

Sekonder= hipogonadotropik hipogonadizm Gonadotropin eksikliği, erkek ve kadında hipofizer (sekonder) hipogonadizm

Prof. Dr. Fahri Bayram

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Erişkinde gonadotropin eksikliğine bağlı sekonder hipogonadizm, hipofiz yetmezlikleri içerisinde genellikle klinik bulguları açısından dikkatten kaçan, özellikle hastaların çocuk isteği olmazsa hekimler tarafından da atlanan tablolardır. Klinik bulgular ve semptomlar açısından da primer hipogonadizme benzediğinden klinik ve sonuçlar açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Erkek ve kadında sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizm nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

HİPOFİZER (SEKONDER) HİPOGONADİZMDE KLİNİK, LABORATUVAR, TEŞHİS, TEDAVİ

A- ERKEKLERDE:

Hipogonadizm;erkeklerde hormonogenez (testosteron ve/veya androjen yapımının) veya sperm üretiminin (yapımının) yada her ikisinin birlikte bozulmasıyla ortaya çıkan tablodur. Klinik tablo puberte öncesi ve/veya puberte sonrasında (erişkinde) ortaya çıkmasına göre değişir. Puberte öncesi ortaya çıkan ve puberte sonrası (erişkinde) teşhis koyulan erkek hipogonadizmde başlıca klinik bulgular Tablo 2'de görülmektedir.

Erişkin Erkek Sekonder (Hipogonadotropik) Hipogonadizmde Laboratuvar:

Klinik bulgular gibi laboratuvar bulguları da tablonun deresine ve süresine göre değişir. Başlıca bulgular;

- Testosteron (serbest ve total) düşüktür.
- FSH, LH düşüktür (Testosteron seviyesi düşük olduğu halde FSH ve LH yüksekse olay primer testiküler hipogonadizmdir). Gonadotropin releasing hormon eksikliğine bağlı bazı vakalarda (Kalmann sendromunda) LH seviyesi normal olabilir.

- Tabloya yol açan sebebe göre diğer hipofiz hormonlarında da değişiklik (artış veya düşüklük) olabilir (GH fazlalığı, PRL yüksekliği veya düşüklüğü, kortizol, ACTH, TSH, sT3, sT4 gibi).

- Uzun süren vakalarda kemik mineral dansitesinde azalma olabilir.

Stimülasyon (dinamik) testleri:

Genellikle klinik tablo ve bazal hormonal incelemelere göre gerek kalmayabilir, ancak şüpheli ve ayırım için gereken vakalarda yapılabilir. Bu amaçla en çok kullanılan testler GnRH (LHRH) stimülasyon testi ve hcG (pregnyl) testidir. Klomifen testi nadiren kullanılır.

GnRH (LHRH) stimülasyon testi: Olayın hipotalamik veya hipofizer olduğunu anlamak için yapılır. 1000 mg LHRH (GnRH) (i.v.) verildikten sonra 0, 30, 60, 90, 120, dakikalarda FSH ve LH ölçümü için kan alınır. Normalde FSH' da iki kat, LH' da 2-4 (3-6) kat artış olması gerekir. Eğer olay hipofizerse hiçbirinde artış olmazken, hipotalamik kökenli olaylarda artış olur. Nadiren izole FSH eksikliği olan bazı vakalarda (Kalmann sendromu gibi) LH' da da artış olmaz.

hcG Stimülasyon testi: Şüpheli vakalarda en çok başvuru olan testtir. Değişik şekillerde (ve dozlarda) uygulanır. Genellikle 1000 ü-2000ü hcG (LH) i.m. olarak uygulanır, 4 ve 5. gün-

ler T. Testosteron ve S.testosteron için kan alınır bazale göre % 100' den fazla artış olursa hipofiz gonad aksının sağlam olduğuna ve olayın hipofizde olduğuna karar verilir.

Hipofiz ve hipotalamusta patoloji olan erişkinde erkek sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizmde tedavi:

Tedavinin hedefi olayın başlangıç zamanına, hastanın çocuk isteyip istememesine,ve çocuk isteğinin zamanına göre değişir. Buna göre üç şekilde tedavi ihtimali mevcuttur.

a) Puberte Sonrası Başlayan ve Hastanın Çocuk İsteğinin Olmadığı Vakalar:

Bu hastalarda sadece testosteron replasman tedavisi yapmak yeterlidir. Ancak şu andaki mevcut imkanlara göre istenilen bir testosteron preparatının olduğu söylenemez (etki süresi, dozu, yan etki profili, homojenizasyonu, uygulama şekli v.d.) Burada tedavinin amacı normal virilizasyonun devamını sağlamak, testosteron eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonları önlemektir. Yapılacak T replasman tedavisinde en uzun etkili preparatı kullanmak uygundur. Tedavide en çok kullanılanlar enantat ve spionat gibi testosteron esterleridir (100-200 mg). İ.M. olarak 2-3 haftada bir uygulanır. Doz süresi (fluktuasyonlar ve etki açısından) hastaya göre ayarlanabilir. İ.M. preparatlar dışında en çok kullanılanlar transdermal "patch"lerdir (Testoderm, Androderm, Testoderm TTS gibi). Bunların en büyük yan etkileri allerjik reaksiyonlardır. Oral preparatlar hem kullanım zorluğu hem de yan etkiler açısından pek tercih edilmez.

Gerek i.m. enjeksiyonlarla uygulamada gerekse günlük "patch"lerle yapılan testosteron replasman tedavisinde testosteron seviyesi enjeksiyonların ortasındaki günlerde günlük ölçümlerle kontrol edilmelidir. Testosteron replasman tedavisi yapılırken özellikle 40 yaş üstündeki hastalarda prostat hipertrofisi ve prostat Ca ve kardiyak etkiler v.b. dikkate alınmalıdır.

b) Erişkinde Puberte Sonrası Başlayan ve Hastanın Çocuk İsteğinin Olduğu Durumlarda Tedavi:

Sekonder seks karakterleri ve seksüel gelişim normal olduğundan hedef hormonogenezin ve spermatogenezin sağlanması-sürdürülmesidir. Bu amaçla haftada üç gün (aralıklı) LH (hcG) tedavisi (1000Ü-5000Ü) ve haftada üç gün human menapozal gonadotropin FSH tedavisi (75Ü- 150Ü) uygulanır. 2-2.5 aylık kontrollerle hormonogenez ve spermatogenez kontrol edilerek fertilitte kabiliyeti takip edilir. Eşinin hamileliği gerçekleştiğinde yukarıda bahsedilen testosteron replasman tedavisine geçilir.

Hipotalamik vakalarda LH ve FSH tedavisine cevap vermeyen vakalarda pulsatil GnRH tedavisi de uygulanabilir. Her iki saatte bir GnRH verilerek de yapılan tedavide doz vakalara göre ayarlanmalıdır (her bolusta 50-500 ng/kg gibi). Bu tedavi hipofizer kökenli vakalarda etkisizdir (uygulanamaz-uygulanmamalıdır).

c) Erişkin Yaşta Olup Puberte Oluşmamış Sekonder Hipogonadotropik Hipogonadizmde Tedavi:

Tedavide amaç öncelikli sekonder seks karakterleri geliş-

Tablo 1. Sekonder (Hipogonadotropik) Hipogonadizm Nedenleri:

	ERKEK	KADIN
Hipotalamik sebepler	<ul style="list-style-type: none"> * İnfiltratif Hastalıklar * GnRH salgısındaki eksiklikler, anormallikler * Kafa travmaları * Konjenital hipotalamik sebepler (Kalmann sendromu) * İdyopatik izole GnRH eksikliği * Radyoterapi * Kraniofarinjiyoma * Orta hattı etkileyen tümörler (Germinoma, glioma, endodermal sinüs tümörleri v.d.) * Metastatik tümörler * İnfiltratif hastalıklar (histiositozis, sarkoidozis, tbc.) 	
Hipofizer sebepler	<ul style="list-style-type: none"> * Hipofiz adenomları, (Prolaktinoma, GH salgılayan adenomlar, Cushing hastalığı (ACTH salgılayan adenomlar), Non fonksiyone, TSH salgılayan v.d) * Hipofiz enfarktleri - Lenfositik hipofizitis * İzole konjenital gonadotropin eksikliği sendromları * İyatrojenik (hipofiz ameliyatlar) * Travmalar * Enfeksiyonlar * Granulamatöz hastalıklar (Eozinofilik granuloma, tbc, sarkoidoz) * Hemokromatozis * Orak hücreli anemi * Arteriovenöz malformasyonlar * Metastazlar * Pitüiter apopleksi 	*Sheehan sendromu

mini sağlamak (hormongenez) daha sonra spermatogenez oluşturmaktr. Bu amaçla tedaviye hastanın yaşı da dikkate alınarak 1000ü-2000ü hcG tedavisiyle (haftada üç gün) başlanır. 2-3 aylık aralıklarla serum T seviyesi kontrol edilir, yeterli seviyeye gelmezse doz arttırılarak tedaviye devam edilir. Yeterli T konsantrasyonu (ve/veya testisler en az 8 ml'ye ulaşmışsa) sağlanırsa tedaviye menapozal gonadotropin (FSH:75 ü, haftada üç gün) eklenir. 4-6 aylık aralıklarla sperm sayısı kontrol edilir ve yeterli seviyede değilse 150 ü (haftada üç gün) dozu çıkarılır. Bu tedaviyle genellikle 6-12 ayda spermatogenez sağlanır. Tedavinin başlangıcından spermatogenez kadar geçen süre genellikle 2 yıldır. Ancak bir yılda da sonuç alınabilir.

Spermatogenez sağlandıktan sonra hasta çocuk istiyorsa eşi hamile kalana kadar tedaviye devam edilir. Eğer çocuk isteği yoksa tedavi T replasmanı ile sürdürülür.

B- KADINDA:

Gonadotropin eksikliğine bağlı kadın hastalardaki tedavi prensipleri ve yaklaşım hemen hemen erkek hastalarla aynıdır.

Klinik: Hipogonadotropik hipogonadizmdeki klinik bulguların temelini overlerden estradiol yapımının eksikliği oluşturur. Buna bağlı olarak da hastanın yaşına, durumuna bağlı olarak primer veya sekonder amenore, adet düzensizliği, infertilite ortaya çıkar. Tablo 3'de kadın hipogonadizmde klinik bulgular gösterilmiştir.

Tablo 3. Kadın Hipogonadizmde Klinik Bulgular

Teşhis: Puberte öncesi başlayan vakalarda teşhis kolaydır. Amenore, kadına has özelliklerin oluşmaması ve FSH, LH, E2 ölçümü ile teşhis kolayca koyulur.

Puberte sonrası oluşan vakalarda sekonder amenore, sekonder seks karakterlerinde gerileme, ateş basması v.d. belirtilerle şüphelenilir. FSH, LH, E2 ve diğer hipofiz hormonlarının ölçümü ile teşhise gidilir. Bu vakalar 10 günlük medroksi progesteron tedavisiyle vajinal kanama takip edilerek değerlendirilmeye çalışılır.

Vakaların hipofizer ve hipotalamik olup olmadığını değerlendirmesinde ve ayırımında gerekirse GnRH stimülasyon testide yapılabilir. Gerekli takdirde diğer hipofiz hormonlarının ölçümü (tam hipofiz yetmezliği olup olmadığını tespit için) ve hipofiz MR incelemesi de yapılabilir.

Tedavi: Tedavide erkek hastalardaki yol izlenir. Gereken vakalarda östrojen eksikliğine bağlı semptomların ortadan kaldırılması, kadına has sekonder seks karakterlerinin sağlanması temel alınırken, bir kısım vakalarda da (fertilite isteği varsa) ovülasyon stimülasyonu uygulanır.

a) Puberte sonrası gelişen vakalarda temel tedavi östrojen replasmanı ile semptomların düzeltilmesi ve düzenli menstrüasyon sağlanması hedeflenir. Estradiol (E2) oral veya transdermal olarak kullanılabilir. Genellikle tercih edilen oral preparatlar olup E2 "patch" leri değişik şekillerde kullanılabilir (devamlı, periyodik olarak, sistemik dolaşıma katılanlar, portal dolaşıma katılanlar v.b gibi). Portal dolaşıma katılan preparatlarda trombotik olay riski daha azdır. Transdermal kullanılan E2 "patch" lerinin yeterli olup olmadığı serum E2 konsantrasyonu ölçülerek takip edilir. Uterusunda herhangi bir problem olmayan kadınlarda menstrüasyonun devamı için muhakkak ilave olarak progesteronda verilmelidir. E2 +P kombinasyonu siklik veya devamlı kullanılabilir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda siklik uygulama daha çok tercih edilir. Bu sırada hastanın belli aralıklarla jinekolojik muayenesi yapılmalıdır.

Tablo 2. Erkek hipogonadizmde Klinik Bulgular

Puberte öncesi başlayan erkek hipogonadizmi	Puberte sonrası ortaya çıkan erkek hipogonadizmi
<ul style="list-style-type: none"> * İnkompert puberte - Testisler küçük, kıllanma-adale yapısı azalmıştır. - Libido-ereksiyon-ejakülasyon yoktur - Erkek tipe özel saç yapısı (frontal görüntü) yoktur - Erkek tipe özel sekonder kıllanma gelişmemiştir. - Erkek tipe özel adale kitlesi gelişimi, kemik yapı oluşmamıştır. * Kemik mineral dansitesi azalmıştır (osteopeni-osteoporoz). * Sperm yapımı hiç yoktur. * Prostat prepubertaldir. 	<ul style="list-style-type: none"> * Komplet puberte - Testisler normaldir - Libido azalmıştır. Ereksiyon-ejakülasyon ? - Erkeğe özel saç yapısı mevcuttur. - Erkek tipe özel seksüel kıllanma mevcuttur (aksiller, pubik, sakal, bıyık). Ancak tablonun, derecesine göre azalma, seyrelme vardır. - Erkek tipe özel adale kitlesi vardır azalma olabilir * Kemik mineral dansitesi şiddetli ve uzun süreli vakalarda azalır. * Ağır bazı vakalarda "vazomotor instability" olabilir. * Gonadotropin (testosteron) eksikliğinin derecesine bağlı olarak az veya çok sperm yapımı olabilir. * Bazen (nadiren) jinekomasti gelişebilir. * Prostat normal veya küçüktür.
<ul style="list-style-type: none"> * Komplet puberte - Testisler normaldir 	

Tablo 3. Kadın Hipogonadizmde Klinik Bulgular

<i>Puberte öncesi hipogonadizm</i>	<i>Puberte sonrası hipogonadizm</i>
İnkomplet puberte	Komplet puberte vardır (sekonder seks karakterleri kadına has olarak gelişmiştir).
Kadına has vücut özellikleri yoktur. Primer amenore vardır. Göğüs gelişimi, pubik, aksiller kıllanma yoktur.	Sekonder amenore vardır. Göğüste atrofi, kıllarda azalma, cinsel istekte azalma vardır. Vazomotor belirtiler (ateş basması, cilt yapısı bozulur, kırışıklık v.b) Vajinal kuruluk belirgindir. Uzun süreli eksiklikte osteopeni-osteoporoz-kalp hastalıklarında artış, dislipidemi gelişir.
Osteoporoz oluşur.	

Sekonder (hipogonadotropik) hipogonadizimli kadın hastalarda gonadotropin eksikliği ile birlikte genellikle ACTH (kortizol) eksikliği de mevcut olup T seviyesi de genellikle normalde düşüktür. Bazı görüşlere göre bu eksikliğin (düşüklüğün) kadında libido azalmasına yol açtığı kabul edilerek fizyolojik dozda testosteron replasmanı yapmak gerektiği ileri sürülür.

b) Çocuk isteği olanlarda ovulasyon stimülasyonu yapılması gerekir.

Ovulasyon Stimülasyonu: Bunu sağlamak için (human menopozal gonadotropin, pürifiye üriner FSH veya rekombinant human FSH şeklinde) FSH uygulanır. Bu şekilde tek dominant follikül gelişimi sağlanmaya çalışılır (multipl follikül multipl gebeliğe yol açabilir). Bu sırada ovaryen hiperstimülasyondan kaçınmak gerekir. Dominant follikül gelişimi, serum E2 ölçümü veya ultrasonografik inceleme ile takip edilir. Tek folikülün 18 mm'den büyük olması follikül maturasyonu olarak kabul edilir ve ovulasyon indüksiyonu için hcG başlanır.