

27451

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA
TRH TESTİNE PROLAKTİN ve TSH YANITI**

UZMANLIK TEZİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Dr. Murat SERT

ADANA - 1993

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	33
SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	39

KISALTMALAR

TRH	: Thyrotrophin-releasing hormon
TSH	: Thyrotropin
PRL	: Prolaktin
TT ₄	: Total tiroksin
TT ₃	: Total triiodotironin
T _g	: Tiroglobin
FT ₄	: Serbest tiroksin
FT ₃	: Serbest triiodotironin

GİRİŞ

Sickle cell anemi(orak hücre anemisi), yurdumuzda özellikle de Çukurova yöresinde en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Bölgede yapılan çalışmalarda insidansı etnik gruplara göre değişmekle birlikte %3 ile %20 arasında değişmektedir (2,3,4).

Eti Türkü kökenliler arasında (Arab kökenli olanlar) insidans daha yüksektir. Aynı etnik gruptan ve akraba olan kişilerin evlilikleri sonucu, HbS insidansının %44'lere çıktığı bildirilmiştir(2,3,4).

1955 yılında ilk kez Prof.Dr.Muzaffer Aksoy, Çukurova Bölgesinde hemoglobinopatilerin sık olduğuna dikkati çekmiştir (5).

Hemoglobin bozuklukları gibi genetik geçişli hastalıkların önlenmesinde ilk adım, genetik bozukluğu taşıyanların belirlenmesidir. Böylece risk grupları belirlenerek, koruyucu önlemler artırılabilir.

Bu çalışmanın amacı, sickle cell anemili hastalarda bildirilmiş çalışmalar arasında, vücudun farklı organlarında hastalığın tutulumuyla ilgili çeşitli tablolar tarif edilmesine karşın, TRH testine cevabın ne olduğu konusunda yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanılmamasıdır. Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları ABD, Hematoloji Kliniğine yatan homozigot sickle-cell'li hastalara genel durumu stabilleştikten sonra TRH testi uygulanarak TSH ve Prolaktin cevabı incelendi.

GENEL BİLGİLER

SICKLE CELL (ORAK HÜCRE) ANEMİ ve EŞLİK EDEN HEMOGLOBİNOPATİLER

Tanımlama: Sick cell sendromları hemoglobinin β globin zincirinin kalıtsal olarak bozukluğuna bağlıdır.

β globin zincirinin N terminalinden itibaren 6. pozisyondaki "glutamik asit" yerine "valin" in geçmesiyle ortaya çıkan normalden farklı bir hemoglobinin (HbS) neden olduğu ve eritrositlerin oraklaşmasıyla karakterize kronik hemolitik bir hastalıktır (6,15). HbS'in β^S zinciri ($\alpha_2\beta_2^S$) şeklindedir. HbS heterozigot halde bulunabilir (HbAS ya da sickle-cell trait), homozigot olabilir (HbSS, sickle cell anemi, ya da sickle-cell hastalığı), diğer yapısal hemoglobin varyantlarıyla birlikte olabilir (örneğin; HbSC veya SD hastalığı), β -talasemiyle birlikte (sickle/ β talasemi sendromları) ya da hereditör persistan fetal hemoglobin gibi adlandırılan talasemiye benzer hastalıklarla birlikte olabilir (HbSF ya da HbS/HPFH).

PREVALANS ve GENETİK

Sickle cell sendromları özellikle Afrika zencilerinde, ve Afrika-kökenli Amerikan zencilerinde yaygındır. Bununla birlikte gen Akdeniz kökenli ırktan gelen kişilerde de düşük frekansta da olsa bulunmaktadır (Güney İtalyanlar, Sicilyalılar, Yunanlılar, Suudi Arabistan ve Hindistanlılar gibi) (7).

En yüksek gen frekansı ekvatoryal Afrikada görülmektedir ve bu sebepten malarya kuşağı denmektedir. Hemoglobin S in heterozigot durumu muhtemelen malarya falcifarum enfeksiyonuna karşı biyolojik avantaj sağlamaktadır ve bu sebepten HbS in gen frekansı malaryanın endemik olduğu coğrafik alanlarda

doğal seleksiyonla yüksek seviyelere ulaşmıştır. ABD'de sickle-cell trait prevalansı zencilerde %8-10'dur ve homozigot kişilerin sayısı 50.000 ya da 400 doğumda 1'e yaklaşmıştır(86). Batı Afrikanın bazı bölgelerinde(Gana ve Nijerya) HbAS prevalansı % 25-30'lara ulaşmıştır. HbAC'nin Amerikan zencilerindeki prevalansı yaklaşık %3'tür(7). Ülkemizde ise HbS varlığı 1950'li yıllardan beri, özellikle Çukurova yöresinde bilinmektedir. Yapılan tarama çalışmaları sonucunda genin sıklığı %3-20 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (5,14). Hemogloblin S ülkemizde özellikle arapça konuşan ve Eti Türkü diye adlandırılan etnik grupta yüksek olarak bulunmaktadır(3,4). Bu nedenle Eti Türklerinin yoğun olduğu bölgelerden yapılan taramalarda gen frekansı daha sık % 32 diğer bölgelerden yapılan taramalarda ise çok daha seyrek(% 0.3) bildirilmiştir. Yöremizde(Doğankent) karışık etnik köken dikkate alınarak yapılan bir taramada HbS sıklığı % 3.4 bulunmuştur(2).

PATOFİZYOLOJİ

Sickle cell sendromlarda hastalık patofizyolojisi eritrosit içerisindeki HbS moleküllerinin polimerizasyonu sonucu; 1)kronik kompensatuvar hemolitik anemi, 2)kronik ve progresif doku ve organ hasarı ve 3)akut ağrılı vazo-okluzif krizlere yol açarak oluşur. intrasellüler HbS moleküllerinin fizikokimyasal davranışına sekonderdir, eritrosit reolojisiindeki ve nütemelen eritrosit membranındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır(7).

Polimerizasyon prosesi sadece HbS molekülü deoksiyeneyken ortaya çıkar. HbS oksijene iken normal fizikokimyasal özelliklerine sahiptir. Oksijensiz ortamda HbS molekülleri birbirleriyle uzun polimerler şeklinde agregasyon yaparak, jel-likid kristaller oluşturacak şekilde dizilirler, bunlar taktoid olarak da adlandırılırlar(10,11). Polimerizasyon işlemi bir dizi kademelerden geçer. HbS molekülleri küçük agregatlar yaparak çekirdek oluşturduktan sonra ilave HbS moleküllerinin katılmasıyla büyürler. Büyük agregatlar daha sonra lineer olarak dizilmiş iplikçikler oluşturarak

parakristalin jeli oluştururlar. Bu iplikçikler elektron mikroskopu ile helikal elektron dens tüp şeklinde yapılar olarak görülebilirler. Polimerizasyon işleminin son kadamesi eritrositin intrasellüler ieriginin sıvı-likid formdan viskz jel haline dönüşmesidir. Eritrosit içindeki HbS polimer miktarı, hemoglobindeki oksijen satürasyon yüzdesi azaldıkça progresif olarak artar. Visköz polimer eritrositin fleksibilitesini azaltır ve mikrosirklasyondan geçişini bozar. Polimer miktarı yeterince fazlalaştı mı eritrosit tipik orak şeklini alır. Eritrositin şekil değişikliği polimerize hemoglobinin intrasellüler jel formunu almasıyla eritrosit membranının ona uyum sağlamasıyla oluşan pasif bir olaydır. Polimerizasyon olayı reverzibldir. HbS moleküllerinin yeniden oksijene olmasıyla agregere olmuş moleküler znrlenir, jel-likid hale dnşrlenir ve eğer eritrosit sickle hale geçmişse, eritrosit membranı irreversibl sickle hücreye değişmediği sürece normal şekline dönebilir. Ancak tekrarlayan oraklaşma ve geri dönme olayları hücre membranında haraplamaya yol açar. Eritrosit membranının başlıca yapısal proteinleri olan aktin ve spektrin polimerize olurlar ve bundan sonra eritrosit artık tamamen oksijenlense bile normal şekline dönemez. Membran hasarının oluştuğu bu hücrelere irreversible oraklaşmış hücreler adı verilir ve periferik yaymada grlrlenir(1,11). Oraklaşan hücrelerden; Na^+ , K^+ -ATPase pompasının parsiyel yetmezliği sonucu, K^+ dışarıya çıkar ve Na^+ hücre içine girer. Reversible olarak oraklaşan hücrelerde Na^+ ve K^+ değişimi dengelenir ve sonucta intrasellüler hidrasyon veya hemoglobin konsantrasyonunda değişiklik olmaz(16).

Eritrosit içinde HbS agregasyonunun derecesini ve oranını çok sayıda faktör etkileyebilir. Bunlardan en önemlilerinden biri eritrosit içerisindeki total hemoglobinin ve HbS'in konsantrasyonudur. Genel olarak HbS yüzdesi arttıkça sickle sendromunun şiddeti artar. Sellüler(hücresel) dehidrasyon gibi faktörler de eritrositin ortalama hemoglobin konsantrasyonunu artırarak (MCHC), HbS molekülleri arasındaki kontak sıklığını ve fırsatını artırarak polimerizasyonu büyük ölçüde kolaylaştırır. HbS'in deoksijene iken kaldığı srenin

uzunluğu da önemlidir(7,8). Eritrosit içerisinde diğer hemoglobin moleküllerinin varlığı da sickling oluşumunu etkiler. Mevcut olan non-S hemoglobinin tipi polimerizasyonu farklı bir şekilde etkileyebilir. Polimer oluşumunda fetal hemoglobin (HbF) normal HbA'dan çok daha az iştirak eder. Bu nedenle HbF değerinin yüksekliği hastalığın kliniğini hafifletir.

Asidoziste oksijen affinitesini azaltarak ve böylece eritrosit içerisindeki deoksijene HbS miktarını artırarak polimerizasyonu artırır(10,11).

Polimerizasyonu olayı iki major eritrosit bozukluğu ile neticelenir. Birincisi önemli ölçüde polimerize HbS içeren eritrositlerin akış özellikleri bozulur. Böyle hücreler normal eritrositlerden çok daha az deforme olabilirler ve mikrosirkülasyondan akışları büyük ölçüde yavaşlar. İkinci major bozukluk eritrosit membranındaki hasarlanmadır. Sickle eritrositler sızdırarak, membrandan K^+ ve su kaybetmeye ve neticede dehidrate olarak MCHC'de artışla sonlanan daha fazla polimerizasyona neden olmaya eğilimlidirler(1,8,10).

Visköz eritrositler tarafından mikrosirkülasyonun oklüzyonu, obstrüksiyonun ötesinde kalan dokuda iskemi ve infarktla sonlanmaya yol açarak organ hasarı ile neticelenir (1)

Eritrosit membranı hasarlandığı zaman, hemoglobin agregere halde olmadığı zaman bile irreversibl sıklik hücre oluşabilir(ISC). Polimerizasyonların sonucuyla ve membran hasarları sebebiyle eritrosit rijidleşir ve retiküloendo-telyal sistemde sekestre edilerek erken dönemde yok edilirler.

Bu olaylar serisi sickle-cell anemiye her zaman eşlik eden hemolitik anemi ve eritrosit yaşam süresindeki kısalmanın temelini oluşturur(1,10).

KLİNİK BELİRTİLER

Sickle Cell Trait (Taşıyıcı): HbS'in heterozigot olduğu kişiler, esas itibarıyla asemptomatiktirler. Hemoglobinopatiye atfedilebilecek herhangi bir anemileri olmamalı-

dır. Böyle kişilerdeki anemi sekonder sebepler için araştırılmalıdır. Vazo-oklüzyondan kaynaklanan semptomlar sadece basıncsız uçaklarda uçmak gibi çok şiddetli hipoksinin olduğu ekstrem olaylarda ortaya çıkar. Bununla birlikte taşıyıcıları da değişmeyen bir bulgu da renal medulladaki hiperozmolaritenin eritrositlerin dehidratasyonu ve MCHC'de artışa yol açarak sickling neden olduğu ve bunun sonucuda kişinin idrarı konsantre edilmeden izostenürik olarak kendini gösterdiği düşünülmektedir. Ağrısız hematüride bazen diğer olası sebepleri ekarte ettikten sonra renal medullanın mikroinfarksiyonuna bağlanabilir(1,6,11).

Sickle Cell Hastalığı (Orak hücre anemisi):
HbS'in homozigot olduğu hastalarda her zaman, değişik derecelerde kronik kompensatuvar hemolitik anemi vardır. Genel olarak hematokrit oranları %20-30 arasında, hemoglobin 6.5 ile 10 gr/dl arasında değişir. Hemoliz eritropoezde artışla kompanse edilir bu da retikülosit sayısında % 10-25 arasında artışla kendini gösterir. Hafif sarılık ve indirekt hiperbilirubinemi hemolizin bir göstergesi olarak bulunur. Aneminin derecesi stabilken bazen retikülosit sayısında hızla düşüşle birlikte ani hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşüşle neticelenen infeksiyon epizodları eritropoezi süprese ederek, hipoplastik ve aplastik krizlere yol açabilirler. Özellikle parvovirusla olan infeksiyon aplastik krizlerin patogenezinden sorumlu tutulmuştur(1,11). Aneminin hızla kötüleşmesinin diğer bir nedeni de akut splenik sekestrasyon krizleridir.

Splenik sekestrasyon krizleri, dalakta aniden çok miktarda kanın göllenmesi olayıdır. Çocukluk döneminde daha sık görülür(29). Saatler içinde hipovolemik şok ve ölüm meydana gelebilir.

Sickle cell anemili hastalarda dalağın otoinfarksiyonundan önce ya da HbSC ve Hb S/β talasemili dalağı infarkt olmayan ve tersine büyük olabilen daha ileri yaştaki hastalarda ortaya çıkabilir. Genel olarak sickle cell hastalığında anemi ve hemoliz vazookliziv ağrılı krizler sırasında artış

ya da kötüleşme göstermez. Eger hemoliz aniden kötüleşirse, sorumlu olabilecek, eşlik eden G6PD eksikliği, oksidan bir ilaca maruz kalma ya da bir infeksiyon gibi diğer sekonder sebepler araştırılmalıdır. Son olarak beslenme bozukluğu ve gebelik gibi folik asit ihtiyacının arttığı durumlarda anemi derinleştirebilen, sickle-cell hastalığının megaloblastik kriz anemisi diye adlandırılan anemi gelişebilir(13).

Orak hücre anemisinin klinik bulguları başlıca; 1-Akut (krizlerin oluşturduğu bulgular), 2-Kronik (organ hasarı ile giden bulgular) şeklinde incelenebilir.

Sickle-cell anemili hastaların major problemleri ağrılı vazo-oklüziv krizlerdir. Kapiller oklüzyonun direkt neticesi olarak, en fazla gövde ve ekstremitelerde kemiklerinde olmak üzere vazooklüzyon sonucu ağrılar oluşur(1,8,12). Epizodlar birdenbire sırt, göğüs ve ekstremitelerde ızdırap verici ağrılarla karakterizedir. Kesin olarak epizodların başlamasında enfeksiyon eşlik edebilmesine rağmen tanımlanabilen tetikleyici bir faktör yoktur. Diğer predispozan faktörler: dehidratasyon, asidoz, pulmoner enfeksiyon sırasında artan hipoksidir (89). Ağrı ataklarına düşük dereceli bir ateş eşlik edebilmesine rağmen şart değildir. Genel olarak ateş ağrının başlangıcından bir iki gün sonra ortaya çıkar ve iskemik infarkta bağlı doku nekrozunun derecesi ile paralel olur. Ağrı atakları vazooklüziv fenomenin yaygınlığına, tedavinin başlama zamanına vazooklüziv fenomenin ve reverzibilitesine bağlı olarak birkaç saatten birkaç güne kadar değişebilir(1,11). Genel olarak etkilenen kemikler üzerindeki yumuşak dokuda ısı, şişme ya da hassasiyet gibi hiçbir eksternal bulgu yoktur. Bununla birlikte, eklem proksimalindeki kemikte infarkt olursa bir effüzyon gelişebilir. Kemik infarktını osteomyelitinden ayırmak güç olabilir, kesin tanı aspire edilen materyalden bakteriyel kültürlerle dayanır(7).

Vazooklüziv olaylar kemiklerden başka diğer organların büyük, damarlarında olursa, klinik belirtiler primer olarak etkilenen organın hasarına bağlıdır. Sık rastlanan akut-vazooklüziv klinik sendromlar: Serebrovasküler aksidanlar serebral damarların tutulumundan kaynaklanır(1,18). Damar

duvarlarında iskemik nekroza bağılı intraserebral veya subaraknoid kanamalar ortaya çıkabilir. Görsel bozukluklar, spinal kord infarktleri da bildirilmiştir.

Pulmoner damarların oklüzyonuna bağılı akut chest (göğüs) sendromunu emboli ya da akut pulmoner enfeksiyondan ayırd etmek güçtür. Ateş, takipne, göğüs ağrısı, lökositoz ve pulmoner infiltrasyonlarla karakterizedir(1,19).

Tekrarlayan infarkt ve enfeksiyonlara bağılı olarak pulmoner fonksiyonlarda orta-ağır dereceli bozukluklar olabilir. Vital kapasite ve total akciğer kapasitesi azalmıştır. Gaz değişiminde de azalma görülür(25).

Hepatik krizler[belirgin hiperbilirubinemi ve diğer anormal karaciğer fonksiyon testleri akut hepatitden ya da koledokolitiazisten ayırd etmek zor olabilir(1,11). Hem katabolizmasında artıştan dolayı safra kesesi taşlarına sık rastlanır(26).

Orak hücre anemili çocukların büyümeleri ilk 10 yılda genelde normaldir. Daha sonra progresif olarak boy uzaması ve kilo alma yavaşlar, Adölesan dönemde hastaların 2/3'ünde kemik yaşları normalin 2 standart sapmasından daha geridedir (11,20). Kızlarda menarş başlangıcı yaklaşık 3 yıl kadar gecikir ve vücut kılınmasında yaşa göre geridir(21,22). Kemik yaşı ve seksüel maturasyondaki bu gerilik defektif gonadal steroidogeneze bağlanmıştır. Gonadotropin seviyeleri yüksektir fakat buna gonadların verdiği yanıt normalin altındadır (1,23).

Kronik anemi, rekürren pulmoner arter oklüzyonları ve myokardiyal hemosideroz kardiyovasküler sistemi etkileyen başlıca faktörlerdir(30). Kronik anemiye bağılı olarak debideki artış kardiyomegaliye neden olur. Pansistolik bir üfürüm duyulabilir(24).

Renal fonksiyonlarla ilgili bir çok bozukluklar ortaya çıkabilir. Renal konsantrasyon defektlerine bağılı çocuklarda entürezis nokturna görülebilir. Papiller infarkta bağılı ağrısız hematuri olabilir. Adölesan dönemde nadir olarak nefrotik sendrom da oluşabilir. Tabloya hipertansiyon, hematuri ve progresif renal yetmezlik eşlik edebilir ve sonuçta

böbrek yetmezliği oluşabilir. Üriner toplayıcı sistemin obstrüksiyonunda oluşabilir(1).

Korpus kavernosumun oraklaşmış hücrelerle tıkanması sonucunda priapizm oluşabilir. Genelde uykuda oluşur. Zararsız olmasına rağmen günlerce devam edebilir. Tüm hastalarda idrar konsantrasyon bozukluğu ve izostenüri mevcuttur(1,11).

Periferel retinanın mikroinfarksiyonu başlangıçta asemptomatik fakat, retinal kopmalara ve körlüğe neden olabilecek frajil ve kanayabilecek yeni damarlar oluşmasına yol açabilirler. Bu sebepten erken vakada asemptomatik vakaların yakalanması için periyodik göz muayeneleri çok önemlidir(1,15).

Eklem yakınındaki tekrarlayan kemik infarktları sekonder dejeneratif artrite ve femur başının progresif infarktları kalçanın aseptik nekrozuyla neticelenir(1,28).

Daha kronik komplikasyonlarda; bacağın refraktör cilt ülserleri, genellikle zayıf kollateral dolaşımın olduğu medial malleol civarında olur. Sıklıkla sekonder enfeksiyon tabloya eklenir(1.11).

Orak hücre anemili hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık, kısmen splenik fonksiyonların yokluğuna, bazı vakalarda da properdin opsonizasyon yolundaki anormalliğe bağlı olabilir. Çocukluk çağı başlarında streptococcus pnemonia ve hemofilus influenza gibi kapsüllü organizmalarla oluşturulan septisemi ve menenjit sık karşılaşılr(1,30). Daha sonraki yaşlarda rekürrent pnömoni, üriner enfeksiyonlar ve osteomyelit epizodlar sık görülür. Osteomyelite yatkınlık muhtemelen tekrarlayan kemik infarktlarıdır. Salmonella tarafından oluşturulan osteomyelit olabilmesine karşın, stap.aureus hala en fazla etken organizmadır.

Kolesistit ve koledokolitiazis epizodları kolaylıkla abdominal ve hepatik sickle-cell krizleriyle karıştırılabilir(1,6).

Abdominal krizler, abdominal organlarda ve mezenterde ortaya çıkan küçük infarktlar ciddi karın ağrısı ve periton irritasyon bulguları ile karşımıza çıkar. Genelde 4-5 gün sürer(1,6).

TEŞHİS

Sickle cell aneminin kesin tanısı hemoglobinin elektroforetik ya da kromotografik olarak ayrıştırılması ile konur. Elektroforez sonunda tespit edilen hemoglobinin çoğu HbS'dir. Değişen oranlarda HbF saptanabilir ve HbA₂ düzeyi normaldir. Homozigot sickle cell de HbA hiç yoktur.

Sickle cell aneminin tanısında daha basit testler de kullanılır. En yaygın olanı Sickling testidir. Bir damla kan üzerine kimyasal olarak deoksijenasyon sağlayan bir ajan, örneğin %2'lik sodyum metabisülfid veya sodyum ditionit eklenerek, dış ortamla teması kesilirse, HbS içeren eritrositlerde oraklaşma olayı gözlenir(11,31). Ancak bu basit testler çok hassas olmadığı gibi, orak hücre anemisiyle, taşıyıcılığını ayıramaz. Sickling pozitif bulunanlarda daha ileri tetkik yapılmalıdır.

TEDAVİ

Sickling fenomeni ve polimerizasyonun kimyasal ve moleküler bazıyla çok şey bilinmesine karşın, sicklingi önleyecek yada tedavi edecek hala hiçbir spesifik moleküler terapi mevcut değildir.

Sickle cell anemi tedavisinin temel taşları, bu sebeplerden dolayı yakın zamanlarda değişmedi ve supportif tedavilerin uygulanması devam etmektedir.

Vazo-okluziv krizlerin enfeksiyon, ateş, dehidratasyon, asidoz, hipoksi ve soğuğa maruz kalma ile başlayabileceği bilindiğine göre, bu durumlardan kaçınılmalıdır(9,32,33). Optimum düzeyde hidrasyon sağlanması çok önemlidir. Koruyucu önlem olarak çocukluk yaşlarında risk durumlarında penisilin profilaksisi, 2 yaşın üzerindeki çocuklara pnömokok aşısının yapılması sayılabilir. Çocukluk çağındaki hastalarda çinko eksikliğinin yerine konması büyüme ve gelişmenin devamında son derece önemlidir. Ayrıca folat desteği megaloblastik değişiklikleri önleyecektir.

Sickle cell hastalığının akut vazo-okluziv krizlerinin tedavisinde kan transfüzyonu ve parsiyel exchange transfüzyonunun rolü tartışmalıdır. Genel olarak non-vital organların

basit agrılı vaso-oklusiv krizleri için parsiyel exchange transfüzyon yapmanın çok az mantığı vardır. Yine de bu tedavi uzun süre devam eden, sık sık tekrarlayan agrılı krizleri kesmek için bazen endike olabilir(1,6).

Akut serebrovasküler aksidan ve priapizm gibi ciddi organ hasarı tehditi varsa, elde mevcut başka bir efektif terapi olmadığı için, parsiyel exchange transfüzyon tam olarak yapılmalıdır(9,11). Genel kabul edilen bir hususta bir serebrovasküler atak geçiren kimsenin tekrarlayan yaşamı tehdit eden ya da debilize eden epizodların olasılığı fazladır. Bu sebepten rekürrent sicklingi önlemek için uzun süreli idame kan transfüzyonu böyle vakalarda endikedir. Böyle bir program, transfüzyon öncesi flebotomi ile birlikte ve/veya fazla demir yüklenmesini önlemek için bir demir şelasyon programı ile birlikte olmalıdır. Gebelik sırasında transfüzyon konusu tartışmalıdır(1.11).

Supportif tedavilerin yanısıra son zamanlarda sickle cell anemili hastalarda kemik iliği transplantasyonu gündeme gelmiştir. Ancak henüz deneme aşamasındadır.

HİPOTALAMO-HİPOFİZER-TİROİD AKSİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TSH'nın serumda rutin ölçümleri için RIA in gelişmesi ve sentetik TRH'nın mevcut olması tiroid fonksiyonunun hipotalamo hipofizer kontrolünü belirlemeye olanak tanımıştır(35,36). Bu testler hafif ve subklinik tiroid bozukluklarının tanısında yardımcı olur ve thyroprivik (primer) ile, hipofizer (sekonder) ya da hipotalamik(tersiyer) tiroid bezi yetmezliği ayırımına olanak sağlar(87,88). Serum TSH konsantrasyonunda belirgin bir artış olmaksızın serum tiroid hormon seviyesi düşüklüğü trophopirivik hipotiroidizm gösterir. Hipotalamik ve hipofizer hipotiroidizm arasında ayırım TRH uygulamasına TSH cevabına göre yapılabilir(67).

Basit, nontoksik guatrın patogeneğinde TSH sorumlu tutulmasına rağmen, hipotiroidizm ya da iod eksikliği şiddetli olmadıkça TSH düzeyleri karakteristik olarak normaldir. Yüksek TSH düzeyleri normal tiroid hormon düzeylerinin varlığında ve hepatik ve primer adrenal yetmezlik gibi belirgin

eutiroidizmin olduğu nontrioidal hastalıklarda görülebilir (38,39). Şiddetli akut ve kronik hastalıklarda bu düşük T_3 ve hatta düşük T_4 düzeylerine rağmen normal ya da düşük TSH konsantrasyonları ortaya çıkabilir. Bu anormal bulguları izah etmede çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür, fakat tam bir tatminkar açıklama mevcut değildir(38,45).

insan TSH β subuniti içinde spesifik RIA mevcuttur. Klinik uygulama bulamamıştır.

THYROTROPIN-RELEASING HORMONE

TRH, diğer daha kompleks peptidler gibi, ribozomlar üzerinde sentezlenen büyük bir prekürsör molekülden translasyonel bölünme sonrası oluşur(40,41).

immünoreaktif TRH hipotalamusta yaygın olarak bulunmaktadır. Özellikle, median eminens ve nukleusta yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve bu sebeple thyropirivik alan ya da paraventriküler nükleus olarak adlandırılır(42). TRH ve TRH-pozitif sinir lifleri posterior hipofiz dokusunda bulunur ve hipotalamusun thyrotropik alanının lezyonlarında anterior ve posterior hipofiz glandının her ikisinde de TRH seviyeleri azalır, bu da hipotalamusun bu alanlarının immünoreaktif TRH kaynağının muhtemel yerlerini işaret eder(64).

TRH'nın en iyi tanımlanmış fizyolojik aktivasyonu anterior hipofizinin fonksiyonunun kontrolündeki rolüdür. İlk tanımlanan etkisi TSH'nın salınımı üzerine olmasına rağmen, TRH'nın diğer anterior hipofiz hormonları üzerine çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda bazı diğer etkileri olduğu açığa çıkmıştır(34,56,64).

Şimdi, TSH'nın salınımı ve kontrolünde, TRH vasıtasıyla yönlendirilen hipotalamusun dominant stimülatör rolü tamamen kabul edilmektedir(43,44,60).

200 μ gr TRH'nın intravenöz olarak normal kişilere uygulanmasının TSH'nın cevabı, radyoimmunoassay metodu ile iki ila beşinci dakikalarda ve maksimal 20-30. dakikada belirlenir ve 2 ila 3 saatte bazal seviyelere döner. TRH ya cevabın tiroid hormon düzeylerinde de bir artış, T_3 piki yaklaşık 3 saatte ve T_4 yaklaşık 8 saatte pikiyle görülür.

TRH'nın TSH salınımı üzerine direkt doza bağımlı etkisi hem invivo hem de in vitro olarak iyi bilinmektedir(43,44).

Prolaktin Üzerine Etkisi:

TRH'nun prolaktin salınım etkisi de iyi bilinmektedir, fakat TSH sekresyonunun kontrolünde TRH'nın rolü iyi bir şekilde belirlenmesine karşın, TRH'nın fizyolojik bir prolaktin-salınım faktörü olup olmadığı hala tartışma konusudur(46). TRH'nın böyle bir rolünü destekleyen kanıt TRH'nın minimal bir eşik dozu etkisinin hem TSH hem de prolaktin için aynı olmasıdır ve farelerde emme ile meme sinirlerinin stimülasyonuna prolaktin cevabı TSH salınım ve portal kanda TRH'nın artışıyla eşlik etmesidir(67). Bununla birlikte, insanlarda TRH'nın fizyolojik prolaktin salınım rolüne karşıt olarak, prolaktin salınımına fizyolojik stimulusu takiben TSH düzeylerinde artış olmaması ve böyle emme ve stres gibi durumlarda TSH'nın ve prolaktinin sirkadran ritimleri, insanlarda ayrıdır(45,57,64).

TRH uygulanması prolaktin rezervini belirlemede en basit ve en güvenilir metodlardan biridir. Yanıt sekse ve yaşa göre değişmesine karşın(Tablo 4), prolaktin düzeyleri TRH uygulanmasından 15-30 dakika sonra genellikle 2 kat artar (64,84).

TRH farelerde emmeye cevap gibi, bazı prolaktin yanıtlarını belirlemede fizyolojik bir rol oynayabilir fakat TRH'nın insanlarda prolaktin sekresyonunun kontrolünde herhangi bir önemli rolünün olup olmadığı belirlenmeye kalmıştır (58,64).

Thyrotropin (TSH)

Klinik pratikte TSH'nın rutin ölçümü RIA tekniklerinden biriyle yapılır. İlk TSH RIA'larda major problem gonadotropin luteinizan hormon(LH), folliküler stimülasyon hormon ve hCG ile ortak α -subunit taşıyan TSH arasında çapraz reaksiyon olmasıdır(47). Diğer bir olağan dışı hata potansiyeli de,

hayvan serumlarıyla kontamine materyallerle aşılamaıyla oluşturulan serumda heterofil antikorların mevcudiyeti veya endojen TSH antikorlarıdır.

Serum TSH değerleri kullanılan ajana bağlı olarak farklı laboratuvar değerleri gösterir. Ticari olarak elde mevcut çok sayıdaki RIA kitlerinde adultler için normal range 0.5'ten daha küçükten 6.0 pu/ml'ye değişir. 1984'ten itibaren TSH'ya karşı monoklonal antikor kullanarak bir dizi immünoradiometrik ve immünoenzimatik testler geliştirildi. Bu ultrasensitif TSH testlerinin kullanılmasında normal adult range 0.4'den daha küçük ile 4.5 pu/ml arası değişir(48).

ilk çalışmalarda TSH'nın diurnal varyasyonu gösterilmemiş olmasına rağmen, önemli ölçüde yüksek değerler bildirilmiştir. Bu nokturnal pik hafif primer hipotiroidili hastalarda da devam etmektedir ve hipotalamik hipotiroidizmde kaybolur. Bu olay oral kontraseptiflerle arttırılır. Yüksek kortikosteroid düzeyleri ile de kaybolur. insülin, vazopressin, glukagon, bakteriyel pirojenler, arginin, prostoglandinler ve klorpromazin gibi çeşitli stimuluslar bazı hipofizer hormonlarda normal insanlarda sekretuar cevap oluştururken serum TSH üzerine etkileri yoktur(64).

Normal fonksiyon gösteren hipotalamo-hipofizer aksisin varlığında serum FT_4 konsantrasyonu ile TSH arasında ters bir korelasyon mevcuttur. TBG anormalliklerine ya da T_4 'ün TBG bağlanmasıyla kompetasyon gösteren ilaçlara bağlı olarak serum TT_4 konsantrasyonundaki değişikliklerin serum TSH seviyeleri üzerine etkisi yoktur. Hipofiz tiroidal hormon konsantrasyonlarındaki minimal düşüslere ve artışlara son derece duyarlıdır(49,64). Bu sebeple, primer hipotiroidizmli hastalarda serum TSH düzeyleri daima yüksektir ve tirotoksikozda ölçülemeyecek kadar düşüktür. Primer hipotiroidizmde sebep ne olursa olsun seviyesi 1000 pu/ml ya da daha yüksek düzeylere ulaşabilir. Serum TSH yüksekliği, tiroid hormon eksikliğinin şiddetiyle kabaca korelasyon gösterir(59).

TRH'nın indüklediği TSH salınımını takiben, direkt ölçümle serumda TT_4 ve TT_3 konsantrasyonları belirlenebilir (64). TRH uygulamasından yaklaşık 4 saat sonra pik seviyelere normal olarak ulaşılır ve serum T_4 konsantrasyonunda artışta eşlik eder. Serum TT_3 'ün artış miktarı relatif olarak daha yüksektir ve pik düzey ortalama olarak bazal seviyenin % 50 üzerindedir. TRH uygulamasının ardından tiroid hormonlarının ölçümü, tiroid bezi ya da endojen TSH'nin bütünlüğünün değerlendirilmesinde yardımcı bir test olarak öne sürülmüştür(64). TRH'nun intravenöz uygulanmasından kaynaklanan yan etkileri, azalan sıklık sırasına göre, bulantı, flashing ya da sıcak duyumsama miksiyon arzusu, kötü tat, baş dönmesi ya da baş ağrısı, ağız kuruması, ani defekasyon hissi ve göğüste sıkışma hissidir. Bunlar genellikle hafiftirler, TRH injeksiyonundan bir dakika içerisinde başlar ve birkaç saniyeden, birkaç dakikaya kadar devam eder. Kan basıncında geçici bir yükselme seyrek olarak görülebilir, ancak diğer vital bulgulara, idrar analizinde, kan sayımında, rutin kan biokimya tetkikinde değişiklik yapmaz(50,51). Dolaşım kollapsı yapması son derece nadirdir.

Test sekonder (hipofizer) ve tersiyer (hipotalamik) hipotiroidizm arasında ayırım yapmada yegane metoddur. Primer hipotiroidizmin tanısı bazal serum TSH seviyesinin artmış bulunmasıyla kolayca teşhis edilebilirken, sekonder ve tersiyer hipotiroidizmde tipik olarak TSH düzeyleri düşük ya da normaldir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidizmin ayırıcı tanısı TRH testi olmaksızın, kesin olarak yapılamaz. TSH cevabı hipotalamik hastalığın göstergesidir ve cevapsızlık ise intrinsik hipofizer bozukluğun göstergesidir(52,53). Bundan başka, tipik TSH cevabı egrisi hipotalamik hipotiroidizmde gecikmiş(uzayan) bir pik ile birlikte bazal değerine dönüşte bir uzamayla(gecikmeyle) birlikte(Şekil 3). Normal prolaktin stimülasyonu ile birlikte TSH cevabının yokluğu izole hipofizer TSH eksikliğine bağlı olabilir(54).

Thyrotoksikozun en fazla görülen şeklinde, TSH'nın feed back regülasyon mekanizması sağlamdır fakat, çok fazla miktarda thyroid hormonu ile süprese edilir. Böylece, bazal TSH

düzeyi ve TRH'ya yanıtı, tirotoksikozis, TSH tarafından yapılmadığı sürece tamamen suprese edilebilir. TRH test sonuçlarıyla uygunsuz TSH salınım durumları gösterilebilir(37). TRH'ya cevabın daha fazla artış göstermeyen, yüksek bazal TSH değerleri, TSH üreten hipofizer ademona için tipiktir(37,55).

TRH'ya TSH cevabı Graves hastalığı olan, ötroid hastaların üçte birinde subnormal ya da yoktur ve hatta aile bireylerinde bile TRH ya yanıt görülmeyebilir.

PROLAKTİN (PRL)

Anterior hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan 198 aminoasitli bir polipeptiddir. Biyoaktif 22.000 moleküler ağırlığındaki PRL monomerinden başka "big" prolaktin ve "big-big" prolaktin adında biyoaktif olmayan dimer veya tetramerleri vardır(61).

PRL'nin hipotalamik kontrolü diğer hipofiz hormonlarının aksine genellikle inhibisyon yönündedir. Bu inhibisyon genellikle hipotalamusdan salgılanan dopamin ile olur. Hipotalamusta tuberoinfundibuler arkuat nöronlarında sentez edilen dopamin median eminens hizasında portal dolaşıma geçerek hipofizdeki laktotrop hücrelere ulaşır. Dopaminin laktotrop hücrelerde bulunan reseptörlere bağlanmasıyla cAMP inhibisyonu ve sonuçta PRL sekresyonunun inhibisyonu oluşur (62,63).

Diğer bazı bileşiklerin de PRL sekresyonunda değişiklikler yaptığı gösterilmiştir. Tirotropin salgılatıcı hormon(TRH) vazoaktif intestinal peptid(VIP) ve serotonin, PRL sekresyonunu artırır. Ayrıca hipofizde H1 ve H2 histamin reseptörlerinin de olduğu saptanmıştır. H2 reseptörleri PRL sekresyonunu inhibe ederken H1 reseptörleri stimüle eder. Gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) associated peptid(GAP) ve bir nörotransmitter olan gama-aminobutirik asit(GABA) prolaktin sekresyonunu azaltır(64).

Prolaktinin sekresyonu pulsatıldır. Uyku başladıktan 60-90 dakika sonra PRL'de artış olur ve doruk düzeylerine sabah saat 4.00-7.00 arasında ulaşır. Ancak bu uyku ile birlikte görülen artış ACTH gibi bir sirkadiyen ritm göstermez(61,62,

64). PRL'nin primer etkisi postpartum dönemde laktasyonu sağlamaktadır. Gebelik süresince artan PRL diğer hormonlarla birlikte meme gelişimine katkıda bulunur ve memeyi süt üretimine hazırlar. Gebelik süresince artan östrojen ve progesteron PRL'nin laktasyon yapıcı etkisini meme düzeyinde engeller. Ancak doğumdan hemen sonra bu hormonların azalmasıyla PRL tetik mekanizmayı çekerek laktasyonu başlatır. Aslında doğum sonrası prolaktin düzeylerinde düşme görülsede çocuğun memeyi emmesi laktasyonu stimüle eder ve idame ettirir (62,64).

Fizyolojik Hiperprolaktinemi

Stres, uyku, egzersiz, hipoglisemi, koitus, meme başının stimülasyonu ve cerrahi işlemler PRL düzeyini artırır. Gebelikte, neonatal dönemde ve emziren kadında PRL düzeyleri yüksek bulunur(61,63,64).

Farmakolojik Hiperprolaktinemi

Antidopaminerjik ilaçlar hiperprolaktineminin önde gelen farmakolojik nedenidirler. Bu ilaçlar hipofizi tonik dopaminerjik inhibisyonundan geçitli mekanizmalarla kurtararak aşırı PRL salgısına neden olurlar(61).

Rezerpin, tuberoinfandibuler nöronlardaki granüllerde bulunan dopamin depolarının sitozele boşalmasına neden olarak dopaminde azalmaya neden olur(66).

Laktotrop hücrelerde bulunan dopamin reseptörlerini inhibe eden metoklopramid, domperidon, sizaprid ve nöroleptik ilaçlardan fenotiazinler, tiyoksantinler ve butirafenonlar PRL sekresyonunu artırırırlar(61,65,66).

Morfin ve metadon gibi opiyotlar tuberoinfundibuler nöronlardan dopamin salınımını inhibe ederek hiperprolaktinemiye neden olurlar. Alfametildopa ise dopamin sentezini yalancı nörotransmitter olarak engelleyerek hiperprolaktinemi yapar(61,62).

H₂ reseptör blokörü olan simetidin intravenöz olarak kullanıldığında PRL salgısını artırır. Çünkü hipofizdeki H₂ reseptörleri PRL sekresyonunu inhibe etmektedir(61).

Verapamilde kalsiyuma bağılı dopaminin etkisini zayıflatarak PRL sekresyonunu artırır(67).

Trisiklik antidepressan ilaçlar da (imipramin, amitriptilin) PRL düzeyini artırırılar. Ancak bunun mekanizması bilinmemektedir(68).

Östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımı kronik hiperprolaktineminin en yaygın nedenlerinden biridir. Östrojen, laktotrop hücrelerin mitotik aktivitesini artırarak PRL sekresyonunu artırdığı gibi hipotalamusa etkisiyle de dopaminerjik inhibisyonu azaltarak etkili olur(62,69).

Patolojik Durumlar

Primer hipotiroidizmle birlikte hiperprolaktinemi sıklıkla görülür. Hipotiroidide PRL artışı kompensatuvar olarak artan TSH stimülasyonuna, renal prolaktin klirensinin azalmasına veya hipotiroidide kısmen oluşan ensefalopatinin bir şekilde dopamini etkilemesine bağlanmıştır. Hipotiroidide galaktore ve reproduktif yetersizlikler oluşabilir. Sella grafisinde %80 olguda genişleme görülebilir ve bu durum prolaktin salgılayan adenom ile karıştırılabilir. Ancak replasman tedavisiyle hiperprolaktinemi düzelir(61,62,70).

Hipotalamusun tüberküloz, histiositozis, sarkoidozis gibi infiltratif hastalıklarında ve kraniofaringoma, germinoma, hamartoma ve glioma gibi tümörlerinde PRL sekresyonu artabilir(62).

Hipofiz sapının kesisi de dopaminerjik inhibisyonu kaldırdığından aşırı PRL sekresyonuna neden olur.

Prolaktin salgılayan adenomlar hiperprolaktineminin en önemli nedenlerindendir. 10 mm'den küçük çaplı olanlara mikroadenom, çapı 10 mm'den büyük olanlara makroadenom denir. Prolaktinomaların doğal seyri bilinmemektedir. Ancak makroadenomların hemen hepsi herhangi bir zamanda mikroadenomdur. mikroadenomların ise ne oranda makroadenoma dönüştükleri bilinmemektedir. Mikroadenomların çoğunun tedavisiz bırakıldığında gerilediği veya stabil kaldığı bilinmektedir (71,72).

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen hiperprolaktinemi prolaktinin renal klirensindeki azalmadan ileri geldiği

düşünülmektedir(61).

Polikistik over sendromu olan olguların %20-25'inde düşük derecelerde hiperprolaktinemi görülür. Bu hastalıkta görülen yüksek östrojen düzeylerinin PRL sekresyonunun artırdığı kabul edilmektedir(73).

Göğüs duvarı lezyonları(torakotomi skarları, herpes zoster gibi) ve medulla spinalis kesileri afferent laktasyonel nöral arkı etkileyerek PRL sekresyonunu artırabilir (65).

Ayrıca karaciğer sirozunda PRL düzeyleri yüksek bulunabileceği gibi bronkojenik karsinoma ve hipernefroma gibi tümörlerde ektopik PRL üretimi görülebilir(61).

Hiperprolaktinemiye açıklayacak belirli bir nedenin ortaya konmadığı durumlarda fonksiyonel veya idiyopatik hiperprolaktinemiden söz edilir(62).

Hiperprolaktineminin Klinik Belirtileri

Kronik hiperprolaktinemisi olan bir hastada, kadın ise galaktore, menstrüasyon düzensizlikleri, hypoöstrejenik belirtileri hirsutizm ve osteopeni; erkek ise libidro azalması, empotans ve infertilite sıklıkla görülür(61,62,74).

PRL sekresyonu için dinamik testlerin yapılması ayırıcı tanıda faydalı değildir. TRH stimülasyon testi ile normal kişilerde 15-30. dakikalarda en az bazalin iki katı artış olurken prolaktinomada çok az artış olur veya hiç artış olmaz. Prolaktinoma dışındaki nedenlerde ise normal veya abartılmış cevap alınır(62,65).

TRH Test: Sentetik TRH uygulanmasına, serumdaki hipofizer TSH yanıtını gösterir TRH ya TSH'nın cevabının ölçütü, aktif tiroid hormonlarına tirotrop yanıtıyla yönlendirilir ve serum serbest tiroid hormon konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Yanıt, direkt ölçümler tarafından belirlenemeyebilen, dolaşan tiroid hormon seviyelerindeki minör değişikliklere son derece duyarlıdır. Bazal serum TSH değeri ile TRH ya maksimal yanıt arasında, tiroid hormon anormalliklerinin olmadığı durumlarda bile, ötroid durumlarda TRH ya hipofizer

duyarlılığın güzel bir modülasyonunun olabileceğini gösteren direkt bir korelasyon vardır(56,57):

TRH normalde hipofizer prolaktin sekresyonunu ve bazı patolojik durumlarda, growth hormon (GH) ve adrenkortikotrop hormon(ACTH) salınımını stimüle eder(35,36). Ayrıca, test, bazı tiroidle ilişkisiz olan, çeşitli endokrin fonksiyonların anlaşılmasında kullanılmıştır. Klinik tiroidolojide, TRH test esas olarak 1)hipofizin tirotrophinin fonksiyonel bütünlüğünü ve böylece hipotalamik bozukluktan kaynaklanan intrinsik hipofizer bozukluğa bağlı hipotiroidizmi ayırmada yardım eder, 2)hafif hipotiroidizmin tanısında ve 3)diğer testlerin neticelerinin gelişkili olduğu durumda hafif tirotoksikozun tanısında(64).

TRH intravenöz olarak bolus ya da infüzyonla, intramusküler ya da oral olarak tek ya da tekrarlayan dozlarda verildiği zaman efektiftir. 6 µgr kadar küçük dozlar önemli ölçüde TSH yanıtı ortaya çıkarabilir ve TRH dozlarının logaritması ile serum TSH konsantrasyonlarda artış miktarları arasında lineer bir korelasyon vardır(58).

TRH testinin uygulanışı: Tiroksin tedavisi en az üç hafta önce kesilmelidir(85). Yöntem: (1)Bazal venöz kan örneği alınması, (2)200 µgr sentetik TRH'nın 2 ml serum fizyolojik içinde hızlı injeksiyonu, (3)Enjeksiyondan 20 dakika sonra ve 60 dakika sonra TSH için kan örneği alınması.

Tipik olarak TSH konsantrasyonu artışı 20 dakikada 5 ve 20 µU/L arasında pik cevap gösterir ve sonra 60 dakikada pik cevabın üçte birine düşer(85). Kadınlar erkeklerle karşılaştırıldıklarında muhtemelen daha yüksek konsantrasyonlarda östrojenleri sebebiyle yüksek cevap vermeye eğilimlidirler (85). Menstrüel siklusun post ovulasyon fazına göre preovulator fazda yanıt daha yüksektir.

Yaş, uzunluk, ağırlık ve yüzey alanının TRH cevabını etkilemediği bildirilmiştir(85). İleri derecede renal ya da hepatik hastalığı olanlarda TRH cevabı gecikebilir ve TSH yüksekliği uzayabilir.

TRH'nın stimülatör etkisi hipofizer TSH'nın serbest α ve β subünitlerine(59) ve prolaktine spesifiktir. Normal durum-

larda, diğ er hipofizer hormonlarda ya da potansiyel tiroid stimülatörlerinde önemli bir değışiklik gözlenmez(60). Cevap verme doğumda mevcuttur, kadınlarda özellikle menstrüel siklusun folliküler fazı sırasında erkeklerden daha fazladır ve yaşlı hastalarda daha zayıftır(64). Ortalama olarak yanıtın büyüklüğü öğlede sonra 11 de öğleden önce 11 den TSH'nın basal seviyesinin diüurnal ritmi ile uygun olarak ve TRH 'ya cevabının korelasyonu ile uygun olarak daha fazladır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada tam kan sayımları, sickling preparatları ve hemoglobinin elektroforezleriyle daha önceden sickle-cell anemi tanısı konulmuş olan, Çukurova Üniversitesi "İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı" takibinde olan 12 erkek, 8 kadın hastaya TRH stimülasyon testi uygulandı.

Hastaların öyküsünde tamamının homozigot sickle-cell anemi tanısının çocukluk çağında konulduğu, yılda bir kaç kez ağrılı krizleri olduğu, değişik miktarlarda yıllık kan transfüzyonu ihtiyaçları olduğu öğrenildi.

12 erkek hastanın yaşları 17 ile 29 arasında değişmekteydi, ortalama 22.2 ± 3.4 bulundu. 8 kadın hastanın yaşları 17 ile 37 arasında olup, ortalama 23.5 ± 6.3 bulundu.

Toplam 20 hastanın yaşları 17-37 arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 22.7 ± 4.6 bulundu.

Çalışma kapsamına alınan hastalar genellikle ağrılı krizlerle hospitalize edilmişlerdi. Klinik problemleri çözümlenip, iyileşme olduktan sonra kendi rızaları alınarak çalışma kapsamına alındılar.

Hastaların tam kan sayımları, mevcut olanlarda ferritin düzeyleri, kullanmakta olduğu ilaçlar, varsa eşlik eden bir başka hastalık durumu araştırılarak kaydedildi (Tablo 1). Hastaların tamamında sella grafileri çekildi.

Testin sonuçlarını etkileyebilecek ilaç alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Testler hastaların hepsine aynı saatte, sabah 08.00'de uygulandı. Testin uygulanması ve kan alımları doktor tarafından gerçekleştirildi.

Test için standart TRH-ampul 200 µg/ml kullanıldı. Testin uygulanışı daha önce tarif edildiği şekilde yapıldı (86).

Bazal T_3 , T_4 , prolaktin ve TSH düzeyleri için kan alındıktan hemen sonra (0.dakika), TRH ampul 200 μ gr/ml iv puşe uygulandı. Uygulamadan sonra 20. dakikada, 60. dakikada ve 120. dakikada olmak üzere prolaktin ve TSH cevaplarını değerlendirmek için kan örnekleri alındı.

Prolaktin ölçümleri; Prolactin RIA Kit'le(Amersham) yapıldı. Erkeklerde normal range 0.2-9.4 ng/ml ve ortalama 2.7 ng/ml, kadınlarda range 1.3-20.8, ortalama değer 7.6 ng/ml, sensitivitesi 2 ng/ml'dir. Ölçümler 150-Data 100 Gama Counter ile değerlendirildi.

TSH IMxUltrasensitive hTSH assay [Abbott Laboratories] ile ölçüldü.

The IMxUltrasensitive h TSH assay, mikropartiküler enzim immünoassay(MEIA) teknolojisine dayanmaktadır. Normal değerleri 0.32-5 μ u/ml olup, sensitivitesi 0.03 μ u/ml h TSH'dır.

Hastaların bazal total T_3 değerleri; Tiriodothyronin(T_3) Equilibrium RIA test system, BIOMERICA ile ölçüldü. Normal değerleri T_3 : 0.4-2 ng/ml.

Bazal total T_4 değerleri, Thyroxine (T_4) Solid phase RIA BIOMERICA ile ölçüldü. Normal değerleri T_4 :6-12 ng/ml arasındadır.

BULGULAR

TRH stimölasyon testi uygulanarak prolaktin ve TSH cevapları incelenen homozigot orak hücre anemisi olan 12 erkek, 8 kadın hastada bulgular tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların hematokrit değerleri %20.6'dan %32'ye değişmekteydi. 12 hastanın serum ferritin düzeyleri 152-1991 arasında değişmekteydi ve ortalaması: 608.5 ± 616 olarak bulundu.

Hastaların bazal total T_3 değerleri 0.4-1.8 arasında değişti ve ortalaması 1.1 ± 0.5 olarak bulundu.

Bazal total T_4 değerleri 2.7-11.1 arasında değişti ve ortalaması 8.5 ± 1.93 olarak bulundu.

Bazal prolaktin düzeyleri 3.6-17 ng/ml arasında değişti ve ortalaması 12.15 ± 6.72 ng/ml arasında değişti ve ortalaması 12.15 ± 6.72 ng/ml bulundu.

20. dakikadaki prolaktin düzeyleri 38.0-112.5 ng/ml arasında değişti ve ortalaması: 64.05 ± 20.41 bulundu.

60. dakikada prolaktin düzeyleri 15.7-69 ng/ml arasında değişti ve ortalaması 37.39 ± 13.62 bulundu.

120. dakikada prolaktin düzeyleri 6.2-44.3 ng/ml arasında değişti, ortalaması 19.28 ± 10.78 ng/ml bulundu.

Hastaların bazal TSH düzeyleri ise 0.15-5.44 μ u/ml arasında değişti, ortalama bazal TSH: 1.72 ± 1.34 μ u/ml bulundu.

20. dakikada TSH düzeyleri 3.97-20.8 μ u/ml arasında değişti ve ortalaması: 12.93 ± 5.03 bulundu.

60. dakikada TSH düzeyleri 2.70-13.6 μ u/ml arasında değişti ve ortalaması 9.19 ± 2.98 bulundu.

120. dakikada TSH düzeyleri 1.63-10.49 μ u/ml arasında değişti, ortalaması 5.65 ± 2.24 μ u/ml bulundu.

TSH yanıtları ortalama bazal TSH düzeyleri ile

karşılaştırıldıklarında (Tablo 3), 20. dakikadaki ortalama TSH artışı bazalin 7.15 katı; 60. dakikadaki ortalama TSH artışı bazalin 5.34 katı; 120. dakikadaki ortalama TSH artışı bazalin 3.28 katı olarak bulunmuştur.

Bu karşılaştırma ortalama bazal prolaktin düzeyleri ile yapıldığında;

20. dakikada ortalama prolaktin cevabı, bazalin 5.27 katı,

60. dakikadaki ortalama prolaktin cevabı, bazalin 3.07 katı,

120. dakikadaki ortalama prolaktin cevabı, bazalin 1.58 katı olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Hastaların TRH testine verdikleri prolaktin ve TSH yanıtları, normalde beklenen cevaplarla, hipotiroidi, hipertiroidi durumlarındaki cevaplarla birlikte Şekil III'de görülmektedir.

TRH testinde alınan prolaktin ve TSH yanıtları normal bireylerde uygulandığında beklenen cevaplara göre değerlendirildi (84).

Normalde TRH testinde beklenen yanıtlar Tablo 4'de görülmektedir. Hastaların maksimum Δ TSH ve maksimum Δ prolaktin artışları ve dakikaları Tablo 2'de; dakikalara göre ortalama $\pm$ standart sapma TSH ve prolaktin yanıtları tablo 5'de görülmektedir.

TRH testinde alınan bu yanıtlar Şekil I ve II'deki grafiklerde gösterilmiştir.

Tablo 1: 20 Sickie-Cell anemili hastanın TRM testine TSH ve Prolaktin yanıtları, yaş ve cinsiyetleri, Hct ve ferritin düzeyleri, bazal T_3 , T_4 düzeyleri.

	Yaş	Cins	Hct+ Hb (%) (g/dl)	Ferritin	Bazal T_3 * ng/ml	Bazal T_4 ** ng/ml	Prolaktin Bazal ng/ml	Prolaktin 20' ng/ml	Prolaktin 60' ng/ml	Prolaktin 120' ng/ml	TSH Bazal µu/ml	TSH 20' µu/ml	TSH 60' µu/ml	TSH 120' µu/ml
UK	18	E	28 9		0.4	2.7	15.4	41.0	29.0	15.5	0.89	7.65	6.32	3.22
KA	26	E	30 10	282	1.4	9.2	16.5	46.2	36.8	19.3	1.99	18.55	11.58	4.79
SU	24	E	27 9		0.9	9.2	4.8	59.5	40.0	16.5	0.85	7.02	6.23	4.50
MG	22	E	26 8.1	152	1.2	9.2	8.7	50.0	42.5	23.7	1.54	7.72	9.33	5.53
IY	21	E	26 8.5	163	1.5	6.0	16.5	39.6	16.0	6.2	0.15	17.5	10.25	8.12
MG	19	E	32 9.9		1.4	10.7	9.9	38.0	15.7	12.0	1.59	8.07	5.22	2.94
LT	24	E	25 8.9	136.9	1.6	9.0	10.5	38.5	16.3	9.9	5.44	16.66	13.60	9.16
MT	22	E	20.6 7.2	1991	0.8	11.1	9.50	73.0	50.0	14.0	4.91	16.06	14.48	10.49
EA	21	E	23.6 7.8	808	0.6	9.6	8.0	68.0	30.0	13.0	1.09	10.05	6.80	4.08
RA	24	E	28.8 9.3		1.1	6.5	13.0	70.0	48.0	29.0	1.04	10.23	10.55	7.62
TS	29	E	29.6 9		1.1	9.1	6.8	70.0	35.0	11.5	1.65	11.24	9.78	5.88
SB	17	E	25.4 8.8		1.4	6.0	15.6	68.7	29.0	16.9	1.53	17.12	9.86	6.52
ES	18	K	25 9	280	1.0	8.9	11.0	50.0	30.5	9.0	0.87	3.97	2.70	1.63
ÇK	17	K	23 7.6	369.24	1.0	9.0	3.6	44.3	34.0	10.5	1.18	10.11	7.41	3.70
HA	25	K	26 8.8	1343	1.8	9.2	35.0	81.0	69.0	44.3	2.81	20.80	12.5	6.01
EA	22	K	29.9 9.8	200	1.5	7.7	15.5	80.0	41.0	41.2	2.55	18.69	9.72	6.10
ND	23	K	27.0 8.8		0.6	9.7	17.0	87.0	34.0	9.5	1.13	13.77	8.36	4.31
TG	37	K	30.2 9.2	273.6	0.8	10.0	9.7	88.7	50.0	31.2	1.60	18.15	12.59	7.14
RK	20	K	29.5 10.0		1.0	9.6	8.5	112.5	56.0	27.5	0.52	8.17	6.88	3.76
SY	26	K	28 8.5	1314	1.0	8.3	7.5	75.0	45.0	25.0	0.99	18.24	9.67	7.51

* T_3 : Bazal (0.dakikadaki) total serum triidotironin düzeyi

** T_4 : Bazal (0.dakikadaki) total serum tiroksin düzeyi

+ Hct: % hematokrit düzeyi

Tablo 2: 20 Sickle-Cell anemili hastanın, TRH(200 µgr) testine maksimum ΔTSH ve ΔProlaktin yanıtları ve dakikakaları

	Maksimum *ΔTSH µu/ml	Maksimum **ΔTSH zamanı (dk)	Maksimum ΔProlaktin* ng/ml	Maksimum ΔProlaktin** zamanı (dk)
ÜK	6.76	20	25.6	20
KA	16.56	20	29.7	20
SU	6.17	20	54.7	20
MG	7.79	60	41.3	20
İY	17.35	20	23.1	20
MG	6.48	20	28.1	20
LT	11.22	20	28.0	20
MT	11.16	20	63.5	20
EA	8.96	20	60.0	20
RA	9.51	60	57.0	20
TS	9.59	20	63.2	20
SB	15.59	20	53.1	20
ES	3.10	20	39.0	20
ÇK	8.93	20	40.7	20
HA	17.99	20	46.0	20
EA	16.14	20	64.5	20
NO	12.64	20	70.0	20
TG	16.55	20	79.0	20
RK	7.65	20	104.0	20
SY	17.25	20	67.5	20

* Maksimal ΔTSH artış miktarından bazal TSH değerinin çıkarılmasıyla elde edilen değer.

** Maksimum ΔTSH artışının olduğu dakika

Ø Maksimal ΔProlaktin artış değerinden bazal prolaktin değerinin çıkarılmasıyla elde edilen değer

ØØ Maksimal ΔProlaktin zamanı: Maksimal prolaktin düzeyinin olduğu dakika

Tablo 3: 20 Sickie-Cell anemili hastanın, TRH(200 µgr) testine verdikleri TSH ve Prolaktin yanıtlarının (dakikalara göre) bazal değerlere göre kaç misli artış olduğu

	20' Prolaktin	60' Prolaktin	20' TSH	60' TSH
ÜK	2.66	1.88	8.59	7.10
KA	2.80	2.23	9.32	5.81
SU	12.39	8.33	8.25	7.32
MG	5.74	4.88	5.01	6.05
İY	2.40	0.96	116.66	68.33
MG	3.83	1.58	5.07	3.28
LT	3.66	1.55	3.06	2.50
MT	7.68	5.26	3.27	3.27
EA	8.50	3.75	9.22	6.23
RA	5.38	3.69	9.83	10.14
TS	10.29	5.14	6.81	5.92
SB	4.40	1.85	11.18	8.44
ES	4.54	2.77	4.56	3.10
ÇK	12.3	9.44	8.56	6.27
HA	2.31	1.97	7.40	4.44
EA	5.16	2.64	7.32	3.81
NO	5.11	2.00	12.18	7.39
TG	9.14	5.15	11.30	7.86
RK	13.23	6.58	15.70	13.2
SY	10.00	6.00	18.42	9.76

Tablo 4: TSH ve Prolaktinin TRH'ya Normal cevapları

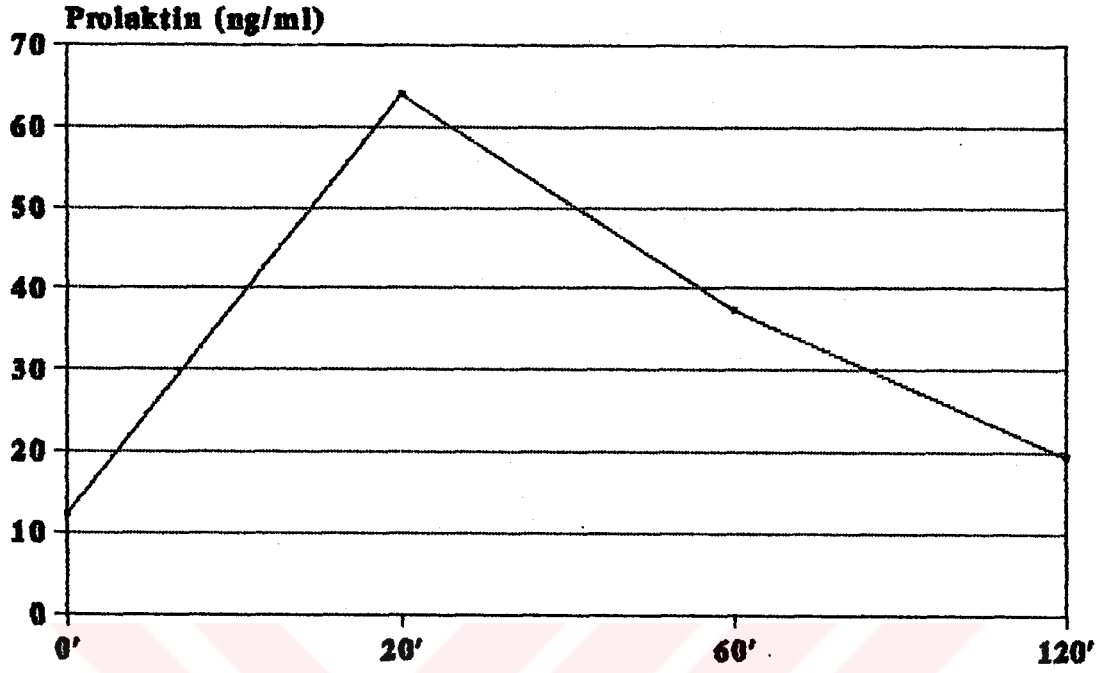
TSH, μ u/ml		
Maksimum Δ TSH+		
Kadınlar;erkekler (yaş<40)		≥ 6
Erkekler(yaş 40-79)		≥ 2
Maksimum Δ TSH zamanı,dakika		≤ 45
Prolaktin, ng/ml		
Bazal kadınlarda ve erkeklerde		< 15
Erkekler (yaş 20-39)		15-40
Erkekler (yaş 40-59)		10-50
Erkekler (yaş 60-79)		5-90
Kadınlar (yaş 20-39)		30-120
Kadınlar (yaş 40-59)		20-120
Kadınlar (yaş 60-79)		10-100

* TSH= Thyrotrophin; TRH= thyrothropin-releasing hormon

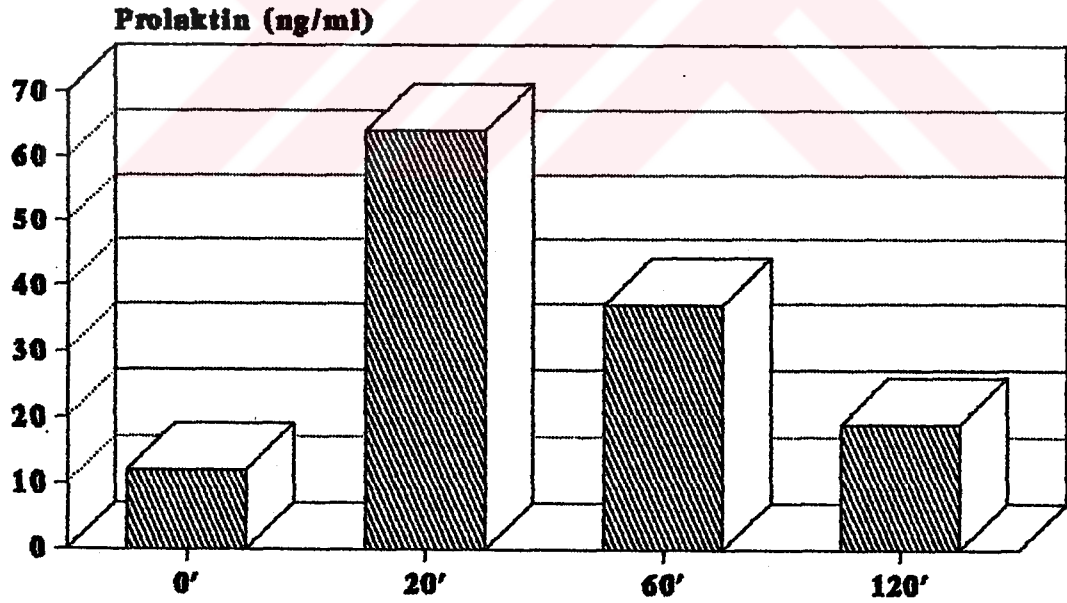
** Maksimum Δ = bazal seviyenin üzerindeki maksimal artış
(Ann.Intern.Med 1974; 81; 751)

Tablo 5: TRH'ya TSH ve prolaktin yanıtları, bazal T_3 , T_4 ve ferritin değerleri (Ortalama $\pm$ SD).

200 μ gr iv TRH'yı takiben dakikalara göre ortalama değerler				
	0'	20'	60'	120'
T_3 (ng/ml) n= 20	1.1 $\pm$ 0.5			
T_4 (ng/ml) n= 20	8.5 $\pm$ 1.93			
TSH (μ u/ml) n= 20	1.72 $\pm$ 1.34	12.93 $\pm$ 5.03	9.19 $\pm$ 2.98	5.65 $\pm$ 2.24
Prolaktin (ng/ml),n=20	12.15 $\pm$ 6.72	64.05 $\pm$ 20.41	37.39 $\pm$ 13.62	19.28 $\pm$ 10.78
Ferritin (ng/ml),n=12	608 $\pm$ 616			



Şekil I a

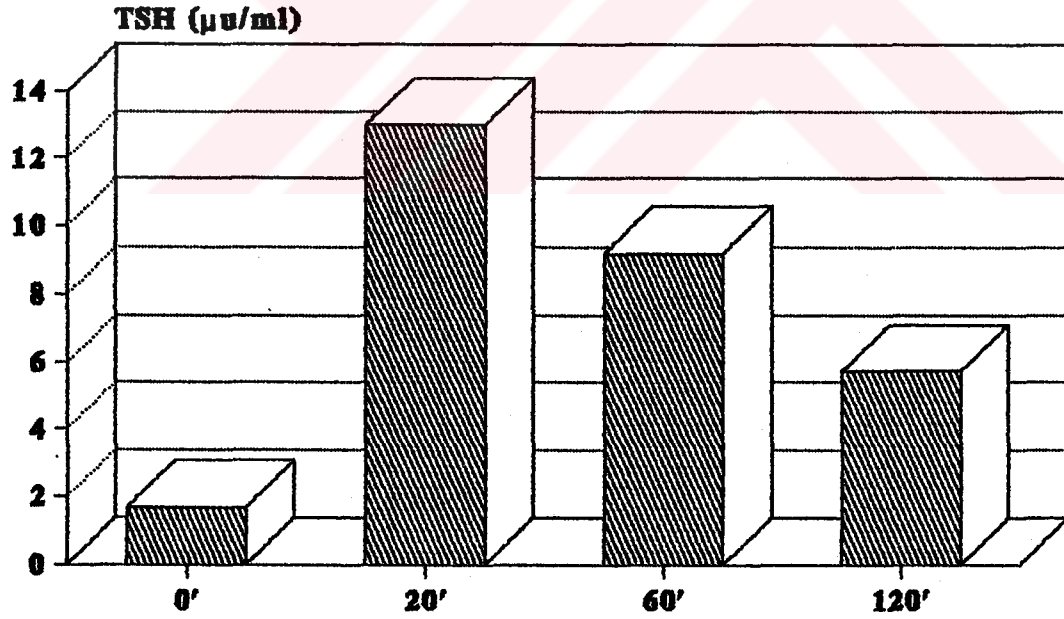


Şekil I b

20 HbSS'li hastada IV 200 µgr TRH'ya prolaktin yanıtları

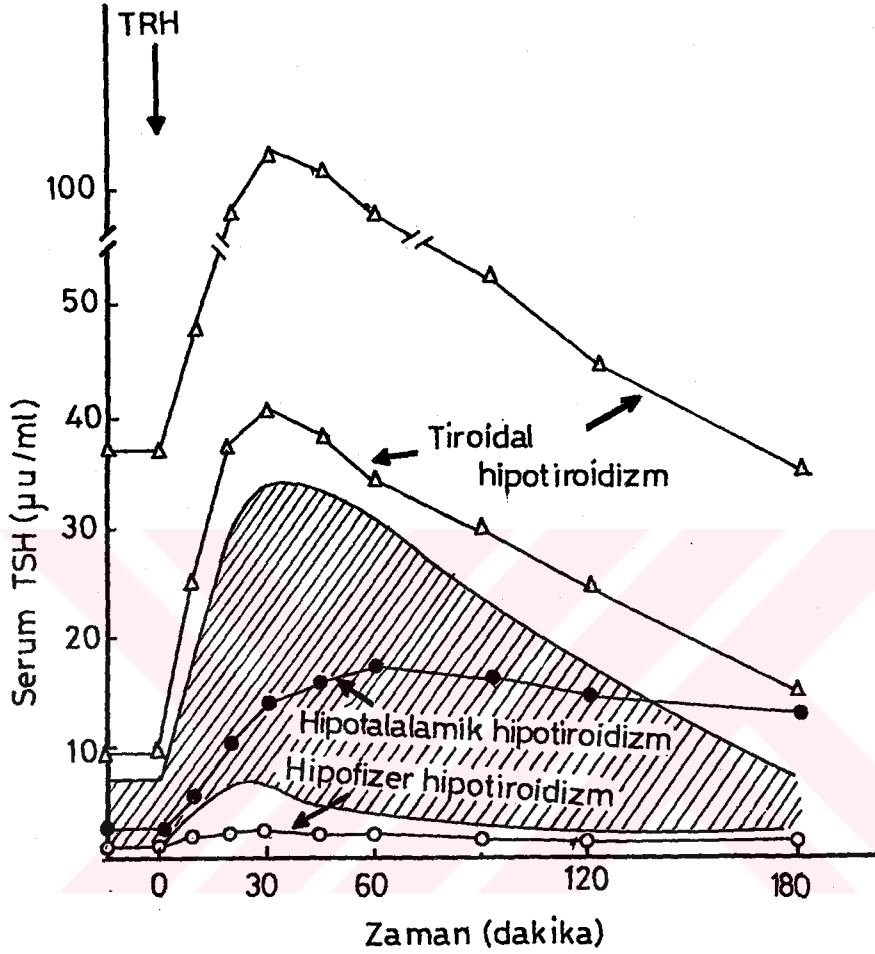


Şekil II a



Şekil II b

20 HbSS'li hastada 200 µgr IV TRH'ya TSH yanıtları



Şekil III: Primer tiroidal, sekonder (hipofizer) ve tersiyer (hipotalamik) hipotiroidizmli hastalara intravenöz 500 µgr TRH (Protirelin) uygulanmasına cevaben TSH sekresyon paternleri.

Taralı alan normal oranları göstermektedir.
(Thyrotropin releasing hormone Physiology and clinical use. Thyroid Today March 1979; 2:1.

TARTIŞMA

Oraklaşma olayı ve kapiller oklüzyon sebebiyle orak hücre anemili hastaların çeşitli organlarında bir çok klinik ve patolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir.

Literatür taramalarında sickle-cell anemili hastalarda endokrin bozukluklar arasında bildirilmiş olan şu çalışmalara rastlanılmıştır: Sickle-cell anemili 3 adult hastada multipl transfüzyonların komplikasyonları sonucu tiroide aşırı demir birikmesine bağlı hipotiroidizm bildirilmiştir. Bu hastaların ferritin düzeyleri 6000 ng/ml üzerinde bulunmuştur. Aşırı demir birikmesiyle birlikte multipl endokrin anormalliklerin olabileceği bildirilmiştir. Bu hastalardan birinin postmortem incelenmesinde tiroid bezinde yaygın fibrozis ve tiroid follikülleri hücre dizilerinde yaygın demir depolanması görülmüştür(80). Araştırma grubumuzdaki hastalarda bakılan bazal total T_3 ve T_4 değerlerinde ve hastaların klinik tablosunda hipotiroidiye rastlanmadı. Hastalarımızdaki ortalama serum ferritin düzeyi de 608.5±616 olup, sekonder hemokramatozis yapacak düzeyde değildi.

Orak hücre anemili hastalarda hipotalamo-hipofizer ve end organ (target organ) aksisi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bunlar daha çok hipotalamo-hipofizer gonadal aksisi değerlendiren çalışmalardır. Sickle-cell anemili hastalarda TRH-stimulasyon testi bildirilmemiştir.

Sickle-cell anemili hastalarda hipogonadizmle ilgili ilk çalışmalarda, intravasküler trombozis ve hipofizer infarktının bir neticesi olarak HbSS hastalığında hipofiz yetersizliği daha önceden bildirilmiştir(90,91).

Homozigot sickle-cell hastalığı olan zencilerde yapılan çalışmalarda; menarş, gebelik, fertilité, puberte değişiklik-

leri ve vücut gelişimleri incelenmiş, sickle-cell anemili 20 hastada elde edilen menarş ve gebelik verilerinde; menarş yaşında gecikme, ilk gebelik yaşında ilerleme, düşük fertilité, abortus insidansında artış ve prematüre doğum saptanmıştır(21). Yine yaşları 8-17 arasında değişen 21 erkek ve 17 kadın homozigot sickle-cell anemili hastada normal kişilerle karşılaştırıldığında; düşük ortalama ağırlık, boy ve üst/alt gövde oranı saptanmıştır. Sickle-cell anemili hastalar arasındaki çalışmalarda büyüme yetersizliği, hipogonadizm, estrojenik stimülasyonda gecikme, sekonder seks karakterlerinin belirmesinde gecikme, menarş yaşının başlamasında gecikme gösterilmiştir(21).

Sickle cell anemili adult erkek hastalarda yapılan gonadal fonksiyon anormallikleri ile ilgili çalışmalarda sickle-cell anemili 32 yetişkin hasta endokrinolojik olarak incelenmiştir. Hastaların 29'da sekonder seks karakteri anormalligi, biri hariç hepsinde enükoid iskelet oranları gösterilmiştir. Çeşitli dönemlerdeki pubik kıllanma dereceleri normal bireylerle karşılaştırıldığında gecikmiş olarak bulunmuştur. 14 hastada yapılan hormonal analizlerde, bazal serum testesteron, dihidrotestesteron ve andostenodion değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur(22).

Serum LH ve FSH seviyeleri gonadotropin-releasing hormon stimülasyonundan önce ve sonra primer testiküler yetmezlikle uyumlu bulunmuştur. Eritrosit ve saç kılı çinko konsantrasyonları önemli ölçüde azalmış ve sickle-cell anemilerde eritrosit çinko düzeyleri ile serum testesteronu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada sickle-cell anemili hastalardaki androjen eksikliği sekonder hipogonadizmden ziyade primer nedene bağlı olarak gösterilmiştir(22).

Hemoglobinopatiler ve endokrin fonksiyon üzerine bir başka çalışmada ise, homozigot sickle-cell anemili hastalarda; testesteron, luteinizasyon hormon ve follikül stimülasyon hormon düzeyleri önemli ölçüde düşük olarak bulunmuştur. Bu hormonların seviyelerindeki düşüklüğün, hipofiz fonksiyon bozukluğuna sekonder olarak hipogonadizm şeklinde yorumlanmışlardır(78).

Bu sonuçlar sickle-cell anemililerde primer hipogonadizmi ileri süren çalışmalardaki bulgulara terstir. Bu çalışmalar arasındaki farklılığın sebepleri henüz açık olarak belirgin değildir, fakat her iki çalışmada HbSS hastalığının bir özelliği olarak hipogonadizme bazı kanıtlar gösterir(78).

Bir diğer konjenital hemolitik anemi olan talassemide de hipofiz gonadal aksis üzerine yapılan çalışmalarda; sekonder amenoreli talasemik hastaların aşırı demir yüklenmesi trofik hücrelerde hasarlanmaya neden olduğu ve talasemik hastalarda sekonder amenorenin nedeni olarak hem hipofiz hem de gonadal hasarlanma ileri sürülmüştür(76,77,79). Bu hastalar arasında en sık görüleni gonadal aksisin bozukluğudur. Bunun için de bazıları primer gonadal orijini düşünürken diğeri de hipofizer hipofonksiyona bağlı olarak sekonder olabileceğini ileri sürmüşlerdir(76,77,79).

β talasemili hastalarda yapılan TRH testine cevap ve bazal TSH seviyeleri normal olarak bulunmuştur(76). Yine bazal prolaktin düzeyi ve prolaktinin TRH'ya cevabı bir vakanın dışında normal bulunmuştur(76). Ayrıca bu çalışmada gonadal aksis fonksiyon bozukluğu şiddeti ile toplam transfüzyon sayısı arasında korelasyon elde edilememiştir. En iyi korelasyonun hastalığın kendi şiddeti ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hipotalamo-hipofizer bozukluğun gonadotropinlerle kısıtlı olduğunu, diğer hipofizer fonksiyonların sağlam(bütün) olduğu neticesine varılmıştır(76).

Benzer şekilde talasemik hastalarda başka bir çalışmada da erkek talasemik hastalarda prolaktin rezervleri normal bulunurken, seksüel olarak daha olgun kadınlarda TRH'ya duyarlılık normal iken, metokloropamide prolaktin cevabı yetersiz olduğu görülmüştür(81). Kadın talasemik hastalardaki prolaktin rezerv yetersizliği hipofizer demir infiltrasyonuna ya da estradiol eksikliğine bağlanmıştır(81).

TSH stimülasyon testi uygulanan homozigot sickle cell anemili 20 hastanın prolaktin ve TSH yanıtları değerlendirildi. Hastaların hepsinde bazal total T_3 ve T_4 değerleri normal bulundu.

Hastaların teste verdiği yanıtlar normalde teste

verilmesi gereken yanıtlarla karşılaştırıldı(84).

Hastaların tamamında sella grafileri çekildi, patoloji saptanmadı.

Normalde TRH testinde, 15-30 dakikalar arasında maksimal ▲TSH ve ▲Prolaktin cevapları beklenmektedir. Buradaki ▲TSH ve ▲Prolaktin bazal seviye ile maksimal değer arasındaki farkla belirlenmektedir(Tablo 4)(84).

Bu çalışma grubunda bir kadın hastada 3.1 pu/ml (düşük) bulunmasına rağmen, bazal seviye ile karşılaştırıldığında 4.56 katı artış göstermiştir. Diğer vakalarda 6.17 ile 17.25 pu/ml arasında değişen artışlar saptanmıştır. Vakaların tamamında TSH artışı 20. dakikada pik yapmıştır. Zaten normal kişilerde de maksimal TSH yanıtı 45 dakikanın altında olmaktadır(84). Bu çalışma grubunda da maksimal artışların tamamı 20 dakikada gözlenmiştir. Hastalarda dakikalara göre TSH yanıtları tablo 1-2'de görülmektedir.

Prolaktin cevapları incelendiğinde: Normalde 20-39 yaş grubu erkeklerde beklenen ▲ Prolaktin artışı 15-40 ng/ml arasında gösterilmiştir(Tablo 4)(84). Bu yaş grubunda olan erkek hastalarımızda ▲Prolaktin yanıtları ise 20. dakikada en düşük 23.1 ng/ml, en yüksek 63.5 ng/ml, diğer değerler bu iki değer arasında bulunmuştur. Bu değerlerde normalde beklenen değerlerle uyumludur.

Kadın hastalarda, çalışma grubumuza uyan yaş grubunda normalde beklenen ▲Prolaktin artışı 30-120 ng/ml arasında gösterilmiştir(84). Çalışma grubumuzda da ▲Prolaktin artışı 20. dakikada en düşük 39 ng/ml, en yüksek 104 ng/ml diğer değerlerde bu iki değer arasında bulundu(Tablo 1-2).

Yine normalde beklenen prolaktin artışı 15-30. dakikalar arasında bazal seviyenin 2 misli iken(64), bizim çalışma grubunda en düşük 2.31, en yüksek 13.23 misli olmuştur. Ortalama artış 6 katı olmuştur(Tablo 3).

20 hastadan sadece 2 erkek hastada ▲TSH cevabı 20 dakikada olmasına rağmen maksimal ▲TSH artışı 60. dakikaya kadar devam etmiştir. Diğer 18 hastanın maksimal ▲TSH zamanı 20. dakikada olmuştur.

Hastaların tamamında maksimal ▲ prolaktin zamanı

20.dakikada olmuştur.

Bu verilerin tamamı TRH testine normalde beklenen Δ TSH ve Δ Prolaktin yanıtlarıyla uyumlu bulunmuştur. Bu da sickle-cell anemili hastalarda TSH testine beklenen hipofiz prolaktin ve TSH yanıtlarının etkilenmediğini, testin normal kişilerdeki gibi cevap vermesinin beklenmesini düşündürmektedir.

Bu çalışma daha önceden sickle-cell anemililerde bildirilmiş olan, hipotalamo-hipofizer aksisin intakt olduğu yolundaki çalışmaları destekler niteliktedir.

Son olarak TRH stimülasyon testi, hipofiz TSH ve prolaktin rezervlerini göstermede kullanılan dinamik bir test olması, bu dinamik testin bizim çalışma grubunda normal (intakt) bulunması. Hipofiz ve hipotalamusta kapiller veya organik bir bozukluğun (iskemi, nekroz gibi) olmadığı anlamına gelmez. Çünkü bilindiği gibi hipofizin önemli ölçüde büyük bir kısmı hasarlansa veya çıkartılsa bile hormon üretimi korunabilir.

Bir çok organ ve dokuda kapiller oklüzyon ve infarktlar hipofizde ve hipotalamusta da beklenebilir. Ancak bunların gösterilebilmesi için başka çalışmalar ve postmortem incelemelere ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Ülkemizde özellikle Çukurova yöresinde sıkça karşılaşılan sickle-cell anemili hastaların problemlerinin çözülmesi, daha iyi anlaşılması için, araştırmalara gereksinim vardır.

Endokrinolojik olarak çok az sayıda yapılmış olan hipotalamus-hipofiz tiroid aksisi ve prolaktin rezervi ile ilgili çalışmalar gözönüne alınarak "Hematoloji Anabilim Dalınca izlenmekte olan 12 erkek, 8 kadın, 20 sickle-cell anemili hastaya dinamik bir test olan TRH stimülasyon testi uygulanarak TSH ve Prolaktin rezervleri ölçüldü. Bu değerler normalde testte alınması gereken yanıtlarla karşılaştırıldı.

Hastaların bazal prolaktin düzeyleri, ortalama 12.15 ± 6.72 ng/ml; 20.dakikadaki prolaktin düzeyleri ortalama 64.05 ± 20.41 ng/ml; 60. dakikada prolaktin düzeyleri ortalama 37.39 ± 13.62 ng/ml olarak bulundu.

Hastaların bazal TSH düzeyleri 1.72 ± 1.34 , 20. dakikada ortalama TSH düzeyleri 12.93 ± 5.03 ; 60. dakikada ortalama TSH düzeyleri 9.19 ± 2.98 olarak bulundu.

Ortalama değerlerinde de görüldüğü gibi, hem prolaktin hem de TSH yanıtları normalde de testte beklendiği gibi 20. dakikada pik yaptı. Hastaların tamamında TRH testine cevap normalde beklendiği gibi bulundu. Ancak testin dinamik bir test oluşu ve hipofizin önemli bir kısmı organik olarak hasarlansa bile, ürettiği hormonların rezervini koruyabilmesi sebebiyle, testin normal olması hipofiz ve hipotalamusta organik bir lezyonun kesin olarak olmadığı anlamını taşımaz. Bu amaçla postmortem inceleme ve diğer testler gibi daha ileri incelemelere gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Serjeant GR: Sickle Cell Disease. New York, Oxford University Press, 1985.
2. Koçak R: Doğankent yöresinde, karışık etnik kökenlilerin dikkate alınarak yapılan taramada HbS sıklığı(baskıda).
3. Yüregir G, Aksungur P, Burgut R, Solakoglu A, Atabay Ö, Aksoy M: A survey of high A₂ Beta thalassemia, Hemoglobin variants, G6PDH Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Karataş,Çukurova, Southern Turkey. Doğa TU S.Med Sci 13,3,1989.
4. Arpacı A, Aksoy K, Dikmen N, Yüregir G: Çukurova'da orak hücre anemisi ve talassemi taraması. XXII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 21-25 Ekim, istanbul, p 115,1991.
5. Aksoy M: Sickle cell trait in south Turkey. Lancet 19, 589, 1955.
6. Wyngarden and Smith Cecil Textbook of Medicine. W.B.Saunders Company, 18th ed, 1988.
7. Bunn HF, Forget BG: Sickle cell disease-clinical and epidemiological aspects; and molecular basis of sickle cell disease. In Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. Philadelphia, W.B.Saunders Company. pp 502-554, 1986.
8. Platt O, Nathan DG: Sickle cell disease. In Nathan DG, Oski FA(Eds): Hematology of infancy and Childhood, 3rd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1987(in press).
9. Dean J, Schechter AN: Sickle-Cell anemia: Molecular and cellular bases of therapeutic approaches. N Engl J Med 299: 752, 804,863, 1978.

10. Schechter AN, Noguchi CT, Rodgers GP: Sickle cell disease. In stomatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW(eds): Molecular Basis of Blood Diseases. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1987.
11. Fleming AI(ed): Sickle Cell Disease: A Handbook for General Clinician, New York, Churchill Livingstone, 1982.
12. Mahony BS, Githens JH: Sickling crises and altitude occurrence in the Colorado patient population. Clin Pediatr 18: 431, 1979.
13. Alperin JB: Folic acid deficiency complicating sickle cell anemia. Arch Intern Med 120: 298, 1967.
14. Altay Ç, Yetkin S, Özsoylu S, Kutsal A: Hemoglobin S and some other hemoglobinopathies in Eti-Turks. Hum Hered 28: 56-61, 1978.
15. Wintrobe MM: Clinical Hematology. Lea and Febiger. Eight ed. Philadelphia, 1981.
16. Clark MR: Monovalent cation transport in irreversibly sickled cells. J Clin Invest 62: 329, 1978.
17. Engle MA: Cardiac involvement in Cooley's anemia, Ann NY Acad Sci 119: 694, 1964.
18. Portnoy BA, Herion JC: Neurological manifestations in sickle cell disease. Ann Intern Med 76: 643, 1972.
19. Barrett-Connor E: Acute pulmonary disease and sickle cell anemia. Am Rev Resp Dis 104: 159, 1971.
20. Harris VJ: Delayed skeletal maturation in young children with sickle cell disease. J Pediatr 89:855, 1976.
21. Jimenez CT, Scott RB, Henry WL, Sampson C, Ferguson AD: Studies in sickle-cell anemia:XXVI.The effects of homozygous sickle-cell disease on the onset of menarche, pregnancy,fertility,pubescent,changes, and body growth in Negro subjects.Am J Dis Child 111:497-504, 1966.

22. Abbasi AA, Prasad AS, Ortego J, Congco E, Oberleas D: Gonadal function abnormalities in sickle cell anemia; studies in adult male patients. *Ann Intern Med.* 85: 601-605, 1976.
23. Olambiwonnu NO: Sexual maturation in subjects with sickle cell anemia: Studies of serum gonadotropin concentration, height, weight and skeletal age. *J Pediatr.* 87: 459, 1975.
24. Duke M, Abelman WH: The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* 39: 503, 1969.
25. Bromberg PA, Jensen WN: Arterial oxygen unsaturation in sickle cell disease. *Am Rev Resp Dis* 96: 400, 1967.
26. Barrett-Connor E: Cholelithrosis in sickle cell anemia. *Am J Med* 45: 889, 1968.
27. Kimmelstiel P: Vascular occlusions and ischemic infarction in sickle cell disease. *Am J Med Sci* 216: 11, 1948.
28. Chung SMIC, Ralston EL: Necrosis of the femoral head associated with sickle cell anemia and its genetic variants. *J Bone Joint Surg(Am)* 51: 33, 1969.
29. Jerkins ME: Studies in sickle cell anemia, XVI. Sudden death during sickle-cell anemia crises in young children. *J Pediatr* 56: 30, 1960.
30. Kabins SA, Lerner C: Fulminant Pneumococcemia and sickle cell anemia. *JAMA* 211: 467, 1970.
31. Harris JW: The role of physical and chemical factors in the sickling phenomenon. In *progress in hematology*, Vol II, ed LM Tocantis. New York: Grune and Stratton 1959, p 47
32. Greenberg MS, Kass EH: Studies of the destruction of red blood cells. XII. Observations of the role of pH in the pathogenesis and treatment of painful crises in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 101: 355, 1958.
33. Barreras L, Diggs LW: Sodium citrate orally for painful sickle cell crises. *JAMA* 219: 701, 1971.

34. Odell WD, Wilber JF, Utiger RD: Studies on thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Prog Horm Res* 23: 47-85, 1967.
35. Jackson IMD: Thyrotropin-releasing hormone, *N.Engl J Med* 306: 145-155, 1982.
36. Wilber JF: Thyrotropin releasing hormone: Secretion and actions. *Ann Rev Med* 24: 353-364, 1973.
37. Weintraub BD, Gershengorn MC, Kaurides IA, Fein H: Inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone. *Ann Intern Med* 95: 339-351, 1981
38. Nomura S, Pittman CS, Chambers JB Jr, et al: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest.* 56: 643-652, 1975.
39. Topliss DJ, White EL, Stockigt JR: Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 52-56, 1980.
40. Richter K, Kawashing E, Egger R, Kreil G: Biosynthesis of thyrotropin releasing hormone in the skin of *Xenopus laevis*: Partial sequence of the precursor deduced from cloned cDNA, *EMBO*, 3: 617-621, 1984.
41. Jackson IMD, Wu P, Lecham RM: Immunohistochemical localisation in the rat brain of the precursor for thyrotropin-releasing hormone *Science* 229: 1097-1099, 1985.
42. Brownsstein M, Palkovits M, Saavedra JM, et al: Thyrotropin releasing hormone in specific nuclei of the brain. *Science* 185: 267-269, 1974.
43. Sclanlon MF, Lewis M, Weightman DR, et al: The neuroregulation of human thyrotropin secretion. In Martini L, Ganong WF(eds): *Frontiers in Neuroendocrinology*. New York, Raven Press, 1980, pp 333-380.

44. Jackson IMD: Thyrotropin releasing hormone. N Eng J Med 306:145-155, 1982.
45. Peters JR, Foord SM, Dignez C, Scanlon MF: TSH neuroregulation and alterations in disease states. Clin Endocrinol Metab 12: 669-694, 1983.
46. Leong DA, Framley LS, Neill JD: Neuroendocrine Control of prolactin secretion. Annu Rev Physiol 45:109-127, 1983
47. Pierce JG: The subunits of pituitary thyrotropin: Their relation to other glycoprotein hormones. Endocrinology 89: 1331-1344, 1971.
48. Klee GG, Hay ID: Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing: Proposed criteria for analytic performance and clinical utility. J Clin Endocrinol Metab 64:461-471, 1987.
49. Synder PJ, Utiger RD: Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. J Clin Invest 51: 2077-2084, 1972.
50. Ormston BJ, Kilborn JR, Garry R, et al: Further observation on the effect of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man: Br Med J 2: 199-202, 1971.
51. Anderson MS, Bowers CY, Kastin AJ, et al: Synthetic thyrotropin releasing hormone: A potent stimulator of thyrotropin secretion in man. N Engl J Med 285: 1279-1283, 1971.
52. Illig R, Krawczyńska H, Torresani T, Prader A: Elevated plasma TSH and hypothyroidism in children with hypothalamic hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 41:722-728, 1975.
53. Fleishcher N, Lorente M, Kirkland J, et al: Synthetic thyrotropin releasing factor as a test of pituitary thyrotropin reserve. J Clin Endocrinol Metab 34: 617-624, 1972.

54. Sachson R, Rosen SW, Cuatrecasas P, et al: Prolactin stimulation by thyrotropin-releasing hormone in a patient with isolated thyrotropin deficiency. *N Engl J Med* 287:972-973, 1972.
55. Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, et al: Thyrotropin-induced hyperthyroidism: Use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 534-543, 1977.
56. Beckers C, Maskens A, Cornette C: Thyrotropin response to synthetic thyrotropin-releasing hormone in normal subjects and in patients with nontoxic goiter. *Eur J Clin Invest* 2: 220-224, 1972.
57. Weeke J: The influence of the circadian thyrotropin rhythm on the thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 33: 17-20, 1974.
58. Snyder PJ, Utiger RD: Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 380-385, 1972.
59. Kourides IA, Weintraub BD, Ridgway EC, Maloof F: Pituitary secretion of free alpha and beta subunit of human thyrotropin in patients with thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 872-885, 1975.
60. Hershman JM, Kojima A, Friesen HG: Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen, and chorionic thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 36:497-501, 1973.
61. Katz E, Adashi EY: Hyperprolactinemic disorders. *Clin Obstet Gynecol* 33(3): 622-639, 1990.
62. Dalkin AC, Marshall JC: Medical therapy of hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18(2):259-276, 1989.
63. Carlson HEO: Anterior pituitary diseases. Lavin N(ed): *Manuel of Endocrinology and Metabolism* de 1. baskı: Little, Brown and Company, Boston, Massachusetts 1986, s: 47-64

64. De Groot LJ(ed), Besser GM, Cahill JR, GF, Marshall JC, Nelson DH, Odell WD, Potts JR JT, Rubenstein AH, Steinberger E: Endocrinology. W.B.Saunders Company, Second Ed, 1989.
65. Finding JW, Tyrell B: Anterior pituitary gland. Greenspon FS(ed): Basic and clinical Endocrinology'de 3.cü baskı, Prentice Hall International Inc, 1991, s:79-132.
66. Turkington RW: Prolactin secretion in patient treated with various drugs: phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine and methyldopa. Arch Intern Med 130: 349, 1972.
67. Gluskin LK, Strasberg B, Shah JH: Verapamil induced hyperprolactinemia and galactorrhea. Ann Intern Med 95: 66, 1981.
68. Cooper DS, Geleberg AJ, Wojcik et al: The effect of amoxapine and imipramine on serum prolactin levels. Arch Intern Med 141: 1023, 1981.
69. Franks S: Regulation of pituitary secretion by estrogens physical and pathological significance. Clin Sci 65: 457, 1983.
70. Keye WRJr: Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism: Successful treatment with thyroid replacement therapy. Obstet Gynecol 48: 697, 1976.
71. Sisam DA, Sheehan JP, Sheeler LR: The natural history of untreated microprolactinomas. Fertil Steril 48: 67-71, 1987.
72. March CM, Kletaky DA, Darajan V et al: Longitudinal evaluation of patients with untreated prolactin secreting pituitary adenomas. Am J Obstet Gynecol 139: 835, 1981.
73. Murdugh AP, Dunlop W, Kendal L, Taylor P: Studies of prolactin secretion in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 24: 165-175, 1986.

74. Hartog M, Hull MGR: Hyperprolactinemia. Br Med J 297: 701-702, 1988.
75. Burger H, Buckler H: Galactorrhoea investigation and management. Current Therapeutics(29) 8: 85-96, 1988.
76. Landau H, Spitz IM, Cividalli G, et al: Gonadotrophin, thyrotrophin and prolactin reserve in β -thalassaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 9: 163-173, 1978.
77. Costin G, Kogut M, Hyman CB, et al: Endocrine abnormalities in thalassaemia major. Am J Dis Child 13: 497, 1979.
78. Dada OA, Nduka EU: Endocrin function and haemoglobinopathies relation between the sickle cell gene and circulating plasma levels of testosterone, Luteinising hormone (LH) and FSH in adult males. Clin Chim ACTA 105: 269-73, 1980
79. Sanctis V De, Vullo C, Katz M, et al: Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Thalassaemic patients with secondary amenorrhea. Obstet Gynecol 72: 643-647, 1988.
80. George Phillips JR, Brian Becker V, Antoine Keller BS, et al: Hypothyroidism in Adults with sickle cell anemia. Am J Med 92: 567-570, 1992.
81. Spitz IM, Landau H, Gross V, et al: Prolactin responsiveness to TRH and metochopramide in thalassaemia. Clin Endocrinol(Oxf). 16: 275-282, 1982.
82. Ormston BJ, Kilborn JR, Garry R, et al: Further observations on the effect of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. Br Med J 2: 199-202, 1971.
83. Anderson MS, Bowers CY, Kastin AS, et al: Synthetic thyrotropin-releasing hormone N Engl J Med 285: 1279-1283, 1971.
84. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, Sterling FH, et al: Diagnostic Value of thyrotrophin-Releasing Hormone in Pituitary and Hypothalamic Diseases Assessment of Thyrotrophin and Prolactin Secretion in 100 Patients. Ann Intern Med 81: 751-757, 1974.

85. Wills, Ralph M: Laboratory Investigation of Endocrine Disorders, 1979.
86. Motulsky AG: Frequency of sickling disorders in US Blacks. N Eng J Med 288: 31, 1973.
87. Snyder PJ, Utiger RD: Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J Clin Endocrinol Metab 34: 380-385, 1972.
88. Jacobs LS, Snyder PJ, Utiger RD, et al: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 36: 1069-1073, 1973.
89. Konotey-Ahulu FID: Clinical manifestations of sickle cell diseases including "the sickle cell crises". Akroch Intern Med; 133: 611, 1974.
90. Wintrobe MM: In clinical Haematology, pp 687-755, Lea and Febiger, Philadelphia, 1967.
91. Adadevoh BK: Br J Clin Pract 22, 442-443, 1968.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**