antithyroid drugs. In *Modern Pharmacology*, editors Craig CR, Stitzel RF. Little, Brown and Co, Boston.
- Cooper DS (1998) Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27, 225.
- Cooper DS (1996) Treatment of thyrotoxicosis. In *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th edition, editors Braverman LE, Utiger RD. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Davis JRE (1990) Prolactin and related peptides in pregnancy. *Bailliere's Clin Endocrin Metab* 4,273-90.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G (1996) The iodine deficiency disorders. In *The Thyroid and its Diseases* (6th Edition). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Delange F (1996) Endemic cretinism. In *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 7th edition, editors Braverman LE, Utiger R. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH v.d. (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol, concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337,1641-7.
- Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB v.d. (1974). Malignant and benign neoplasm of thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 38, 976.
- Greenspan FS (1997). The thyroid gland. In *Basic and Clinical Endocrinology*, 5th edition, editors Greenspan FS, Strewler GJ. A Lange Medical Book, Prentice-Hall International Inc., Englewood Cliffs, NJ.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW (1992). Onset of NIDDM occurs at least 4-7yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15,815.
- Hirsch IB, Riddle MC (1997) Current therapies for diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 26.
- Hughes F, Collins J, Vandekerckhove P (1998) Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone vs human menopausal gonadotrophin for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. In *Cochrane Library, Issue 2*. Oxford, Update Software.

- Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P (1999) Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea (Cochrane Review). In *The Cochrane Library, Issue 4*. Oxford, Update Software.
- Infertility Guideline Group (1998) *The Management of Infertility in Secondary Care*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London.
- Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ (1998) Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin N Am* 27,205.
- Langtry HD, Balfour JA (1998) Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 55, 563-84.
- Mestman JH (1998) Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 27,127.
- Motomura K, Brent GA (1998) Mechanism of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestations of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 27,127.
- Peacey SR, Guo CY, Robinson AM v.d. (1997) Glucocorticoid replacement therapy: are patients overtreated and does it matter? *Clin Endocrinol* 46,255-61.
- Pickup J, Williams G. (1997) *Textbook of Diabetes*, 2nd edition, Volume 1. Blackwell Science, Oxford.
- Shalet SM (1994) Growth hormone replacement in adults. *Br Med J* 308,1314-5.
- Sheppard MC, Stewart PM (1996) Treatment options for acromegaly. *Metab Clin Exp* 45, SI, 63-4.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC v.d. (1991) Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 325,756-62.
- Stanbury J. (1994) *The Damaged Brain of Iodine Deficiency*. Cognizant Communication Corporation, New York.
- Stanbury JB, Hetzel BS (der.) (1980) *Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and Disease*. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Webster J, Piscitelli G, PoUi A v.d. (1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 331,904-9.
- Weetman AP, Pickerill AP, Watson P v.d. (1994) Treatment of Graves' disease with the block-replace regimen of anti-thyroid drugs: the effect of treatment duration and immunogenic susceptibility on relapse. *Q J Med* 87, 337-41.
- WHO Technical Report Series 844 (1994) *Prevention of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group*. WHO Geneva.
- WHO/HRP Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation (1998) Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 352, 428-33.
- WHO/UNICEF/ACCIDD (1996) Iodized oil during pregnancy. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women. Document WHO/NUT/96.5. WHO, Geneva.
- WHO/UNICEF/ACCIDD (1994) Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Document WHO/NUT/94.6. WHO, Geneva.
- WHO/UNICEF/ACCIDD (1996) Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Document WHO/NUT/96.13. Nutrition Unit Division of Food and Nutrition, WHO, Geneva.
- Wilkin TJ (1999) Changing perceptions in osteoporosis. *Br Med J* 318,862-4.
- Wu FCW (der.) (1996) *Testosterone Replacement Therapy*. Society for Endocrinology, Bristol.