T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

IL-1 ANTAGONİSTLERİNİN HİPOFİZ FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fadime AKTAŞ KOÇ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2023

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

IL-1 ANTAGONİSTLERİNİN HİPOFİZ FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fadime AKTAŞ KOÇ
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Doç. Dr. Barış SARIAKÇALI
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS
2023

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesine" uygun olarak yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yener KOÇ olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan hocam Doç. Dr. Barış SARIAKÇALI'ya teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatının zorlu safhalarını birlikte atlattığım, tüm çalışmalarımızda karşılıklı sevgi ve saygıyı ön planda tuttuğumuz CÜTF İç Hastalıkları asistanlarına yardımlarından ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez yazımı esnasında desteğini esirgemeyen, motivasyonumu yüksek tutan ablam, Uzm. Dr. İlknur KOÇ OLÇAŞ'a verdiği emek için teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde fedakârlıklarını esirgemeyen sevgili annem ve babama, yoğun çalışmalarım esnasında sabrını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehmet KOÇ'a ve çalışmam esnasında bana kolaylık sağlayan canım kızım Betül KOÇ'a ve canım oğlum Hüseyin KOÇ'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Fadime AKTAŞ KOÇ

Sivas, 2023

ÖZET

IL-1 Antagonistlerinin Hipofiz Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Fadime AKTAŞ KOÇ

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas 2023

Hipofiz hormonları vücut homeostazının sağlanmasında önemli role sahiptir. Diğer endokrin bezlerin fonksiyonlarının regülasyonunda hayati rol oynarlar. Hipofizer hormonlar pulsatil salgılanırlar ve her biri periferal hedef bezlerde spesifik cevapların oluşmasına neden olurlar. Bu periferal bezler de hipofizer fonksiyonları düzenlemek üzere hipotalamus ve hipofiz düzeyinde feedback kontrol oluştururlar. IL-1, doğal bağışıklık ve inflamasyonun merkezi bir mediatörüdür. IL-1'in merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri ateş ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksın aktivasyonudur.

FMF; Doğu Akdeniz kıyısındaki toplumlarda sık görülen, genellikle otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize familyal otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan bir hastalıktır. FMF, MEFV genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. MEFV geni tarafından kodlanan pyrinin önemli bir rolü IL-1β sekresyonunu düzenlenmesidir. Pyrindeki tek aminoasit fonksiyon mutasyonları, yüksek miktarda aktif olarak salgılanan IL-1β ile sonuçlanır. FMF'nin enflamatuar semptomlarının IL-1β tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. IL-1β'nin blokajı, FMF için büyüleyici bir yardımcı tedavidir. Anakinra, rilonacept ve kanakinumab, IL-1 inhibitörleridir. Çalışmada IL-1'in inflamasyondaki rolü göz önüne alınarak kullanımı giderek artan IL-1 inhibitörlerin hipofiz fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamıza, en az 6 aydır IL-1 antagonisti kullanan ve

çalışmamızda gönüllü olarak yer almayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Yaşı 18‘den küçük olan, 6 aydan kısa süreli IL-1 antagonisti kullanan, herhangi bir kortikosteroid ve türevi ilaç kullanımı olan, kanser hastaları, ileri derece kaşektik hastalar ve hemodiyaliz hastaları çalışmamıza dahil edilmemiştir. Kontrol grubu olarak IL-1 antagonisti kullanmayan sadece kolşisin tedavisi alan hastalar alınmıştır. Tüm hastalarımızdan bir EDTA’lı hemogram tüpüne, 3 tane jelli tüpe sabah kan örneği alınıp ACTH, bazal kortizol, TSH, serbest T4, serbest T3, FSH, LH, PRL, GH, IGF-1 çalışılmıştır. Kadın hastalardan ayrıca Estradiol, erkek hastalardan ise Total Testosteron çalışılmıştır. Kan örneği toplama işlemi 26.08.2021-03.12.2022 tarihlerinde yapılmıştır. Toplanan kan örneklerinden çalışılacak parametreler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında Roche cobas 23 e801 cihazında çalışılmıştır. Yöntem olarak ECLİA yöntemi kullanılmıştır. Kortizol değeri düşük gelen hastalardan testi kabul edenlere synacten testi yapılmıştır.

Çalışmamızda IL-1 antagonisti kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca anakinra ve kanakinumab kullanan hastalar ayrı ayrı olarak da kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. IL-1 antagonisti kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada TSH, sT4, sT3, ACTH, Kortizol, LH, Estradiol, IGF-1, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. FSH, Total Testosteron, GH yönünden ise anlamlı farklılıkların olduğu görülmüştür (*=p<0,050). FSH ve GH’da kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken Total Testosteronda ise deney grubunun ortalamalısının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anakinra / Kolsisin arasında yapılan ikili karşılaştırmada TSH, sT4, sT3, ACTH, Kortizol, LH, Estradiol, Total Testosteron, IGF-1, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. FSH, GH yönünden ise anlamlı farklılıkların olduğu görülmüştür (*=p<0,050). FSH ve GH’da kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kanakinumab / Kolsisin arasında yapılan ikili karşılaştırmada TSH, sT4, sT3, ACTH, Kortizol, FSH, LH, Estradiol, Total Testosteron, GH, IGF-1, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tüm hastaların %14’ünde kortizol seviyesi referans aralığın altında saptandı. IL-1 antagonisti alan 8 , IL-1 antagonisti almayan 6 tane hastada Kortizol değeri 7

μg/dl'den düşük sonuçlanmıştır. Bu hastalara synacten testi yapılmıştır. Synacten testi yapılan hastalarımızda pik kortizol değerlerine (18 μg/dl) ulaşılmıştır. Adrenal ve hipofizer yetmezlik saptanmamıştır.

IL-1, hipofiz hormonlarının salınımında birçok yolakta patogenezde rol alır. Literatürde IL-1 ve IL-1 reseptör antagonistleri ile yapılan bazı in vivo ve in vitro çalışmalar mevcuttur. Ancak literatürde IL-1 antagonistleri olan anakinra ve kanakinumabın doğrudan hipofiz fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle IL-1'in hipofiz hormon salınımındaki rolü de göz önüne alındığında; klinikte kullanımı giderek artan IL-1 antagonistlerinin hipofiz fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: IL-1 Antagonist, Anakinra, Kanakinumab, Hipofiz, Hipofiz Fonksiyonları, FMF

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of IL-1 Antagonists on Pituitary Functions

Dr. Fadime AKTAŞ KOÇ

Department of Internal Medicine, Sivas 2023

Pituitary hormones have an important role in maintaining body homeostasis. They play a vital role in the regulation of the function of other endocrine glands. Pituitary hormones are secreted pulsatile and each one induces specific responses in peripheral target glands. These peripheral glands in turn establish feedback control at the level of the hypothalamus and pituitary to regulate pituitary function. IL-1 is a central mediator of innate immunity and inflammation. The effects of IL-1 on the central nervous system are fever and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

FMF is a familial autoinflammatory syndrome characterized by recurrent fever, abdominal pain, arthralgia, arthralgia, peritonitis, pleuritis, erysipelas and erysipelas-like skin lesions, which is common in the Eastern Mediterranean coastal communities and is usually autosomal recessive. FMF is caused by mutations in the MEFV gene. An important role of pyrin encoded by the MEFV gene is the regulation of IL-1β secretion. Single amino acid function mutations in pyrin result in high amounts of actively secreted IL-1β. The inflammatory symptoms of FMF are thought to be triggered by IL-1β. Blockade of IL-1β is a fascinating adjunctive therapy for FMF. Anakinra, rilonacept and kanakinumab are IL-1 inhibitors. Considering the role of IL-1 in inflammation, we aimed to investigate the effect of IL-1 inhibitors on pituitary functions.

Our study was conducted Division of Endocrinology and Metabolism and Division of Rheumatology in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Practice Hospital, Department of Internal Diseases. In our prospective study, patients who had been taking IL-1 antagonists for at least 6 months and who voluntarily agreed to participate in our study were included. Patients who were younger than 18 years of age, on IL-1 antagonists for less than 6 months, on any corticosteroid and its derivatives, cancer patients, severe cachectic patients and hemodialysis patients were not included in our study. Only colchicine-treated

patients who were not using IL-1 antagonists were included as the control group. Morning blood samples were collected from all patients in one EDTA hemogram tube and 3 gel tubes and ACTH, basal cortisol, TSH, free T4, free T3, FSH, LH, PRL, GH, IGF-1 were measured. Estradiol was also analyzed in female patients and Total Testosterone in male patients. Blood samples were collected between 26.08.2021-03.12.2022. The parameters to be studied from the collected blood samples were studied in Roche cobas 23 e801 device in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Research and Application Hospital Biochemistry Department laboratory. ECLIA method was used as the method. Among the patients with low cortisol values, synacten test was performed for those who accepted the test.

In our study, a comparison was made between patients using IL-1 antagonists and the control group. In addition, patients using anakinra and kanakinumab were compared with the control group separately. No significant difference was found in TSH, sT4, sT3, ACTH, Cortisol, LH, Estradiol, IGF-1, PRL between patients using IL-1 antagonist and control group. There were significant differences in FSH, Total Testosterone and GH (*=p<0,050). While the mean values of the control group were higher in FSH and GH, the mean values of the experimental group were higher in Total Testosterone.

In the pairwise comparison between Anakinra / Colsicin, no significant difference was found in terms of TSH, sT4, sT3, ACTH, Cortisol, LH, Estradiol, Total Testosterone, IGF-1, PRL. There were significant differences in FSH and GH (*=p<0.050). It was determined that the averages of the control group were higher in FSH and GH. There was no significant difference in TSH, sT4, sT3, ACTH, Cortisol, FSH, LH, Estradiol, Total Testosterone, GH, IGF-1, PRL in the pairwise comparison between Kanakinumab / Colsicin.

Cortisol levels were below the reference range in 14% of all patients. Cortisol level was less than 7 μg/dl in 8 patients receiving IL-1 antagonist and 6 patients not receiving IL-1 antagonist. Synacten test was performed in these patients. Peak cortisol values (18 μg/dl) were reached in patients who underwent synacten test. Adrenal and pituitary insufficiency was not detected.

IL-1 is involved in the pathogenesis of many pathways in the release of pituitary hormones. There are some in vivo and in vitro studies with IL-1 and IL-1

receptor antagonists in the literature. However, there is no study evaluating the effect of IL-1 antagonists anakinra and kanakinumab directly on pituitary functions. Therefore, considering the role of IL-1 in pituitary hormone secretion, more studies on the effects of IL-1 antagonists on pituitary functions are needed.

Keywords: IL-1 Antagonist, Anakinra, Kanakinumab, Pituitary, Pituitary Functions, FMF

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK ..... **i**
ONAY SAYFASI ..... **ii**
YÖNERGE ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **viii**
İÇİNDEKİLER ..... **xi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xiii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xiv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi ve Embriyolojisi 2
2.2. Hipofiz Bezinin Fizyolojisi 3
2.2.1. Ön Hipofiz Bezinin Fizyolojisi 4
2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen (HPA) 5
2.3. Hipopituitarizm 7
2.3.1. Hipofiz Yetmezliği Nedenleri 7
2.3.2. Hipofiz Yetmezliği Klinik Özellikleri 10
2.3.3. Hipofiz Yetmezliği Tanısı 12
2.3.3.1. TSH Eksikliği (Santral Hipotiroidi) Tanısı 12
2.3.3.2. Gonadotropin Eksikliği (Hipogonadotropik Hipogonadizm) Tanısı 13
2.3.3.3. ACTH Eksikliği (Sekonder Adrenal Yetmezlik) Tanısı 13
2.3.3.4. GH Eksikliği (Erişkinde GH eksikliği) Tanısı 15
2.3.4. Hipofiz Yetmezliğinin Tedavisi 17
2.4. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) 19
2.4.1. FMF ‘nin Tanımı ve Epidemiyolojisi 19
2.4.2. FMF ‘nin Etyopatogenezi 20
2.4.3. FMF ‘nin Klinik Özellikleri 22
2.4.4. FMF’nin Tanısı 23
2.4.5.1. Kolşisin 28

2.4.5.2. IL-1 İnhibitörleri 30
2.4.5.3. TNF Antagonistleri 35
2.4.5.4. İnterferon –Alfa 35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 36
3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 36
3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 36
3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler 36
3.4. Verilerin Toplanması 37
3.5. İstatistik 37
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 68
7. KAYNAKLAR 70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi 2
Şekil 2.2. Hipotalamus - Hipofiz - Periferik Düzenleme 4
Şekil 2.3. Stres Durumunda Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen 6
Şekil 2.4. Pyrinin Fonksiyonel Parçalarının Şematik Gösterimi 20
Şekil 2.5. Pyrin İnflamazomu Oluşumu 21
Şekil 2.6. Ailevi Akdeniz ateşinde terapötik ajanların hedefleri ve etkisi 27
Şekil 2.7. IL-1β'nın sistemik etkileri 31

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Adenohipofiz (Ön Hipofiz) Tarafından Üretilen Hormonlar.....5
Tablo 2.2. Nörohipofiz (Arka Hipofiz) Tarafından Üretilen Hormonlar 7
Tablo 2.3. Hipopituitarizm Nedenleri 9
Tablo 2.4. Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Özellikleri 10
Tablo 2.5. Glukokortikoid Eşdeğer Dozları 18
Tablo 2.6. Ön Hipofiz Yetmezliğinde Hormon Replasman Tedavisi 19
Tablo 2.7. Tel-Hashomer kriterleri.....24
Tablo 2.8. Revize Tel-Hashomer kriterleri 25
Tablo 2.9. PRAS Skorlaması.....26
Tablo 4.1. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması 38
Tablo 4.2. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması 40
Tablo 4.3. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması 41
Tablo 4.4. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Büyüme Hormonu ve IGF-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....42
Tablo 4.5. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması 43
Tablo 4.6. Tiroid Fonksiyon Testleri Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 43
Tablo 4.7. Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 44
Tablo 4.8. Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 44
Tablo 4.9. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 45
Tablo 4.10. Prolaktin Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması.....45
Tablo 4.11. Tiroid Fonksiyon Testleri Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 45

Tablo 4.12. Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 46
Tablo 4.13. Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 46
Tablo 4.14. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 47
Tablo 4.15. Prolaktin Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 47
Tablo 4.16. Tiroid Fonksiyon Testleri Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 47
Tablo 4.17. Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 48
Tablo 4.18. Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 48
Tablo 4.19. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 48
Tablo 4.20. Prolaktin Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
AVP	Arjinin Vazopressin
CNTF	Siliyer Nörotropik Faktör
CRF	Kortikotropin Salgılama Faktörü
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	C-reaktif protein
CT-1	Kardiyotropin-1
E2	Estradiol
ESH	Eritrosit Çökeltme Hızı
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRHR	GnRH Reseptörü
GST	Glukogon Stimülasyon Testi
HH	Hipogonadotropik Hipogonadizm
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen
IFNα	İnterferon –Alfa
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- 1
IL-1	İnterlökin-1
IL-1Ra	IL-1 Reseptör Antagonisti
IL-6	İnterlökin-6
IM	İntramusküler
İCV	İntraserebroventriküler
İTT	İnsülin Tolerans Testi
İV	İntravenöz
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
LBP	Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein
LC/NE	Locus Ceruleus-Norepinefrin
LH	Luteinize Edici Hormon
LIF	Lösemi İnhibitör Faktörü

LPS	Lipopolisakarit Endotoksin
L-T4	L-Tiroksin
ME	Median Eminens
MRNA	Messenger RNA
MSH	Melanosit Stimüle Edici Hormon
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa Beta
OSM	Onkostatin M
POA	Preoptik Alan
POMC	Propiomelanokortin
PRL	Prolaktin
PSA	Prostata Özgü Antijen
SAA	Serum Amiloid A
SC	Subkutan
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
sT3	SERBEST Triiyodotironin
sT4	SERBEST Tetraiyodotironin
T	Testosteron
TD	Testosteron Eksikliği
TG	Tiroglobulin
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon

1. GİRİŞ

Hipofiz bezi kafa tabanında sella turcica adı verilen yapı içinde yer alır. Embriyolojik olarak Rathke kesesi ile ventral diensefalonun bir bölümünün birleşmesiyle oluşur. Hipofiz ön (adenohipofiz) ve arka (nörohipofiz) olmak üzere loblara ayrılır (1). Ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH), melanosit stimüle edici hormon (MSH) salgılanır (2). Arka hipofiz hormonları vazopressin (Antidiüretik Hormon, ADH, AVP) ve oksitosindir (1). Hipofiz hormonları vücut homeostazının sağlanmasında önemli role sahiptir. Diğer endokrin bezlerin fonksiyonlarının regülasyonunda hayati rol oynarlar.

Hipopitüitarizm, hipofiz bezi tarafından üretilen hormonlardan bir veya daha fazlasının eksikliği olarak tanımlanır (3). Başlangıç, çocuklukta veya yetişkinlikte olabilir ve genellikle kalıcıdır. Bir veya daha fazla spesifik hormon replasmanı gerektirir (4). Konjenital kusurlara ya da edinsel nedenlere bağlı gelişebilir. Hipofiz adenom cerrahisini de içeren travmatik nedenler hipofiz yetmezliğinin sık nedenlerinden biridir. Bunun dışında hipofiz adenomları, perihipofiz tümörler, sheehan sendromu, hipofiz apopleksi, anevrizmalar, infeksiyon ve inflamatuvar durumlar, çeşitli ilaçlar ve daha birçok durum hipofiz yetmezliğine neden olabilir (5).

İnterlökin-1 (IL-1), doğal bağışıklık ve inflamasyonun merkezi bir mediatörüdür. Tüm hücreleri ve organları etkiler (6). IL-1'in patofizyolojik rolleri, inflamasyon, akut faz yanıtları, bakteriyel ve viral enfeksiyona karşı konak savunması, timosit olgunlaşması ve T helper 2 hücre proliferasyonu dahil olmak üzere immün sisteminin aktivasyonu, osteoklast aktivasyonu ve metalloproteazların salgılanması dahil kemik metabolizması, ateş gelişimi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonudur. Nöro-immüno-endokrin sistemdeki rolleri vücudun homeostazını sağlamada ve bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemi tarafından kontrolünde önemlidir (7). Anakinra, rilonacept ve kanakinumab, IL-1 antagonistleridir.

Bu çalışmanın amacı IL-1 Antagonistlerinin hipofizer hormonal eksenler üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

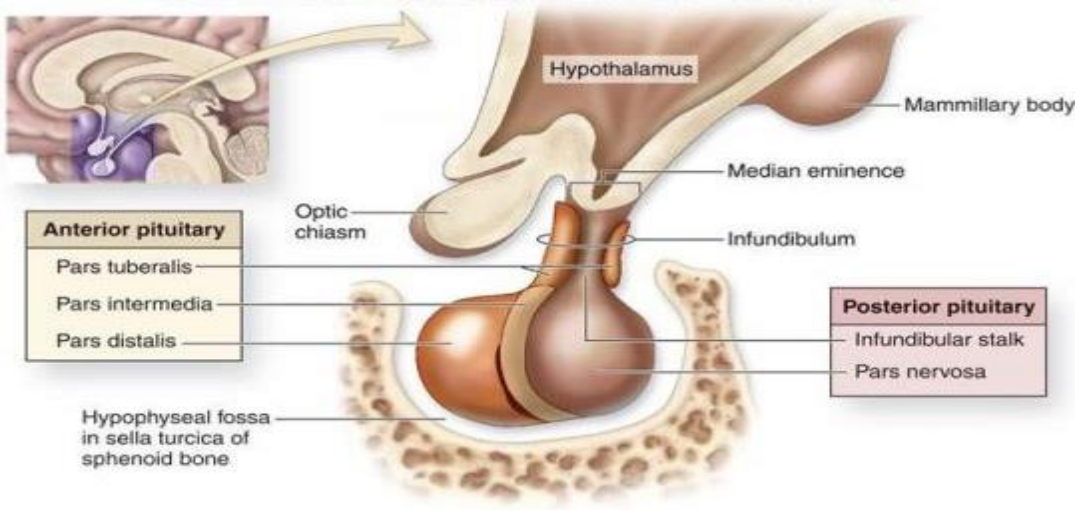
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi ve Embriyolojisi

Hipofiz bezi ~600 mg ağırlığındadır. Sella turcica içinde yer alır (8). Sella turcica kafa tabanının merkeze yakın bir yerinde bulunan fibro-osseöz bir yapıdır. Bezin anatomik sınırlarının klinik ve cerrahi önemi vardır. Üstte diyafragma sella, anteroinferiorda sfenoid sinüs ve lateralde kavernöz sinüs ile çevrilidir. Optik kiazma, bezin anterosüperiorunda yer alır (9,10).

Embriyolojik olarak Rathke kesesi (ön hipofizi oluşturan) ile ventral diensefalonun (arka hipofizi oluşturan) bir bölümünün birleşmesiyle oluşur. Hipofiz ön (adenohipofiz) ve arka (nörohipofiz) loblara ayrılır. Bu loblar arasında ara lob adı verilen küçük bir bölge bulunur (1).

Ön hipofiz pars tuberalis, pars intermedia ve pars distalisten oluşur. Pars distalis esas hormonların salgılandığı bölgedir. Ön hipofizin büyük kısmını oluşturur. Pars tuberalis, infundibular sapı çevreler. İnfindubular sap hipotalamik çekirdeklerden gelen miyelinsiz aksonlardan oluşur. Arka hipofize taşınacak olan oksitosin ve vazopressin hormonları bu aksonlarda depolanır. Pars intermedia, pars distalis ile arka hipofiz arasında bulunur. Burada MSH ve endorfin üretilir. Aynı zamanda bazı hipofiz kök hücrelerine sahiptirler (10).



Şekil 2.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi

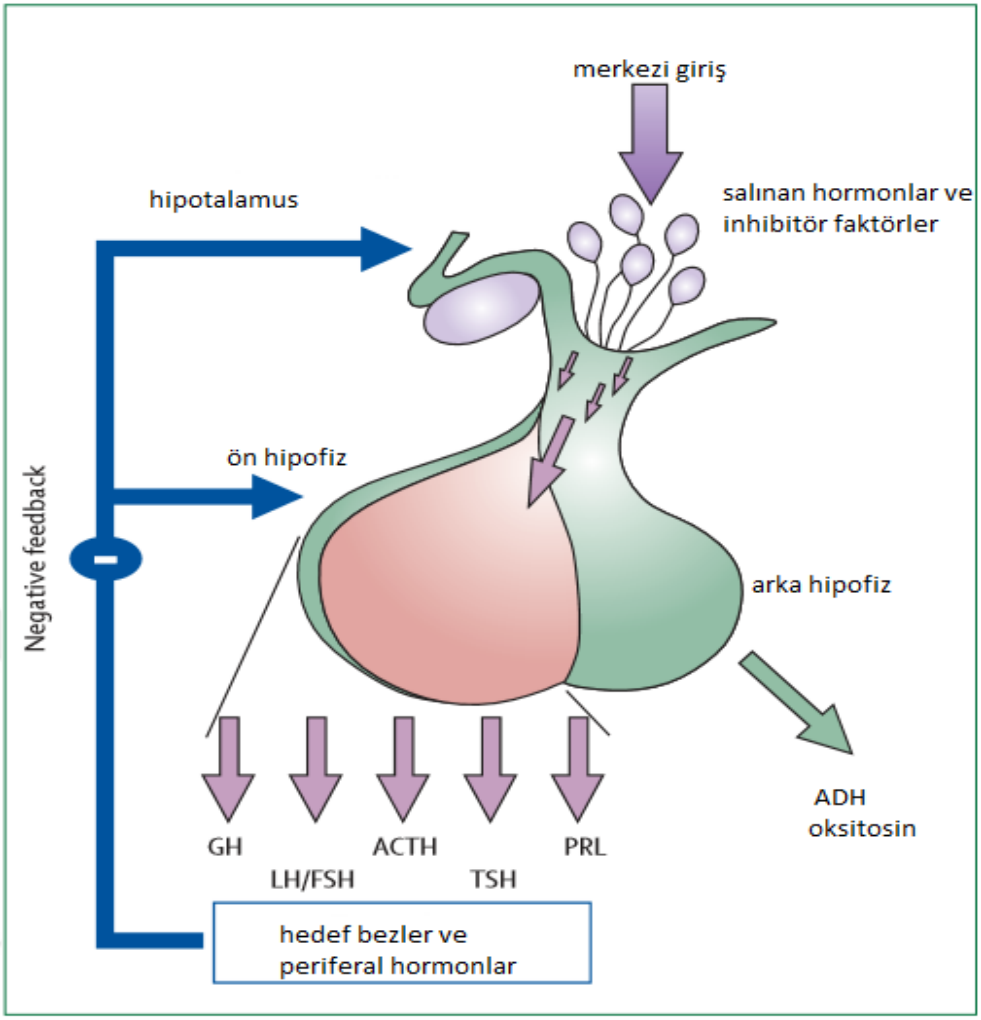
Arka hipofiz özel bir nöroendokrin yapıdır. Pars nervoza ve infundibular saptan oluşur. Hipotalamik nöronların (özellikle paraventriküler ve supraoptik

çekirdeklerin magnoselüler nöronlarının) aksonlarını içerirler. Bu aksonlar bir araya gelerek arka lob sinüzoidlerinin yakınında sonlanan hipotalamus-hipofiz yolunu oluşturur. Aksonların terminalleri, hormonların salgılanması için kan damarlarına yakındır. Hipotalamustan salgılanan öncü hormonlar daha sonra arka hipofize taşınma sırasında parçalanırlar ve aktif hale gelirler. Arka hipofiz, ön hipofiz gibi glandüler değildir, hormon sentezlemez (11).

Üst ve alt hipofiz arterleri hipofiz bezinin beslenmesini sağlar. Hipofiz arteri, hipotalamusta hipotalamus hormonlarının salgılandığı kapiller yatağa katılır. Bu kapiller yatak hipotalamohipofizyal portal venlerle birleşir. Portal venler, vasküler yataklar arasında bağlantı görevi görür. Portal damarlar daha sonra pars distalis içinde bir vasküler ağda dallanır. Adenohipofizden salınan hormonlar bu vasküler ağa salınır. Bu kan sistemik dolaşıma katılır ve bu şekilde hormonlar hedef dokulara taşınır (12).

2.2. Hipofiz Bezinin Fizyolojisi

Vücudun optimum şekilde çalışması için homeostazını koruması gerekir. Hormonlar bu homeastazı sürdürmek için çalışır. Her hormon hedef dokusunun çalışmasını sağlamak için dolaşımda belli bir seviyede tutulur. Hormonlar bir feedback sistemi (geri bildirim sistemi) ile stimüle ya da inhibe edilir. Bu feedback sistemi pozitif, negatif ya da multihormonal olabilir (12).



Şekil 2.2. Hipotalamus - Hipofiz - Periferik Düzenleme

Hipofiz hormonları, hipofiz bezi tarafından salınan özel kimyasal habercilerdir. Bu hormonlar peptid ya da glikoprotein yapıdadırlar. Diğer endokrin bezlerin fonksiyonlarının regülasyonunda hayati rol oynarlar (2).

2.2.1. Ön Hipofiz Bezinin Fizyolojisi

Ön hipofizden; ACTH, PRL, GH, TSH, FSH ve LH salgılanır (2). Bu hormonların salınımı, hipotalamustan gelen inhibitör veya stimülatör uyarıların kontrolü altındadır. Ön hipofizden gelen hormonlar spesifik hedef dokuları etkiler ve biyolojik bir yanıt oluşturur. Hedef dokularda spesifik hormon reseptörleri mevcuttur (12). Ön hipofiz somatotroflar (GH üreten), laktotroflar (PRL üreten), kortikotroplar (ACTH üreten), tirotroflar (TSH üreten) ve gonadotroplar (FSH ve LH üreten) olmak üzere beş hücre tipi içerir (13).

GH, büyüme için gereklidir. Ana hedef dokuları karaciğer ve adipoz dokudur. Protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını kontrol ederek büyümeyi destekler (14). PRL, üreme için gereklidir. Ana hedef dokusu meme bezidir. Süt üretimini uyarır. Ayrıca testis fonksiyonu üzerinde de etkiye sahip olabilir (12). FSH, üreme için gereklidir. Ana hedef dokuları over ve testistir. Kadında overde folikül gelişimini uyarır. Erkekte spermatid maturasyonunun ilk basamaklarını uyarır (14). LH, üreme için gereklidir. Ana hedef dokuları over ve testistir. Kadında gebeliğin erken safhalarında korpus luteumu korur. Erkekte spermatogenezi tamamlar (15). TSH, hedef dokusu tiroid bezidir. T4 ve T3 salgılanmasını uyarır (8). TSH, FSH ve LH glikoproteindir. Bu hormonların alfa subünitleri aynı; beta subünitleri farklıdır (15). ACTH, hedef dokusu adrenal kortekstir. Steroid biyosentezini ve salgılanmasını uyarır (8).

Tablo 2.1. Adenohipofiz (Ön Hipofiz) Tarafından Üretilen Hormonlar (12)

HORMON	HEDEF DOKU	EYLEM
ACTH	Adrenal korteks	Steroid biyosentez ve sekresyonunu uyarır
FSH	Over / Testis	Over folikül gelişimi / Spermatogenezi başlatır
GH	Karaciğer / Adipoz doku	Büyümeyi uyarır
LH	Over / Testis	Üreme için gereklidir / Spermatogenezi tamamlar
MSH	Melanosit	Melanin üretimini artırır (sadece fetüs ve yenidoğan)
PRL	Meme bezi	Süt üretimini uyarır
TSH	Tiroid bezi	Tiroid hormon salınımını uyarır

2.2.2. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksen (HPA)

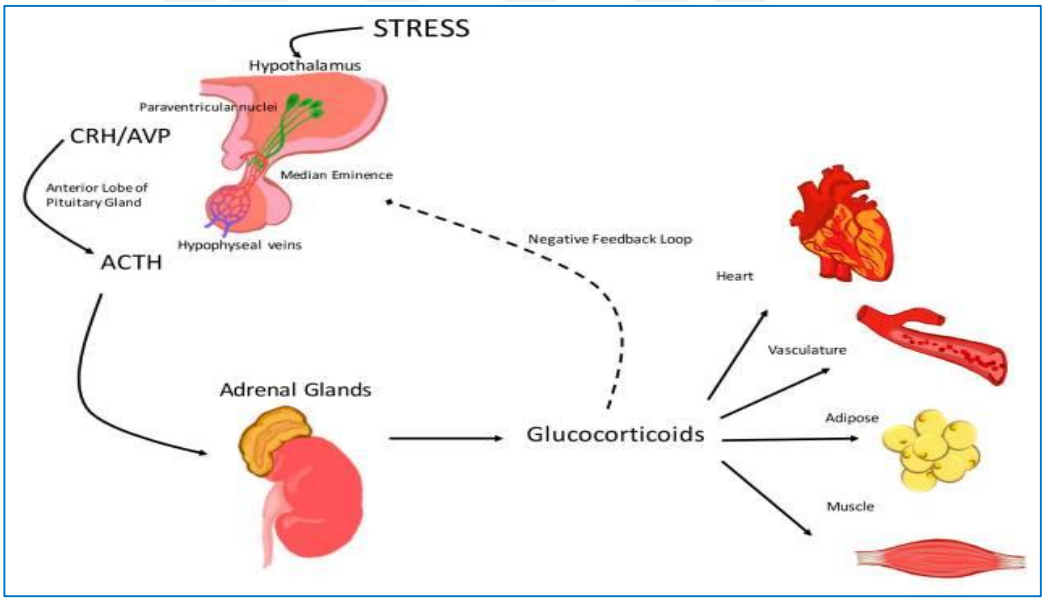
Hipotalamus, hipotalamus-hipofiz aksı boyunca hipofiz bezi ile birlikte çalışır. Hipotalamusun kendisi, farklı hormonlar salgılayan çeşitli nöron türleri içerir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), dopamin ve somatostatin hipotalamustan salınır (16).

TRH, ön hipofiz bezinden TSH ve PRL salınımını uyaran bir tripeptittir. GnRH, ergenliğin başlangıcında cinsel gelişimi tetikler ve bundan sonra FSH ve LH salınımını kontrol ederek kadın ve erkek fizyolojisini korur. GHRH, ön hipofiz tarafından GH salgılanmasını uyarır. CRH, ön hipofizden ACTH salınmasını

uyarır. Somatostatin, GH, TSH ve çeşitli bağırsak hormonlarının salınımını inhibe eder. Dopamin ön hipofizden PRL salınımını inhibe eder, motor kontrol merkezlerini kontrol eder ve beynin ödül merkezlerini harekete geçirir. ADH ve oksitosin, hipotalamusun kendisinde yapılan ve hipotalamik nöron aksonları ile doğrudan arka hipofize iletilen iki hormondur (17).

Stres sistemi, organizmanın herhangi bir tür stres etkenine karşı adaptif yanıtlarını düzenler. Bu sistemin ana bileşenleri; CRH ve locus ceruleus-norepinefrin (LC/NE)-otonom sistemlerdir (18).

Stresli olmayan durumlarda, hem CRH hem de AVP portal sistemde sirkadiyen, pulsatil tarzda, saatte yaklaşık iki ila üç defa salgılanır. Sabahın erken saatlerinde CRH ve AVP salınımları artar ve sonuçta genel dolaşımda ACTH ve kortizol salgısı artar. Stres anında sirkadiyen ritim bozulur ve CRH ve AVP salınımı ile dolaşıma salınan ACTH ve kortizol artar.



Şekil 2.3. Stres Durumunda Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksen (19)

HPA eksenin son hormonları olan glukokortikoidlerin birden fazla rolü vardır. Aynı anda CRH, LC/NE ve b-endorfin sistemlerini inhibe ederler ve mezokortikolimbik dopaminerjik sistemi ve amigdalanın CRH peptiderjik merkezi çekirdeğini uyarırlar (20).

Ayrıca hipofizden gonadotropin, GH ve TSH salgısını direkt olarak inhibe ederler. Seks steroidlerinin ve büyüme faktörlerinin hedef dokularını bu maddelere

dirençli hale getirirler ve inaktif tetraiyodotironini (T4) triiyodotironine (T3) çeviren 5' deiyodinazı baskılarlar. Bu şekilde üreme, büyüme ve tiroid fonksiyonlarının baskılanmasına daha fazla katkıda bulunurlar (20).

2.2.3:Arka Hipofiz Bezinin Fizyolojisi

Arka hipofiz hormonları ADH ve oksitosindir. Ön hipofizden farklı olarak, arka hipofiz hipotalamohipofizyal yol ile doğrudan hipotalamusa bağlanır. Hormonlar, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan magnoselüler nöronlar tarafından prohormon olarak sentezlenir. Bu nöronların aksonları boyunca nörofizin proteinleri ile arka hipofize taşınır (1).

ADH, hedef dokusu böbrektir. Böbrek toplayıcı tübülleri üzerindeki etkisi ile vücut suyunun korunmasını uyarır. Oksitosin, hedef dokuları over, meme bezi ve testisdir. Süt çıkışını ve uterus kasılmalarını uyarır. Erkekte ejekülasyonda rol alır (12).

Tablo 2.2. Nörohipofiz (Arka Hipofiz) Tarafından Üretilen Hormonlar (12)

HORMON	HEDEF DOKU	EYLEM
ADH	Böbrek	Vücut suyunun korunmasını uyarır
OKSİTOSİN	Over / Testis / Uterus /Meme bezi	Süt salınımını ve uterus kasılmalarını uyarır

2.3. Hipopituitarizm

Hipopitüitarizm (hipofiz yetmezliği), hipofiz bezi tarafından üretilen hormonlardan bir veya daha fazlasının eksikliği olarak tanımlanır (3). Başlangıç, çocuklukta veya yetişkinlikte olabilir ve genellikle kalıcıdır. Bir veya daha fazla spesifik hormon replasmanı gerektirir (4).

Regal ve diğerleri tarafından yürütülen Kuzeybatı İspanya'da bir çalışmada hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği rapor edilmiştir (21).

2.3.1. Hipofiz Yetmezliği Nedenleri

Hipofiz yetmezliği, hipofiz hücrelerinin veya hipotalamik fonksiyonun gelişimindeki konjenital kusurlara**,** hipofiz veya hipotalamusun edinilmiş hastalığına

ya da hipofizin hipotalamik kontrolünü engelleyen infundibular lezyonlara bağlı olabilir (4).

İkibinli yılların başına kadar erişkinde edinsel hipopituitarizmin en sık nedeni olarak hipofiz adenomları ve/veya adenomların tedavisi kabul edilmekteydi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı boksörlerde ve kickboksörlerde anlamlı oranda hipopituitarizm gösterilmiştir. Ülkemizin farklı bölgelerindeki 3. basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 773 hastayı kapsayan kesitsel bir çalışmada hipofiz yetmezliğinin etyolojisinde en sık nedenin fonksiyonsuz hipofiz adenomları/cerrahisi olduğu ve Sheehan sendromunun ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri sınıflandırılırken hipofiz adenom cerrahisi de travmatik nedenler arasında sınıflandırılmıştır. Böylelikle "travmatik nedenler" artık hipofiz yetmezliğinin sık nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (5).

Hipofiz tümörleri, akromegalide olduğu gibi bir hormonun üretiminin artması ile birlikte diğer hipofiz hormonlarının eksikliği ile sonuçlanabilir. Çoğu hipofiz tümörü benigndir. Sekretuvar ya da non-sekretuvar olabilir. Hipofize sekonder metastazlar daha az sıklıkla meydana gelir. Suprasellar meningiomlar, gliomalar ve kraniyofarenjiyomlar gibi hipotalamik ve para-hipofiz tümörler de hipopitüitarizme neden olabilir (22).

Hipofiz yetmezliği ile potansiyel olarak ilişkili enfeksiyöz ajanlar arasında mikobakterium tüberkülozis veya histoplazmosis, sifiliz, virüsler ve protozoa gibi non-mikobakteriyel ajanlar yer alır. Lenfositik hipofizit genellikle doğum sonrası dönemde hipofizin lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltrasyonu ile meydana gelir (3). Hemokromatoz, sarkoidoz ve histiyositoz gibi infiltratif hastalıklar hipofiz yetmezliği ile ilişkili olabilir.

Hipofiz apopleksi, hipofiz bezinin akut iskemik enfarktüsü veya kanaması nedeniyle oluşur. Acil bir durumdur. Hipofiz adenomu varlığında ya da normal hipofiz bezinde ortaya çıkabilir. Zengin vasküler ağ nedeniyle hipofiz adenomlarında diğer beyin tümörlerine göre daha fazla kanama riski vardır. Sheehan sendromu, hamilelik sırasında hiperplazik hale gelen hipofiz bezinde doğum esnasında şiddetli kanamaya bağlı enfarktüs gelişimini ifade eder (23).

Hipofiz bezinin doğuştan yokluğu orta hat kraniyofasiyal defektlerle ilişkilidir. RPX/HESX-1, PROP-1 ve PIT-1 kusurları, insanlarda değişen derecelerde kalıtsal hipopituitarizm ile ilişkilidir. Hipogonadotropik hipogonadizm, hem Prader-Willi hem de Bardet Biedl sendromlarının bilinen bir özelliğidir (4).

Tablo 2.3. Hipopituitarizm Nedenleri (4,5)

Hipopituitarizm Nedenleri		
Konjenital	İzole hipofiz hormon eksikliği	KAL, GH-1, DAX-1, GnRH, GHRH ve TRH reseptör mutasyonları, Prader-Willi ve Bardet-Biedl sendromları
	Tek veya çoklu hipofiz hormon eksikliği	PIT-1, PROP-1, SOX 2 , HESX-1 mutasyonları
Travmatik		Hipofiz adenomları nedeniyle cerrahi rezeksiyon, Kafa travmaları (travmatik beyin hasarı, spora bağlı tekrarlayan kafa travmaları), Radyoterapiye bağlı hasar, Subaraknoid kanama, İnme
Neoplastik	Hipofiz adenomu	Fonksiyonel ya da non- fonksiyonel
	Peri-hipofiz tümörler	Kraniyofarenjiyom, Rathke yarık kisti, Meningiom, Glioma, Germ hücreli tümör, Metastazlar (özellikle meme, böbrek, akciğer), Langerhans hücreli histiyositoz
Vasküler	İnfarkt	Sheehan sendromu, Hipofiz apopleksi, Anevrizmalar, Diyabet, Hipotansiyon ,Arteritis, Orak hücre hastalığı
İnfeksiyon ile ilişkili		Tüberküloz Bakteriyal menenjit/ensefalit Viral menenjit/ensefalit Pnömosistis karini Fungal (histoplazmosis, aspergilosis) Parazitler (toksoplazmosis)
İnfiltratif /inflamatuvar		Primer hipofizit (Lenfositik, Granulomatoz, Ksantomatoz) Sekonder hipofizit (Sarkoidoz, Histiyositoz X, İnfeksiyonlar, Wegener granulomatozis, Takayasu hastalığı, İmmünoterapi(ipilimumab)) Hemokromatozis
İlaçlar		Anabolik steroidler, Glukokortikoid fazlalığı, GnRH agonistleri, Östrojen, Dopamin ,Somatostatin analogları
Fonksiyonel		Akut kritik hastalıklar (sepsis, kafa travması) Nutrisyonel (kalori kısıtlaması, malnutrisyon)

2.3.2. Hipofiz Yetmezliği Klinik Özellikleri

Hipofiz yetmezliği kliniği hangi hormonun eksik olduğuna ve eksikliğin derecesine bağlıdır. Hastalığın başlangıç yaşı, süresi ya da sebebine göre değişir. Sebep bir tümörse; onun kitle etkisi veya salgıladığı hormona göre klinik değişkenlik gösterir. Kitle etkisine bağlı hipopituitarizmde sırasıyla GH, gonadotropinler, TSH, ACTH etkilenir. Sheehan sendromu dışında PRL yetmezliği ender görülür (4). Lenfositik hipofizitte izole ACTH veya TSH ilk eksilen hormonlar olabilir. Travmaya bağlı hipopituitarizmde de izole hormon eksiklikleri daha sık görülmektedir ve ACTH eksikliği lenfositik hipofizitte olduğu gibi ilk aşamada görülebilmektedir. Çocuklukta hipopituitarizme bağlı başvuru nedeni çoğunlukla büyüme geriliği iken, erişkinde ise çoğunlukla hipogonadizm en erken klinik belirtidir (5).

Tablo 2.4. Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Özellikleri (4,5)

Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Özellikleri		
ACTH	Akut	Yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, dolaşım yetmezliği, hipotansiyon, hiponatremi (hiperpigmentasyon ve hiperkalemi yokluğu dışında Addison hastalığında olduğu gibi)
	Kronik	Yorgunluk, solgunluk, anoreksi, bulantı, kilo kaybı, miyalji, hipoglisemi, hipotansiyon, hiponatremi
FSH / LH	Çocuk	Puberte gecikmesi
	Erkek	İnfertilite, impotans, libido azalması, kas kütlesi ve gücü azalması, azalmış kemik mineral dansitesi, eritropoez azalması, ince kırışıklıklar, testiküler hipotrofi, seksüel kıllarda azalma
	Kadın	Amenore, oligomenore, infertilite, libido kaybı, disparoni, ince kırışıklıklar, meme atrofisi, azalmış kemik mineral dansitesi, osteoporoz, erken ateroskleroz
TSH	Çocuk	Büyüme geriliği
	Yetişkin	Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, kuru cilt, saç dökülmesi, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama ,bradikardi
GH	Çocuk	Büyüme geriliği, boy kısalığı, yağlanma artışı
	Yetişkin	Egzersiz kapasitesi azalması, kognitif bozukluklar, hafıza problemleri, dislipidemi, artmış kardiyovasküler risk, artmış santral obezite, yağsız vücut kütlesi azalması, azalmış kemik mineral dansitesi
PRL		Laktasyonun olmaması
ADH		Poliüri, nokturnal dahil polidipsi

TSH eksikliği, yetişkinde klinik özellikler yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, kuru cilt, saç dökülmesi, kognitif bozukluklar ve mental yavaşlama, bradikardiyi içerir. Çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği meydana gelir (5).

Gonadotropinler, gonadal seks-steroid üretiminden, ikincil karakterlerinin gelişimden ve korunmasından, doğurganlıktan sorumludur. Erkeklerde gonadotropin eksikliği, ikincil hipogonadizme ve bunun sonucunda testosteron eksikliğine neden olur; klinik özellikler infertilite, impotans, libido azalması, kas kütlesi ve gücü azalması, azalmış kemik mineral dansitesi, eritropoez azalması, ince kırışıklıklar, testiküler hipotrofi, seksüel kıllarda azalma içerir (5). Testosteronun aromatizasyon ile elde edilen estradiol, kemik mineralizasyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve bu nedenle hipogonadizm, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olur. Kadınlarda sekonder hipogonadizmin klinik özellikleri arasında oligo/amenore, meme atrofisi, sekonder seksüel tüylerde azalma (özellikle ACTH eksikliği ile birlikteyse) ve osteoporoza yatkınlık bulunur (25).

ACTH eksikliğinde yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, dolaşım yetmezliği, hipotansiyon gibi nonspesifik semptomlar görülür. Tanı anında hipoglisemi görülebilir. ACTH adrenal korteksten kortizol ve adrenal androjen sekresyonunu sağlar. Aldosteron sekresyonu büyük ölçüde renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ile düzenlendiğinden hipofiz yetmezliğinden az etkilenir. Hiperkalemi görülmez. Hiponatremi kortizol eksikliğine bağlı renal su klirensinin azalmasına bağlı olabilir. ACTH ve LH eksikliği birlikte olan hastalarda total androjen eksikliği meydana gelir (4).

Yetişkinde GH eksikliği egzersiz kapasitesi azalması, azalmış kas kitlesi ve gücü, santral obezite, yağsız vücut kütlesi azalması, kognitif fonksiyonlarda bozulma, hafıza problemleri, dislipidemi, kardiyovasküler riskte artış ile karakterizedir (5). İnce kırışıklıklar içeren hassas bir cilt meydana gelir. Uzun zamandır GH eksikliği olan yetişkinler genellikle aşırı kiloludur. Kardiyak ve fiziksel performansta azalma vardır. GH eksikliği total kolesterol, LDL-kolesterol ve apolipoprotein B'deki artışlarla ilişkilidir (26).

PRL eksikliğine bağlı henüz klinik özellikler saptanmamıştır. Sheehan sendromundaki gibi laktasyon yetmezliğine neden olur (5).

2.3.3. Hipofiz Yetmezliği Tanısı

Hipopituitarizm genellikle yavaş bir gelişim gösterir, bu nedenle hormon eksiklikleri erken dönemde kolaylıkla gözden kaçabilir. Tanıda, hormon eksikliklerinde görülen belirti ve bulguları olan hastalardan şüphelenmek ve hipotalamo-hipofizer hastalıklar açısından nedene yönelik anamnez almak çok önemlidir. Bu nedenle hipotalamik ve hipofizer kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi ve radyoterapi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan ve/veya hastaneye yatış gerektiren kafa travması, menenjit ve ensefalit hikayesi olan, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyon olmaması hikayesi olan hastalar hipofiz bezi yetersizliği yönünden riskli hastalardır ve hormon eksiklikleri açısından bazal hormonlar ve gerekirse dinamik endokrin testler ile değerlendirilmelidir (5).

Laboratuvar değerlendirme, bazal hipofiz hormonları ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır. Hipofizer-hedef organ aksları için serumdan ölçülebilen bazal hormonlar TSH, serbest T4 (sT4), ACTH, kortizol, GH, IGF-1,FSH, LH, estradiol (E2; kadında), testosteron (T; erkekte), PRL'dir (5).

Santral hormon eksikliklerinin (sekonder veya tersiyer eksiklikler) tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormonlar genellikle yeterli olmaz ve kesin tanı için stimulasyon testlerine ihtiyaç vardır. Erişkin hastalarda TSH ve gonadotropin eksikliklerinde bazal trofik hormon ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü çoğunlukla tanı için yeterlidir ve rutin klinik pratikte TSH ve gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testleri artık kullanılmamaktadır (5).

2.3.3.1. TSH Eksikliği (Santral Hipotiroidi) Tanısı

Hipotalamus, hipofiz bezinde TSH salgılanmasını uyaran TRH salgılar. TSH tiroid bezinden serbest T4 ve T3 salınımını sağlar. Artan serbest T4 ve T3, bir negatif feedback yoluyla TRH ve TSH'nin salınmasını inhibe eder. Sonuç olarak, sT3 ve sT4 sekresyonu ve iyot alımı azalır. Somatostatin, glukokortikoidler ve dopamin gibi diğer hormonlar da TSH üretimini inhibe eder. Soğuk, stres ve egzersiz TRH salınımını artırır (27).

Herhangi bir tiroid anormalliğini taramak için tercih edilen ilk testler; TSH ve sT4 testidir. Bunlar anormalliğin merkezi olarak tiroid bezinden (birincil), periferik olarak hipofizden (ikincil) veya hipotalamustan (üçüncül) kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirler. Primer hipotiroidizmden şüphelenildiğinde, TSH seviyeleri uygun şekilde yükselecek, sT4 seviyeleri ise daha düşük olacaktır. Primer hipertiroidizmde, sT4 seviyeleri anormal şekilde artar ve TSH seviyeleri uygun şekilde azalır (27). Sekonder hipotiroidizmde sT4 düşükken, TSH düzeyi düşük veya uyumsuz olarak normal değerdedir (5).

2.3.3.2. Gonadotropin Eksikliği (Hipogonadotropik Hipogonadizm) Tanısı

LH ve FSH, hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın ana düzenleyici hormonlarıdır. Eksiklikleri, durumun puberteden önce veya sonra ortaya çıkmasına bağlı olarak puberte gecikmesi, üreme anormallikleri ve hipogonadizm olarak ortaya çıkabilir (28).

Tanı için sabah erken (8:00-10:00) LH, FSH, serum testosteron seviyeleri ölçülmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı, erkekte düşük testosteron, kadında düşük estradiol seviyelerine normal / düşük LH ve FSH seviyeleri eşlik etmesi ile konulur (29).

Menstrüel siklusu normal olan bir kadında hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın değerlendirilmesi önerilmez. Postmenopozal kadında yüksek olması beklenen gonadotropin düzeylerinin düşük saptanması gonadotropin yetersizliğini düşündürür. Postmenapozal kadınlarda artmış FSH düzeyi sağlam bir anterior hipofız göstergesidir. Gonadal hormon düzeyi ölçülürken PRL düzeyi de ölçülmelidir. Artmış serum prolaktin seviyesi hipofizer prolaktinoma, akromegali ve hipotalamus veya hipofızer sap hasarında görülebilir. Hiperprolaktinemi de bir hipogonadizm nedenidir (5).

2.3.3.3. ACTH Eksikliği (Sekonder Adrenal Yetmezlik) Tanısı

ACTH ve kortizol salınımı pulsatildir. Diurnal ritmi vardır. Sabah saat 8.00 ile 9.00 arası ölçülen bazal kortizol düzeyi düşükken, ACTH düzeyinin uygunsuz normal veya düşük olması, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Sabah ölçülen serum bazal kortizol düzeyi 15 μg/dl ve üzerinde ise HPA aksın normal olduğunu, 3

µg/dl altında ölçülen kortizol düzeyi ise büyük olasılıkla adrenal yetmezlik olduğunu gösterir. 3-15 µg/dl arasındaki kortizol değerlerinde stimulasyon testlerin yapılması önerilir. Stimülasyon testleri yapılırken oral steroid replasmanı olarak hidrokortizon alan hastalarda testten en az 18-24 saat önce hidrokortizon kesilmelidir (5).

ACTH eksikliği hipofiz hasarından sonraki iki hafta içinde adrenal korteksin fonksiyonel atrofisine neden olur. Adrenal korteks atrofisi henüz gelişmeyen vakalar yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilir (30).

ACTH eksikliğini değerlendirmek için kullanılan dinamik stimülasyon testleri şunlardır;

(a) İnsülin Tolerans Testi(İTT)

HPA aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve epilepsisi olanlarda bu test yapılmamalıdır. Sabah aç karna glukoz ve kortizol için bazal kan örneği alınır (-15. Dakika) ve 0.1-0.15 U/kg i.v. bolus regüler insulin yapılır. Hastada semptomatik hipoglisemi (nöroglikopenik belirtiler ve kapiller kan ile belirlenebilir) geliştiği an 0. dakika kabul edilip kan örneği alınır ve test başlar. Sonrasında 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ve kortizol değeri için kan örnekleri alınır. 45 dakika içinde semptomatik hipoglisemi gelişmez ise ilk uygulanan doz tekrar verilebilir. Önemli olan nokta, kan glukozu 40 mg/dl'nin altına düşmemişse test geçerli değildir. Ağır hipoglisemi semptomları gelişen ve nöroglikopeni bulguları olan hastalara İV dekstroz verilebilir. HPA aksın normal olduğunu söyleyebilmek için hipoglisemi sonrasındaki pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzerinde olmalıdır (5).

(b) ACTH Stimülasyon testi

i)Standart (250 µg) ACTH stimülasyon testi

Kortizol ölçümü için kan alındıktan sonra 250 µg ACTH İV olarak yapılır. 30. ve 60. dakikalarda kan alınır. Pik kortizol değeri 18 µg/dl ve üzerinde ise normal olarak değerlendirilir. Bu değeri 20 µg/dl kabul edenler de vardır (5,30).

ii)Düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi

Subklinik hipofizer ve adrenal yetmezlik hastaları için düşük doz ACTH stimülasyon testi gündeme gelmiştir. Bu test HPA aksın değerlendirmesinde standart

doz ACTH'ya göre daha duyarlıdır. Standart ACTH testi gibi bazal kan örneği (0. dakika) alındıktan sonra 1 μg ACTH İV olarak verilir ve 30. ve 60. dakikalarda kan örnekleri alınır. Pik kortizol değeri 18 μg/dl ve üzeri normal cevap olarak değerlendirilmektedir (5)

(c) Glukogon Stimülasyon Testi (GST)

İTT'nin yapılamadığı/kontrendike olduğu durumlarda ACTH ve GH eksikliğinin tanısında GST kullanılabilmektedir. Bir gecelik açlığı takiben 1 mg glukagon (90 kg'ın üzerindeki hastalarda 1.5 mg glukagon) im yapılıp, işlem öncesi (0. dakika) ve enjeksiyondan sonraki 90-120-150-180-210-240. dakikalarda kortizol ve glukoz için kan alınır.

Literatürde pik kortizolün 18 μg/dl ve üzerini normal cevap olarak kabul edenler vardır ancak bu cut-off değerde testin İTT ile karşılaştırıldığında özgüllüğü oldukça düşüktür. Pik kortizolün 9-10 μg/dl ve üzeri değerler normal cevap olarak kabul edilebilir (5).

2.3.3.4. GH Eksikliği (Erişkinde GH eksikliği) Tanısı

Yetişkinlerde GH eksikliği tanısı güçtür; çünkü normal GH salgılanması pulsatildir ve çoğu zaman serum GH düzeyleri neredeyse saptanamayacak derecededir. Aynı zamanda 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde (özellikle erkeklerde) veya abdominal obezitesi bulunanlarda normalden daha az GH üretme eğilimindedir. GH, IGF-1 üretimini uyarır. Serum IGF-1 değerleri GH eksikliğine duyarlı değildir. GH eksikliği bulunan erişkinlerin yaklaşık %50'sinde IGF-1 düzeyleri normal değer aralığındadır. Düşük serum IGF-1 düzeyleri GH eksikliğine spesifik değildir. Serum IGF-1 düzeyleri malnutrisyon, uzamış açlık, oral östrojen, hipotiroidi, kontrolsüz diyabetes mellitus, karaciğer yetersizliği gibi durumlarda doğal olarak baskılanır. Bu durumlar dışında, çok düşük IGF-I düzeyleri (<84 mcg/ lt) GH eksikliğini gösterir (30).

Provokatif GH-uyarı testleri sıklıkla kullanılır; ama GH eksikliğini saptama konusunda zayıf testlerdir. GH eksikliği için duyarlılığı yalnızca %66'dır. Üç ya da daha fazla hipofiz hormon eksikliği bulunan hastaların %96'sında GH eksikliği vardır. Bu nedenle hastalarda serum IGF-I < 84 mcg/lt ise veya diğer üç hipofiz

hormonu eksikliği varsa, GH eksikliği olasılığı o kadar yüksektir ki, uyarı testi "normal" olsa bile semptomatik hastalarda tedavi verilmesi düşünülebilir (30).

Klinik özellikler nonspesifik olduğu için tanı ve tedavi için hasta seçiminde en önemli kısım nedene yönelik hikayedir. Son Endocrine Society kılavuzunda erişkinde GH eksikliği için tanısal test yapılması önerilen hasta grupları aşağıda belirtilmiştir:

- Hipotalamik-hipofizer bölgede kitlesi olanlar ve/veya kitleye bağlı cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi hikayesi olan hastalar, travmatik beyin hasarı hikayesi olanlar ve GH dışında diğer hipofiz hormon eksikliği olanlar tanısal dinamik test yapılması için uygun hastalardır.
- Çocuklukta başlayan GH eksikliği tanısı alan ve hedeflenen boya erişen hastalar erişkin GH eksikliği tanısı için yeniden test edilmelidir (organik hipotalamus-hipofizer lezyonu olanlar veya belirlenmiş mutasyonu olanlarda yapılmayabilir).

Yanlış pozitif tanıyı önlemek için en az 2 dinamik test ile GH eksikliği gösterilmelidir. Bu hastalarda IGF-1'in de düşük olması GH eksikliğinin doğru tanı ihtimalini artırır. Tanısı bir veya daha fazla dinamik stimülasyon testine yanıt olarak serum GH'sinde normalin altında bir artışın gösterilmesi ile konulur (5).

GH eksikliği tanısı için yukarıdaki önerilere uygun seçilen hastalarda bir GH stimulasyon testi yeterli iken, izole ve/veya idiyopatik GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki testin gerekli olduğu kabul edilmektedir. Önemli bir diğer nokta da GH dışında hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda GH stimulasyon testi yapılmadan önce diğer eksik hormonların uygun şekilde tedavi edilmiş olması gereklidir. Ayrıca hastaların geceden aç kalmaları gereklidir (en az 8 saatlik açlık gerekir, su içebilir).

GH eksikliğini değerlendirmek için kullanılan dinamik stimülasyon testleri şunlardır;

(a)İnsülin tolerans testi(İTT)

ACTH eksikliğinde anlatıldığı şekilde uygulanır. Glukoz ve GH için kan alınır. Pik GH değeri 3 μg/dl nin altında olması erişkin için ağır GH eksikliğini gösterir (5).

(b)Kombine GHRH+Arjinin Testi

İşleme başlamadan 15 dakika (-15. Dakika) önce ve başlangıçta (0. dakika) GH ölçümü için kan alınır ve GHRH (1 μg/kg; max: 100 μg) dozunda İV puşe olarak, Arginin ise (0.5 gr/kg; max:35 gr) dozunda İV infüzyon olarak yapılır. 15 dakikada bir 90. dakikaya kadar kan örnekleri alınır. Pik GH değerleri; VKİ <25 kg/m2 olanlarda 11 μg /l, VKİ 25-30 kg/ m2 olanlarda 8 μg /l, ve VKİ > 30 kg/m2 olanlarda 4 μg /l olarak önerilmektedir.

(c)Glukogon Stimülasyon Testi (GST)

İTT'nin kontrendike olduğu ve GHRH'nın bulunamadığı durumlarda erişkinde GH eksikliği tanısında GST'nin kullanımı önerilmektedir. ACTH eksikliğinde anlatıldığı şekilde uygulanır. Glukoz, kortizol ve GH için kan alınır. Pik GH değeri 1 μg/l ve üzeri değerleri normal cevap olarak kabul edilir (5).

2.3.4. Hipofiz Yetmezliğinin Tedavisi

Hipofiz yetmezliğinde tedavi altta yatan nedenin tedavisi ve eksik olan hormonların replasmanı şeklindedir. Kitle lezyonları cerrahi olarak çıkarılmalı ve diğer tıbbi durumlar buna göre tedavi edilmelidir. Hormon replasmanı fizyolojik hormon salgısını taklit edecek şekilde verilmelidir.

Santral hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin (L-T4) kullanılır. Doz günde 75/150 μg'dır. Özellikle yaşlı ve kalp hastalarına 25 μg ile başlayıp sonrasında dozu titre etmek gerekir. Doz titrasyonu serum sT4 düzeyine göre yapılır. Serum sT4 düzeyi referans aralığın üst yarısında olacak şekilde doz ayarlanır (4,5).

Fertilite isteği olan hastalara gonadotropin replasmanı yapılmalıdır. Erkeklerde testosteron, prostata özgü antijen (PSA) ve hemoglobin düzeylerinin dikkatle izlenmesiyle jel veya intramüsküler (IM) enjeksiyonlarla verilebilir. Kadınlarda oral, İM veya transdermal yollarla östrojen/progesteron hormon replasman tedavisi verilebilir (4).

Sekonder adrenal yetmezlik tedavisi adrenal krizin önlenmesi nedeniyle önemlidir. ACTH eksikliği ile beraber TSH ve/veya GH eksikliği varsa bu hormonlar replase edilmeden önce glukokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Sekonder adrenal yetmezlikde mineralokortikoid replasmanı gerekmez; çünkü renin-anjiyotensin-

aldosteron sistemi ACTH'dan ayrı çalışır. Glukokortikoid replasmanında Hidrokortizon (15-20 mg total doz) önerilmektedir. Hidrokortizon dozu fizyolojiyi taklit edecek şekilde sabah yüksek doz, diğer doz da akşamüstü olacak şekilde ayarlanmalıdır. Gerekli olduğunda sabah 10 mg, öğlen 5 mg, akşam 5 mg olmak üzere 3 doz halinde uygulanabilir. Daha uzun etkili glukokortikoidler (prednisolon, metilprednisolon v.s.) seçilmiş vakalarda (hidrokortizon bulunamıyorsa, hasta kompliyansı düşükse) hidrokortizona eşdeğer dozlarda (bkz Tablo 5) sabahları tek doz olarak veya gerekirse 2 doz olarak verilebilir**.** Glukokortkoid tedavisinde doz monitorizasyonu hastanın kliniği ve komorbitidelerine göre yapılır. Glukokortikoid replasmanına alan hastaların, akut hastalık, diş tedavileri, travma ve hastaneye yatış gibi stresli olaylar sırasında doz artırmaları gerekir (5).

Tablo 2.5. Glukokortikoid Eşdeğer Dozları

Glukokortikoid	Eşdeğer Doz (Mg)	Biyolojik Yarı Ömür (Saat)
Hidrokortizon	20	8-12
Prednizolon	5	12-36
Metilprednizolon	4	12-36
Deksametazon	0,75	36-54

Erişkinde GH replasmanı ile GH eksikliğine bağlı klinik özelliklerin düzeldiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak GH eksikliğinin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı gösterilmesine rağmen; tedavisinin mortalite üzerine etkisi halen gösterilememiştir. Ülkemizde ağır GH eksikliği tanısı konulan genç erişkin ve orta yaş hastalara tedavi önerilir. GH replasmanında başlangıç dozu <30 yaş altında 0,4-0,5 mg/gün, 30-60 yaş aralığında 0,2-0,3 mg/gün 'dür. 1-2 ayda bir IGF-1 düzeyi kontrol edilerek titre edilir. Yaşa göre referans aralığının ortalarında bir değer ayarlanmaya çalışılır. İdame doza geçildikten sonra 6 ayda bir IGF-1 düzeyi bakılır. 1 yıllık tedavi sonrası klinik fayda görülmez ise tedavi sonlanır. Optimal tedavisi süresi net olmamakla birlikte 10 yıllık GH tedavi ve güvenlik sonuçları yayınlanmıştır (5).

Tablo 2.6. Ön Hipofiz Yetmezliğinde Hormon Replasman Tedavisi (5)

HORMON EKSİKLİĞİ	REPLASMAN	DOZ*
ACTH	Hidrokortizon (eşdeğer doz diğer glukokortikoidler)	15-20 mg /gün (2 veya 3 dozda)
TSH	L-Tiroksin	75-150 μg/gün
GONADOTROPİNLER		
Erkek	Testosteron içeren preparatlar	250mg /2-3 haftada bir IM veya 50-100 mg /gün transdermal jel
Kadın	Konjuge östrojen veya Östradiol	0,625-1,25 mg/gün oral veya 1-2 mg/gün oral
	Valerate içeren preparatlar(endometriyal hiperplaziyi önlemek için tedaviye progesteron içeren bir ajan eklenmelidir.)	Transdermal östradiol 25-100 μg/gün
GH	Rekombinant GH	0,3-0,6 mg/gün SC.
*Tedavi dozları serum hormon düzeyi ve klinik bulgulara göre düzenlenir.		

2.4. Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)

2.4.1. FMF 'nin Tanımı ve Epidemiyolojisi

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA,FMF); Doğu Akdeniz kıyısındaki toplumlarda sık görülen, genellikle otozomal resesif(OR) geçiş gösteren, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, artralji, peritonit, plörit, erizipel benzeri cilt lezyonları ile karakterize familyal otoinflamatuvar sendromlar içerisinde yer alan bir hastalıktır (31).

Esas olarak Doğu Akdeniz halkı (Askenazi olmayan Yahudiler, Ermeniler, Türkler ve Araplar) arasında yaygın olmasına rağmen, 20. yüzyıldaki yoğun nüfus hareketleri nedeniyle tüm dünyada görülmektedir (32). Yahudilerde, FMF prevalansı 1/250 ile 1/500 kişi arasındadır. Türk popülasyonunda ise hastalığın genel prevalansı 1/1073 kişi olarak tahmin edilmektedir. Ancak Orta Anadolu'da 1/395 kişi kadar yüksek bulunmuştur. FMF her iki cinsi de benzer oranda etkilemektedir. Ancak bazı çalışmalar; erkek çoğunluğunu bildirmiştir. Taşıyıcı frekansı Türkler ve Askenazi olmayan Yahudilerde 1/5 kadardır (33).

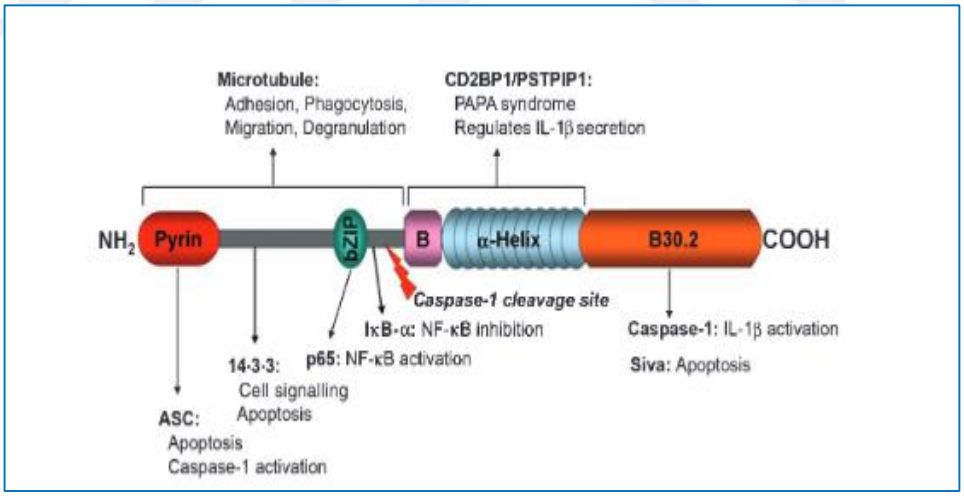
Türkiye'de FMF'in en sık görüldüğü yerler İç Anadolu Bölgesinde; Ankara, Kayseri, Tokat, Sivas olup Karadeniz Bölgesinde; Sinop, Kastamonu, Gümüşhane,

Bayburt, Giresun ile Doğu Anadolu Bölgesinde; Erzincan, Erzurum, Malatya, Kars ve Ağrı illeridir (34).

2.4.2. FMF ‘nin Etyopatogenezi

FMF, MEFV genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. MEFV geni 16. Kromozomda bulunur ve 10 ekzondan meydana gelir. MEFV geninde bugüne dek 114 mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğunluğu onuncu ve ikinci ekzonda yer almaktadır. En önemli onuncu ekzon mutasyonları M694V, V726A, M680I ve M694I olup, ikinci ekzondaki E148Q mutasyonu da FMF'in yaygın olduğu toplumlarda sık görülmektedir (35). M694V mutasyonunun Askenazi olmayan Yahudiler ve Türkler arasında en yaygın olduğu rapor edilmiştir. Türk hastalarda M694V'nin ardından M680I ve V726A'nın en sık görülen mutasyon olduğu gösterilmiştir (33).

MEFV geni, 781 aminoasitlik pyrin/marenostrin adlı proteini kodlar. Pyrin, nötrofiller, eozinofiller, monositler, dendritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilir. İnflamasyon ve apoptozun düzenlenmesinde anahtar rol oynar (35).

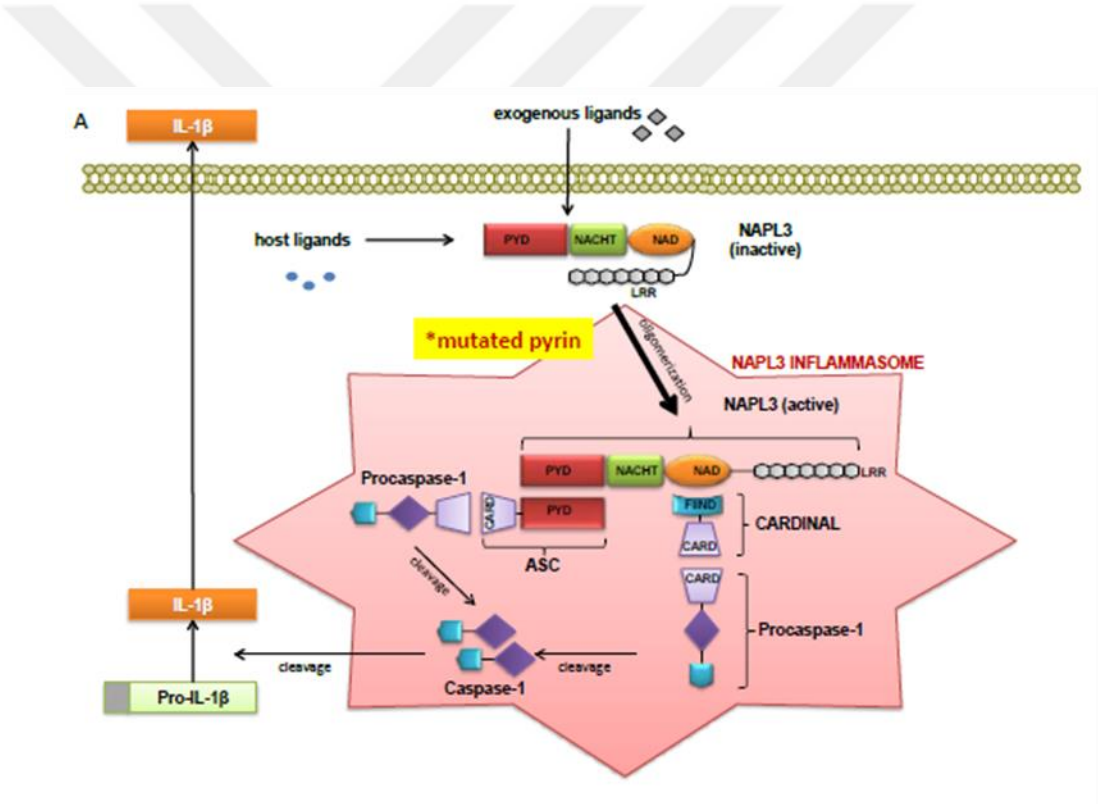


Şekil 2.4. Pyrinin Fonksiyonel Parçalarının Şematik Gösterimi (36)

Pyrin dört alan içerir; N-terminal alanda bulunan pyrin domaini (PYD), çinko parmaklardan oluşan B kutusu, alfa helix ve C-terminal ucunda bulunan B.30.2 (35). N-terminal uçta bulunan PYD ölüm domainleri grubundandır. PYD bölgesi NACHT(neuronal apoptosis protein/class 2 transcription factor/heterokaryon incompatibility/ telomerase-associated protein-1) ve LRR(leucine-rich repeat) ile etkileşime geçer. Bu bölge CARD(caspase recruitment domain) içeren

ASC(apoptosis-associated speck-like protein) ile bağlanır. Bu birleşim sonucunda nükleer faktör kappa beta(NF-κB) aktivasyonu olur. Aktive olmuş NF-κB, kaspaz aktivasyonuna yol açarak IL-1β salınımınına neden olur. Pyrin inflamazomu oluşumu Şekil 2.5.'de gösterilmiştir (36).

MEFV geninde tanımlanan mutasyonların çoğu B30.2 bölgesinde oluşur. B30.2 bölgesinin asıl görevi ASC ve kaspaz enzimlerine bağlanarak IL-1β salınımını ve inflamasyonu durdurmaktır. Bu bölge pyrin molekülünün antiinflamatuvar etkisini kontrol eder, yani kendi yaptığı etkiye negatif feedback uygular. B30.2 bölgesindeki mutasyon sonucu bu etki ortadan kalkar, IL-1β salınımı durdurulamaz; inflamasyon devam eder ve FMF patogenezindeki ana klinik bulgular açığa çıkar (37).



Şekil 2.5. Pyrin İnflamazomu Oluşumu (38)

NALP3 (NACHT + LRR + PYD) inflamazom oluşumunda rol oynayan olaylar:

- Eksojen ve konakçı ligandların (örneğin; ATP, bakteriyel mRNA, ürik asit kristalleri, düşük hücre içi potasyum, cilt tahriş edici maddeler) etkisi altında, inflamazom aktive edilir.

- PYD ilk olarak NACHT VE LRR ile iletişime geçer. NALP3 oligomerizasyonu gerçekleşir. Daha sonra PYD, CARD içeren ASC ile bağlanır. Bunu prokaspaz-1 den kaspaz-1 aktivasyonu izler. İkinci bir prokaspaz-1 molekülü CARDINAL'ın NAPL3 ile etkileşimi ile aktive olur. Kaspaz-1 pro-IL-1β'den aktif IL-1β üretimini tetikler.
- İnflamazom aktivitesi, içerisinde pyrin de olan bazı stoplazmik proteinler tarafından baskılanır. FMF'de, pyrini kodlayan mutasyona uğramış MEFV geni, anormal NALP3 inflamatuar yolu ile ilişkilidir (38).

2.4.3. FMF ‘nin Klinik Özellikleri

FMF tekrarlayan ateşli steril peritonit, plörit ve artrit atakları ile karakterizedir. Daha az sıklıkla etkilenen diğer alanlar deri, perikard ve tunika vajinalistir (33). FMF atakları aniden ortaya çıkar ve semptomlar 6 - 96 saat devam eder (39). Yüksek ateş ve dayanılmaz ağrı ataklar esnasında hastayı yatağa bağımlı hale getirebilir. Atak sıklığı değişkendir. Ataklar arasında hastalar tamamen semptomsuzdur. FMF'li çoğu kişi (yaklaşık %90) 20 yaşından önce atak geçirir ve teşhis konur (35). Prodromik semptomlar rahatsızlık, fiziksel, duygusal, nöropsikolojik şikayetlerdir (38).

Ateş, 38-40°C'ye ulaşan tek semptom olabilir ve diğer semptomlardan önce gelebilir. Hastaların %90-95 inde atak sırasında ateş görülür, bazı hastalarda 40 °C’nin üzerine çıkabilir. Genellikle ani yükselir, plato çizerek sabitlenir ve hızlıca düşer, çok nadiren üç günün üzerinde ateş bulunabilir. Ateş hemen her hastada görülse de kolşisin tedavisi altındaki hastalarda ataklar sırasında ateş görülmeyebilir (40).

Karın ağrısı atakları, hastaların yaklaşık %95'inde görülen en yaygın semptomdur. Ağrı lokalize olabilir ve sonrasında generalize olur. Dinamik ileus, hassasiyet, defans ve rijidite oluşabilir. Ataklar sırasında akut karına benzeyen klinik tablo yanlışlıkla gereksiz laparotomi ve apendektomiye yol açabilir. Ataklar sırasında tekrarlayan peritoneal inflamasyon oluşur ve daha sonra visseral yapışıklıklar gelişebilir. Kabızlık tipiktir, diyare ise %10-20'sinde görülür (33).

Artrit, genellikle monoartiküler olarak alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde ortaya çıkar. Akut monoartrit spontan ortaya çıkar, ancak bazen travma veya uzun süreli bacak eforu ile tetiklenebilir. Genelde bir hafta içinde düzelir. Hastaların yaklaşık %5'inde uzamış artrit görülür. Genellikle diz veya kalça tutulur. Ayak bileği ve nadiren temporomandibular eklem gibi diğer eklem tutulumları bildirilmiştir (33). Semptomlar bir aydan fazla sürebilmesine rağmen, artrit genellikle eklem destrüksiyonu ile ilişkili değildir. Artritli FMF hastaları, ateş başladığında genellikle daha gençtir ve daha fazla erizipel benzeri döküntü ve miyaljiye sahiptir. Artrit varlığında vaskülit daha sıktır (39).

Hastaların %30 'unda tek taraflı akut ateşli göğüs ağrısı ataklarına yol açan tek taraflı plörit oluşur. Perikardit hastaların %1'inden azında görülür (39).

Miyalji genellikle alt ekstremitede baldır ve uyluğu etkiler. İstirahat ile geçer. Tedavisiz 6 haftadan uzun sürerse yüksek doz prednizon gerektirir (33).

Splenomegali, FMF hastalarının yaklaşık %30'unda görülür ve genellikle amiloidoz ile ilişkili değildir (41).

Diğer klinik belirtiler arasında pelvik inflamatuar hastalık, tunika vajinalis iltihabı, Henoch-Schönlein purpurası, Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, erizipel benzer eritem ve uzamış abdominal febril miyalji yer alır. Tunika vajinalis iltihabı; testis torsiyonu ve orşiti taklit eden ağrılı skrotal şişlik ile gelir (38).

FMF'nin en yıkıcı komplikasyonu, genellikle böbrekleri etkileyen ve kronik böbrek yetmezliğine yol açan amiloidozdur. Amiloid, AA tipinde sekonder amiloidozdur. M694V homozigositesi, erkek cinsiyet ve serum amiloid A1 geninin α/α genotipi, amiloidoz gelişimi için şu anda belirlenmiş risk faktörleridir. Türkiye'de görülme sıklığının %12,9 olduğu bildirilmiştir (33).

2.4.4. FMF'nin Tanısı

Ailevi Akdeniz Ateşi tanısında en önemli kriter klinik bulgulardır. Karın ağrısı, artrit, eklem ağrısı, ateş şikayetleri olan ve akut batın tablosu nedeni ile birçok kez acil ameliyat öyküsü olan hastalarda FMF ayırıcı tanıda düşünülmelidir. FMF tanısı klinik belirtiler temelinde yapılıp etnik köken ve aile öyküsü ile desteklenir. FMF için genetik testler, FMF için klinik kriterleri karşılayan hastalarda tanıyı desteklemek için kullanılır. Aile öyküsü olan ve klinik atakları olan hastalarda

FMF gen testi istenmelidir. Genetik sonucu negatif gelen veya taşıyıcı olarak gelen fakat belirgin FMF atak gibi semptomları olan, aile öyküsü de olan hastalara kolşisin tedavisi verilir. Tedaviden fayda görmesi durumunda hastada negatif genetiğe rağmen FMF tanısı kuvvetle düşünülür (38).

İlk tanı kriteri 1967'de Sohar ve arkadaşları tarafından konulmuş, 1997 de bu kriterler Lynveh ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir. İlk kriterler İsrail'de Tel Hashomer Hastanesinde yapılan çalışmada konulduğu için o isimle anılır. Tel-Hashomer kriterleri şuanda en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleridir. Tablo 2.7 ve 2.8. 'te ayrıntılı olarak belirtilmiştir (42).

Tablo 2.7. Tel-Hashomer kriterleri

Majör kriterler	Tekrarlayan ateş ile birlikte serözit atakları Kolşisin tedavisine iyi yanıt FMF dışı hastalığa bağlanamayan AA amiloidoz
Minör kriterler	Tekrarlayan ateş atakları Erizipel benzeri eritem Birinci derece yakınlarında FMF öyküsü
Kesin tanı: 2 major kriter veya 1 major kriter+2 minör kriter **Olası tanı:** 1 major+1 minör kriter	

Tablo 2.8. Revize Tel-Hashomer kriterleri*

Majör kriterler	• Tekrarlayan ateş • Peritonit(yaygın) • Plevrit(tek taraflı) veya perikardit • Monoartrit(ayak bileği, diz, kalça)
Minör kriterler	• Atipik ataklar** • Kolşisin tedavisine iyi yanıt • Egzersizle bacak ağrısı
Destekleyici kriterler	•Ailede AAA öyküsü • AAA'nın sık görüldüğü yerlerden gelme • İlk atağın 20 yaşının altında görülmesi • Ciddi atak(yatak istirahati gerektirecek) • Spontan remisyon • Atak arası semptomsuz dönem • ≥1 akut faz artışı(Lökosit, ESH, SAA, Fibrinojen) • Tekrarlayan proteinüri, hematüri • Anne-babada akrabalık öyküsü • Geçirilmiş abdominal cerrahi (patoloji normal)
Tanı için ≥1 majör veya ≥2 minör veya 1 minör+≥5 destekleyici kriter	
* Tipik ataklar: 12-72 saat arasında olmalı, ≥38 derece ateş eşlik etmeli ve atak sayısı ≥3 olmalı **Atipik ataklar: 5 kriterden bir veya daha fazlası olmalı 1)Peritonit olmadan atak 2) Lokalize peritonit 3)Vücut ısısı <38 derece 4)Atak süresi 6saatten kısa veya 72 saatten uzun 5)Ayak bileği, diz veya kalça dışında bir eklemde artrit.	

FMF için özel laboratuvar testleri yoktur. Ataklar sırasında, C-reaktif protein(CRP), fibrinojen ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanları artar. Eritrosit çökeltme hızı (ESH) ve beyaz kan hücresi sayısı da yükselir. Negatif akut faz reaktanı olarak albümin ve transferrin azalır. Tüm bu testler genellikle ataklar arasında normaldir. Akut atak sırasında interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamasyon aracılarının salgılanmasının arttığı, interferon aktivitesinin ise azaldığı bildirilmiştir (40). Ayrıca atakta veya atak dışında glomerülonefritlere ve

amiloidoza bağlı hematüri, proteinüri, nefrotik sendroma bağlı hiperlipidemi, SDBY'e bağlı kreatin ve potasyum yüksekliği izlenebilir (43).

Pras ve arkadaşları tarafından hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla bir skorlama sistemi tanımlanmıştır. FMF hastalığının ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılan şiddet skorlama sisteminde; hastalığın başlangıç yaşı, atak sıklığı, kolşisin dozu, eklem tutulumu, erizipel benzeri eritem ve amiloidoz gibi her bir değişkenin derecesi hesaplanmaktadır (44).

Tablo 2.9. PRAS Skorlaması

Parametre	**Özellikler**	**Skor**
Başlangıç yaşı	>31	0
	21-31	1
	11-20	2
	6-10	3
	<6	4
Aylık atak sayısı	<1	1
Artrit	Akut	2
Erizipel benzeri eritem		2
Amiloidoz		3
Kolşisin dozu (mg/gün)	1	1
	1.5	2
	2	3
	>2*	4
Belirli bir hastada bir hastalığın genel şiddeti, her bir parametre için puanların toplamıdır. 3 ila 5 arasında ki bir skor, hafif hastalığı, 6 ila 8 hafif-ağır hastalığı ve >9 şiddetli hastalığı yansıttığı düşünülmektedir. * 2 mg'a cevap vermiyor.		

2.4.5. FMF'nin Tedavisi

FMF tedavisinin amacının akut atakların kontrolünü sağlamak, kronik ve subklinik inflamasyonu en aza indirmek, komplikasyonları önlemek ve kabul edilebilir bir yaşam kalitesi sağlamaktır (45).

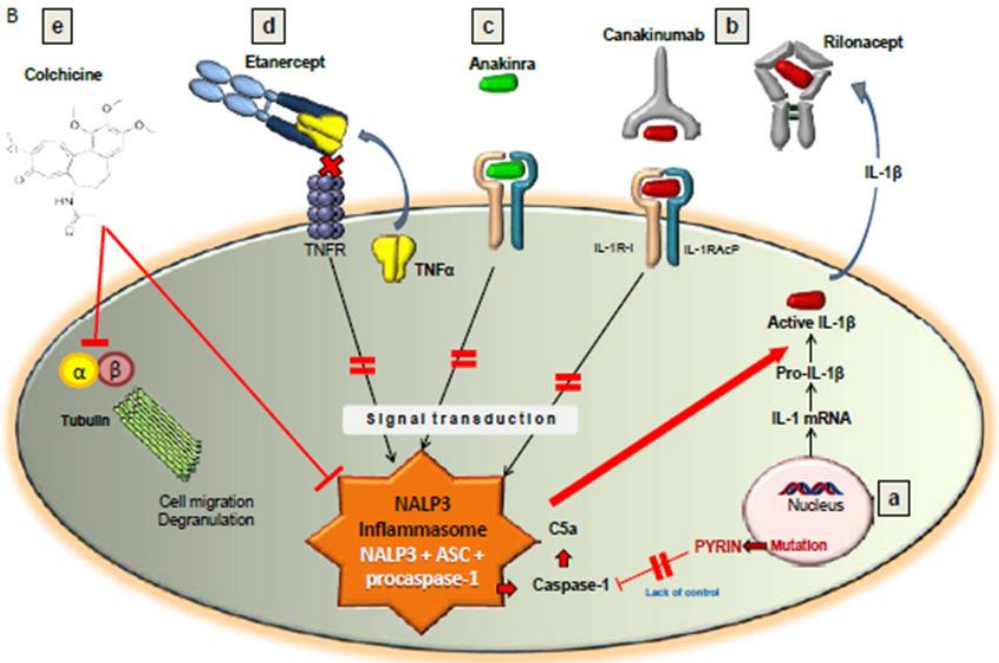
FMF hastaları için en etkili tedavi, hem akut atakları hem de serum amiloid A amiloidozunu önleyen kolşisin ile günlük oral tedavidir. Hastalarda her 3 ayda bir birden fazla FMF atağı varsa ve/veya ataksız dönemde inflamatuvar belirteçlerde kalıcı yükselme varsa kolşisin dozu artırılmalıdır. Bir hasta yılda altıdan fazla tipik FMF atağı geçiriyorsa, hastanın kolşisine dirençli olduğu kabul edilmelidir (42). Kolşisine dirençli veya kolşisin intoleransı olan FMF'li kişiler için diğer tedaviler

kullanılır (36). Bu tedavi ajanlarının etki mekanizmaları şematik olarak şekil 2.6. da gösterilmiştir.

Kolşisine dirençli veya kolşisin intoleransı olan FMF'li kişiler için kullanılan diğer tedavi ajanları;

- Anakinra (günde 100 mg subkutan enjeksiyon) ;
- Rilonacept (haftalık 2,2 mg/kg (maksimum, 160 mg) subkutan enjeksiyon);
- Kanakinumab (sekiz haftada bir 150 mg, subkutan enjeksiyon);
- Etanercept (haftada iki kez 25 mg subkutan enjeksiyon) ;
- İnfliximab (0,2 ve 6.haftada ve daha sonra her 8 haftada bir 4 mg/kg ila 5 mg/kg intravenöz infüzyon);
- Talidomid (günde 100 mg, ağızdan);
- interferon-alfa (IFNα) (her atakta 3 IU subkutan enjeksiyon)dır (35).

IL-1 inhibitörlerinin FMF'de amiloidoz gelişimini önlemeye yardımcı olup olmadığı tam olarak kanıtlanmamıştır (46). Kolşisin amiloidozise karşı kanıtlanmış tek tedavi olduğu için diğer tedavilerin yanında düşük doz da olsa devam edilmelidir (45,47).



Şekil 2.6. Ailevi Akdeniz ateşinde terapötik ajanların hedefleri ve etkisi (38)

FMF'de etkinlik gösteren terapötik ajanlara göre NALP3 inflamatuar oluşumu.

a) FMF'deki pyrin genetik olarak mutasyona uğramıştır ve aktive kaspaz-1 tarafından uyarılan C5a aktivasyonunu inhibe edemez. Sonuç, bir inflamasyonun başlangıcıdır. Hücre nükleusundaki DNA'dan başlayan IL-1'in biyolojisi gösterilmiştir. İntracellüler pro-IL-1β'nin aktif IL-1β'ye dönüşünü içeren adımları içerir. Bu adımlar, inflamazom tarafından tetiklenir.
b) IL-1β, ligand bağlama zinciri IL-1RI'ye bağlanır ve bu adımı bir koreseptör zincir aksesuar proteini IL1RAcP'nin alınması izler. Bu aşamada, iki anti-IL-1β ajanı rilonacept ve kanakinumab etkilidir. Her ikisi de IL-1β'yi bağlar ve reseptörlere bağlanmasını bloke eder.
c) Anakinra, insan IL-1 reseptör antagonistinin (rhIL-1Ra) homologudur ve IL-1 aktivasyonunun kompetetif inhibitörü olarak görev yapar. Rilonacept, kanakinumab ve anakinra, IL-1β'ye bağlı inflamasyonu azaltır veya bloke eder.
d) Etanercept, TNF-α 'yı bağlayarak anti-TNF-α ajanı olarak hareket eder. TNF reseptörü (TNFR), inflamazomu indükleyemez.
e) Kolşisin Tubulin-α ve –β üzerinde etki eder ve geri dönüşümsüz olarak tubulin'i bağlar. Bu adım, tübülinin mikrotübüllerin (+) uçlarına yerleşmesini önler. Hücre yapısının korunmasında, mitotik iğlerin oluşumu dahil hücre bölünmesinde (mitoz ve mayoz bölünme) ve harekette mikrotübüllerin yapısal dengesizliği veya kararsızlığı vardır. Kolşisin, akut faz reaktanlarını ve NALP3'ü inhibe eder ve inflamazom indüksiyonunu bloke eder (38).

2.4.5.1. Kolşisin

Kolşisin 1972'den beri FMF'in ana tedavi ilacıdır. Zambak ailesinin Colchicum Autumnale ve Gloriosa süperba adlı iki bitkisinden elde edilebilen bir alkaloiddir (35). Çocuklar ve yetişkinler için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Çoklu gözlemsel çalışmalarda ve randomize kontrollü çalışmalarda, günlük kolşisin kullanımı, hastaların %85-90'ında FMF ataklarının sıklığı ve

şiddetinde önemli bir iyileşme sağlayıp tam hastalık remisyonu yaptığı gösterilmiştir (48).

FMF'de kolşisin başlangıç dozu önerisi <5 yaş çocuklar için ≤0.5 mg/gün'dür; 5-10 yaş arası çocuklar için 0,5-1 mg/gün; ve >10 yaş çocuklarda ve yetişkinlerde 1–1,5 mg/gün (Tabletin 0,6 mg içermesi durumunda sırayla ; ≤0,6 mg/gün; 1,2 mg/gün ve 1,8 mg/gün) dür. Yüksek hastalık aktivitesi veya amiloidoz gibi hastalık komplikasyonları olan hastalarda daha yüksek başlangıç dozları kullanılabilir (45). Ancak çoğu hastada 0,5 mg/gün subterapötik dozda başlanır ve takipte hastalık aktivitesi ve toleransına göre ayarlanır. Aktif hastalığı olan hastalarda kolşisin dozu artırılırken en az 3 ayda bir CRP ve SAA veya her ikisinin izlenmesi gerekir. Hem atak sıklığındaki artış hem de subklinik inflamasyon varlığı kolşisin dozunu arttırmanın endikasyonlarıdır. Maksimum doz çocuklarda 2 mg/gün, yetişkinlerde ise 3 mg/gündür. Dozlama, tek veya bölünmüş dozlarda olabilir. Yan etkileri azaltmak için doz bölünebilir; ancak günlük tek doz uyumu artırabilir (45).

Günde 2 mg kolşisin kullanımı, FMF hastaları arasında amiloidozun önlenmesi ve böbrek yetmezliğine ilerlemenin yanı sıra böbrek nakli sonrası hastalarda tekrarlayan amiloidozun önlenmesi ile ilişkilidir. Şiddetli hepatik veya renal yetmezlik varlığında dozun düşürülmesi gerekir (38). Genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Hamilelik sırasında, semptomatik remisyonda olan hastalarda bile kolşisine devam edilmelidir. Kolşisin kullanımı ile FMF hastalarında düşük, ölü doğum veya teratojenik etkilerde artış gösterilmemiştir (38).

Kolşisinin FMF'deki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Etki mekanizmalarına bakıldığında;

- Tubulin monomeri olan β-tubulin'i bağlayarak polimer oluşumunu inhibe eder. Mikrotübül ve mitotik iğ oluşumunu engeller. Bu şekilde nötrofillerin aktivasyonunu önler.
- PMNL'lerden IL-1β salımını inhibe eder (45).
- RhoA aktivasyonu yoluyla pyrin inflamazomunu inhibe eder (35,45).
- TNF-α sentezini inhibe eder.
- Lökotrien B4 sentezinin inhibe eder.
- Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesini bloke eder.
- Tirozin fosforilasyonunu ve süperoksit anyon üretimini inhibe eder.

- Araşidonat salınımının ve 5-lipoksijenazın inhibe eder.
- Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, histamin, insülin ve parathormon salınımını baskılar (35).

Kolşisin jejunum ve ileumda emilir. Biyoyararlanımı %50 civarındadır. Karaciğerdeki sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir ve ağırlıklı olarak enterohepatik dolaşım ile biliyer atılımla elimine edilir (38).

Kolşisinin potansiyel yan etkileri; karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, hematolojik toksisite (lökopeni, trombositopeni) ,nöromiyopati, döküntü, saç dökülmesi, karaciğer hasarı ve spermatik fonksiyonun bozulmasıdır (33). Bu hastalarda etkili kolşisin dozunu korumak için semptomatik tedavi (örn; ishal durumunda loperamid) veya kolşisin dozunun azaltılması düşünülmelidir. Kolşisinin intestinal mukozada intrinsik faktör reseptörlerini azaltarak B12 vitamini emilimini engeller; laktoz intoleransına neden olduğu da gösterilmiştir. Kolşisin kullanımı hamilelik ve emzirme döneminde de güvenlidir. Erkeklerin de gebelik öncesi kesmelerine gerek yoktur (45).

Bir çalışma, genellikle renal amiloidozun ilk belirtisi olan proteinürinin, uygun şekilde kolşisin kullanan 960 yetişkin hastanın %1.7'sinde 9-11 yıllık bir süre sonra geliştiğini, buna karşılık uyumlu olmayan 54 hastanın %49'unda geliştiğini göstermiştir. Bu nedenle kolşisine yanıt vermeyen hastalarda hekimin, uyumsuzluk olasılığını akılda tutması gereklidir (45).

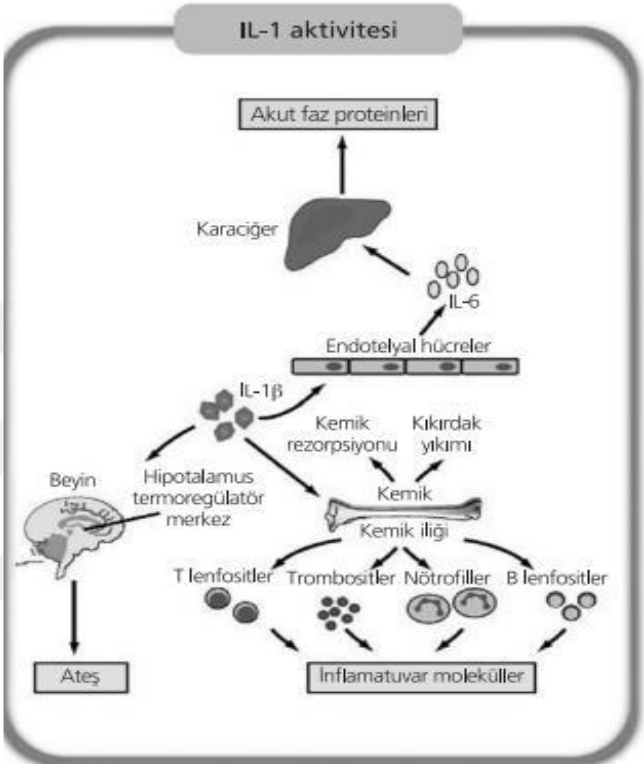
FMF hastalarında vakaların %5-10'u kolşisine dirençlidir ve %5-10'u da özellikle gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kolşisine karşı toleranssızdır (38).

2.4.5.2. IL-1 İnhibitörleri

IL-1, doğal bağışıklık ve inflamasyonun merkezi bir mediatörüdür. IL-1 ailesi, agonist aktiviteye sahip 7 ligand (IL-1α ve β, IL-18, IL-33, IL-36α, β, y), üç reseptör antagonisti (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) ve bir anti-inflamatuar sitokin (IL-37) içerir. IL-1 Reseptör (IL-1R) ailesi 6 reseptör zinciri içerir. Bunlar 4 sinyal reseptör kompleksi, 2 tuzak reseptör (IL-1R2, IL-18BP) ve 2 negatif regülatör (TIR8 veya SIGIRR, IL-1RAcPb) içerir. Reseptör antagonistleri, tuzak reseptörleri ve sinyal inhibitörleri aracılığıyla, doğal bağışıklık ile kontrolsüz inflamasyon arasında bir

denge sağlanır. Doğal bağıkşıklığın tüm hücreleri IL-1 ailesi üyelerinden etkilenir (6).

IL-1, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri dahil hemen hemen tüm hücreleri ve organları etkiler (bkz Şekil 2.7.). Otoinflamatuar, otoimmün, bulaşıcı ve dejeneratif hastalıkların ana patojenik mediatörüdür (6).



Şekil 2.7. IL-1β'nın sistemik etkileri

IL-1'in patofizyolojik rolleri, inflamasyon, akut faz yanıtları, bakteriyel ve viral enfeksiyona karşı konak savunması, timosit olgunlaşması ve T helper 2 hücre proliferasyonu dahil olmak üzere immün sisteminin aktivasyonu, osteoklast aktivasyonu ve metalloproteazların salgılanması dahil kemik metabolizması, ateş gelişimi ve HPA ekseninin aktivasyonudur. Nöro-immüno-endokrin sistemdeki rolleri vücudun homeostazını sağlamada ve bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemi tarafından kontrolünde önemlidir (7).

IL-1'in merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri ateş ve HPA aksın aktivasyonudur. Yüksek sıcaklıkta lökosit göçü artar. HPA aksının aşağısındaki kortizol, doğal bağışıklık ve inflamasyon üzerinde düzenleyici bir işleve sahiptir (6).

İki çeşit IL-1 tanımlanmıştır: IL-1α ve IL-1β, farklı genler tarafından kodlanır, aynı reseptöre (IL-1R1) bağlanır ve benzer biyolojik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, bağışıklık, inflamasyon ve kanser üzerinde etkilerinde farklılıklar vardır. IL-1α öncüsü, tüm gastrointestinal sistemin epitel tabakalarında, akciğer, karaciğer, böbrek, endotel hücreleri ve astrositlerde yapısal olarak bulunur. Miyokard enfarktüsü, inme, akut böbrek yetmezliği ve tümör nekrozu gibi iskemik hastalıklarda olan nekrozla hücre ölümü üzerine IL-1α öncüsü salınır. IL-1β öncülünün aksine, IL-1α öncülü tamamen aktiftir ve steril enflamasyonu oluşturan enflamatuar sitokin ve kemokinlerden oluşan bir kaskadı hızla başlatarak bir alarm olarak işlev görür. Dolayısıyla, IL-1α steril enflamasyonun erken evrelerine aracılık eder. Nekrotik hücrelerden salınan IL-1α öncüsüne ek olarak, aktive edilmiş monositlerde de IL-1α'nın bir membran formu mevcuttur. Bununla birlikte, dolaşımdaki IL-1α, ciddi enfeksiyonları olan kişilerde bile nadiren tespit edilir. Ancak endotelyal hücrelerden salınan apoptotik cisimlerde bulunur (6).

IL-1β, kan monositleri, doku makrofajları, deri dendritik hücreleri ve beyin mikrogliaları gibi hematopoetik hücreler tarafından TLR(toll like receptör)'ye, aktive edilmiş kompleman bileşenlerine, diğer sitokinlere (TNF-α gibi) ve IL-1'in kendisine yanıt olarak üretilir. IL-1α prekürsörünün aksine, IL-1β prekürsörü aktif değildir. Kaspaz-1 tarafından parçalanarak aktif sitokini hücre dışı boşluğa bırakır. Kaspaz-1 hematopoetik hücrelerde bol miktarda bulunmasına rağmen, proenzim (prokaspaz-1) ilk olarak inflamazom tarafından parçalanmayı gerektirir. Bu makromoleküler kompleksin kilit bileşeni, kriyopirindir. Pyrindeki tek amino asit fonksiyon mutasyonları, yüksek miktarda aktif olarak salgılanan IL-1β ile sonuçlanır. IL-1β'nın yüksek miktarda salgılanması, otoinflamatuar hastalıklar olarak adlandırılan bu mutasyonlara sahip hastalarda inflamasyonla bağlantılıdır. Ancak, IL-1β aracılı inflamasyonun tamamı NLRP3 veya kaspaz-1 aktivitesine bağlı değildir. İnaktif IL-1β prekürsörünün proteinaz-3 ve elastaz gibi nötrofil enzimleri tarafından hücre dışı parçalanması aktif IL-1β üretir. Çünkü parçalanma bölgesi kaspaz-1'inkine yakındır (6).

MEFV geni tarafından kodlanan pyrinin önemli bir rolü IL-1β sekresyonunu düzenlenmesidir. FMF'nin enflamatuar semptomlarının IL-1β tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Pyrinin C-terminal B30.2 alanındaki mutasyonlar tarafından IL-1β

üretimi anormal şekilde indüklenir. IL-1 β 'nin blokajı, FMF için büyüleyici bir yardımcı tedavidir (36). Anakinra, rilonacept ve kanakinumab, IL-1 inhibitörleridir (35).

Anakinra (insan IL-1 reseptörünün rekombinant homoloğu), IL-1α ve IL-1β'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder (35). Escherichia coli'den rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Aminoasit yapısı, N'-terminalinde ek bir metionin kalıntısı dışında, doğal IL-1RA'nınkiyle aynıdır. Anakinra'nın yarı ömrü 4 ila 6 saat arasında değişmektedir, bu nedenle günlük olarak subkutan enjeksiyonla, çocuklarda önerilen 1-2 mg/kg ve yetişkinlerde 100 mg ile uygulanır. İlaç esas olarak böbrek tarafından elimine edildiğinden şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığında (kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında) verilen doz gün aşırı uygulanmalıdır (49).

Sekonder amiloidoz varlığında, son dönem böbrek amiloidozu nedeniyle böbrek nakli adaylarında, kolşisine yanıt vermeyen kişilerde ve kolşisine bağlı majör yan etki gelişen kişilerde anakinra tedavisi düşünülmelidir (31). Birkaç vaka raporunda, kolşisine dirençli FMF hastaları, anakinra ile tedavi edildiğinde semptomların hızlı ve sürekli bir şekilde çözüldüğü gösterilmiştir. Anakinra tedavisi ile ilgili bir sorun, subkutan enjeksiyonla günlük olarak uygulanması gerektiğidir (36).

Anakinra'nın en yaygın yan etkisi enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur. Özellikle üst solunum yollarında enfeksiyon oranlarında artış gözlenmiştir. Yan etki olarak interstisyel pnömoni, nötropeni, hipertansiyon, baş ağrısı, artralji ve gastrointestinal semptomlar da sayılır. Grup A Streptococcus ile yüksek oranda şiddetli ve invaziv nekrotizan fasiit, sepsis, doku apsesine giden enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu anakinra tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Anakinra plasentayı geçer ve anne sütüne geçer, ancak bu doğal olarak oluşan IL-1RA'da da fizyolojik olarak gözlenir (38,49). Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilaçların gebelikte kullanımı ile ilgili hazırlanan risk değerlendirme rehberinde B kategorisinde bir ilaç olarak değerlendirilmiştir. İlacın potansiyel faydası olası riskinden fazla ise gebelikte yakın takiple kullanılabilir. Emzirme döneminde anakinranın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kar zarar oranına göre değerlendirilmelidir (50).

Rilonacept (IL-1'i yakalayan bir dimerik Fc-füzyon proteini), IL-1α ve IL-1β'yi bağlayan tuzak reseptör füzyon proteinidir. Doğal reseptörünkinden 100 kat daha fazla afinite ile IL-1β'ye bağlanırken, daha düşük afinite ile IL-1α'ya bağlanır. Bunun sonucunda hücre yüzeyi reseptörlerinin IL-1 aktivasyonunu önler (38).

Rilonacept, yaklaşık 7 günlük terminal yarı ömrü nedeniyle haftalık olarak uygulanır. Erişkinlerde, başlangıç subkutan yükleme dozu 320 mg'dır, ardından haftalık 160 mg'lık enjeksiyonlar yapılır. 17 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda, yükleme dozu 4.4 mg/kg'dır (enjeksiyon başına maksimum 320 mg'a kadar), idame dozu 2.2 mg/kg'dır (haftada maksimum 160 mg'a kadar). Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak kontrollü bir çalışma yapılmamıştır (49).

Rilonaceptin en yaygın yan etkileri, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonlarından oluşur. Kilo alımı, baş ağrısı , bulantı ve hipertansiyon da yapabilir. Potansiyel ciddi yan etkiler arasında yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yer alır. Hamileliğine ilişkin kontrollü veri bulunmadığından, rilonacept sadece hamilelik sırasında yararları risklerden daha ağır bastığında verilmelidir (49).

Kanakinumab (insan immünoglobulin G1 monoklonal antikoru), yüksek seçiciliğe sahip IL-1β'ye bağlanan anti IL-1β monoklonal antikorudur. IL-1β 'nin reseptörleri ile etkileşimini bloke eder ve aşağı yöndeki sinyallerini inhibe eder. IL-1β için yüksek özgüllüğü nedeniyle anakinra ve rilonacept ile farklılık gösterir. 26 günlük yarı ömre sahiptir ve iki ayda bir uygulanır. IL-1β etkisini daha uzun süre inhibe eder (35,38). Önerilen doz 40 kg'ın üzerindeki hastalarda 150 mg, vücut ağırlığı 15 kg ile 40 kg arasında olan hastalarda 2 mg/kg, 15 kg'ın altında ve 7.5 kg'ın üzerinde olan hastalarda 4 mg/kg'dır. 2-4 yaş arasındaki bebeklerde önerilen doz 4 mg/kg'dır. Böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur, ancak bu konudaki deneyim sınırlıdır.

Kanakinumab'ın en yaygın yan etkisi enfeksiyonlardır. Özellikle üst solunum yollarında görülür ancak gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonları da kaydedilmiştir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı, vertigo, hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir. Monoklonal antikorlar plasenta yoluyla lineer bir şekilde transfer edilir ve bu nedenle 2. ve 3. trimesterde fetal maruziyet olasıdır. Hayvan

modellerinde fetal kemikleşmede bir gecikme gözlenmiştir. Gebelikte sınırlı veri mevcuttur, anormallikler bildirilmemiştir. Üreme çağındaki kadınlara son kanakinumab enjeksiyonundan sonra 3 aya kadar kontraseptif kullanmaları tavsiye edilir. IgG'nin anne sütünde fizyolojik olarak ortaya çıktığı bilinmesine rağmen, anne sütünde kanakinumabın bulunup bulunmadığı belirlenmemiştir. Gebelikte ve emzirmede kullanımı kar zarar oranına göre değerlendirilmelidir. Gerekli olmadıkça gebelikte ve emzirmede kullanılmamalıdır (49).

2.4.5.3. TNF Antagonistleri

Etanercept, infliksimab TNF antagonistleridir. TNF antagonistlerinin FMF'deki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak serum TNF-α düzeyi FMF atakları sırasında yükselir ve düzenli kolşisin tedavisi ile azalır (35). Atipik semptomları olan FMF hastalarında, anti-TNF-α ajanları başlangıçta kısmi yararlarla kullanılmıştır. Ayrıca, FMF ile birlikte kronik artrit veya sakroileiti olan 10 hastada TNF inhibitörlerinin yararlı etkileri bildirilmiştir (51). Ancak bununla ilgili daha ileri çalışmalar gereklidir (38).

2.4.5.4. İnterferon –Alfa

IFNα, T ve B lenfositleri tarafından üretilen bir immünomodülatör glikoproteindir. Lenfosit spesifik sitotoksisiteyi artırmanın yanı sıra makrofaj ve natural killer hücre fagositik aktivitesini artırır (38). Atak başlangıcında IFNα enjeksiyonlarının uygulanması, bazı FMF vakalarında atak uzunluğunda ve/veya şiddetinde azalma gösterdiğinden, IFNα, FMF için başka bir yardımcı tedavi olabilir (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel etik kurul başkanlığından 16.02.2021 tarih ve 2021-02/05 kararı ile izin alınarak yapılmıştır. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi 'ne uyularak gerçekleştirilmiştir. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-2021-930 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamıza, en az 6 aydır IL-1 antagonisti kullanan ve çalışmamızda gönüllü olarak yer almayı kabul eden bunu imzalı onam ile belirten 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. IL-1 antagonisti kullanan ve kullanmayan her iki grup hasta da kolşisin tedavisi almaktadır. Çalışmamıza Sivas ilinde bulunan hastalardan gönüllü olup çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır.

3.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Yaşı 18 'den küçük olan hastalar, 6 aydan kısa süreli IL-1 antagonisti kullanan hastalar, herhangi bir kortikosteroid ve türevi ilaç kullanımı olan, kanser hastaları, ileri derece kaşektik hastalar ve hemodiyaliz hastaları çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.3. Değerlendirmeye Alınan Değişkenler

Çalışmamızda tüm hastalarımızdan ACTH, bazal kortizol, TSH, serbest T4, serbest T3, antitiroglobulin antikor, antimikrozomal antikor, FSH, LH, PRL, GH, IGF-1 çalışılmıştır. Kadın hastalardan ayrıca estradiol, erkek hastalardan ise total testosteron çalışılmıştır. Yaş, cinsiyet, IL-1 antagonisti kullanan ve kullanmayan hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

3.4. Verilerin Toplanması

Her hastamızdan bir EDTA'lı hemogram tüpüne, 3 tane jelli tüpe toplam 10 ml olacak şekilde sabah kan örneği alınmıştır. Kan örneği toplama işlemi 26.08.2021-03.12.2022 tarihlerinde yapılmıştır. Toplanan kan örneklerinden çalışılacak parametreler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında Roche cobas 23 e801 cihazında çalışıldı. 4000 rpm'de 10 dk soğutmalı santrifüjde santrifüj edildi. Yöntem olarak ECLİA yöntemi kullanılmıştır. Biyokimya sonuçlarına hastane otomasyon sistemi ile SİSOFT programı aracılığı ile ulaşılmıştır. Çalışılan ACTH, bazal kortizol, TSH, serbest T4, serbest T3, antitiroglobulin antikor, antimikrozomal antikor, FSH, LH, PRL, GH, IGF-1, E2, Total testosteron Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmış olup referans aralığı olarak da Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarı test rehberi kullanılmıştır. IGF-1 ve GH referans aralığı yaş ve cinsiyete göre ayrı olarak düzenlenmiştir.

3.5. İstatistik

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin değerlendirmesinde 2x2 çapraz grup (Crosstabs) ve bağımsız gruplar t testi analizlerinden faydalanılmıştır. Ayrıca istatistiki analizlerde verilerin ortalamalarına, standart sapmalarına ve frekans sonuçlarına yer verilmiştir. Bulguların ilk bölümlerinde deney ve kontrol grubunun Crosstabs çıktıları ikinci bölümünde ise Kolsisin ile Anakinra ve Kolsisin ile Kanakinumab kullanan hastaların hipofiz hormonlarının ikili karşılaştırmalarının t testi analiz sonuçları sunulmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran FMF tanılı 90 hasta alınmıştır. Bu hastaların 45 tanesi (24 kadın, 21 erkek) en az 6 ay boyunca IL-1 antagonisti tedavisi kullanmıştır. Kontrol grubu olarak da FMF tanılı ama IL-1 antagonisti kullanmayan 45 (31 kadın, 14 erkek) hasta alınmıştır.

Hastalarımızın çalışılan bazal hormon değerleri sonucu Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarındaki referans aralıklarına göre değerlendirilmiştir. IGF-1 ve GH sonuçları yaş aralıklarına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Tiroid fonksiyon testleri						
Değer aralığı			**Düşük < 0,27**	**Orta=0,27-4,2**	**Yüksek > 4,2**	**Toplam**
TSH	**Çalışma grubu**	Anakinra	0 (0,0%)	13 (15,5%)	2 (40,0%)	15 (16,7%)
		Kanakinumab	0 (0,0%)	28 (33,3)	2 (40,0%)	30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	1 (100,0%)	43 (51,2%)	1 (20,0%)	45 (50,0%)
Toplam			1 (100,0%)	84 (100%)	5 (100%)	90 (100,0%)
Değer aralığı			**Düşük < 0,93**	**Orta= 0,93- 1,7**	**Toplam**	
ST4	**Çalışma grubu**	Anakinra	1 (20,0%)	14 (16,5%)	15 (16,7%)	
		Kanakinumab	0 (0,0%)	30 (35,3%)	30 (33,3%)	
	Kontrol grubu	Kolsisin	4 (80,0%)	41 (48,2%)	45 (50,0%)	
Toplam			5 (100%)	85 (100%)	90 (100,0%)	
Değer aralığı			**Orta= 0,93- 1,7**	**Toplam**		
ST3	**Çalışma grubu**	Anakinra	15 (16,7%)	15 (16,7%)		
		Kanakinumab	30 (33,3%)	30 (33,3%)		
	Kontrol grubu	Kolsisin	45 (50,0%)	45 (100,0%)		
Toplam			90 (100,0%)	90 (100,0%)		

Tablo 4.1'in çalışma grubuna göre, TSH düzeyinin Anakinra kullanan (n=13) ve Kanakinumab kullanan (n=28) hastada normal aralıkta olduğu yine TSH düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=43) hastada normal aralıkta olduğu görülmektedir.

ST4 düzeyinin çalışma grubunda Anakinra kullanan (n=14) ve Kanakinumab kullanan (n=30) hastada normal aralıkta olduğu yine ST4 düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=41) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

ST3 düzeyinin çalışma gurubunda Anakinra kullanan (n=15) ve Kanakinumab kullanan (n=30) hastada normal aralıkta olduğu yine ST3 düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=45) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması

Gonadotropinler, Estradiol ve Total testosteron						
Değer aralığı			**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**
FSH	**Çalışma grubu**	Anakinra	1 (33,3%)	14 (17,5%)	0 (0,0%)	15 (16,7%)
		Kanakinumab	0 (0,0%)	29 (36,3,3)	1 (14,3)	30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	2 (66,7%)	37 (46,3%)	6 (13,6%)	45 (50,0%)
Toplam			3 (100,0%)	80 (100,0%)	7 (100,0%)	90 (100,0%)
Değer aralığı			**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**	
LH	**Çalışma grubu**	Anakinra	14 (16,1%)	1 (33,3%)	15 (16,7%)	
		Kanakinumab	28 (32,2%)	2 (66,7)	30 (33,3)	
	Kontrol grubu	Kolsisin	45 (51,7%)	0 (0,0%)	45 (100,0%)	
Toplam			87 (100,0%)	3 (100,0%)	90 (100,0%)	
Değer aralığı			**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**
ESTRADİOL	**Çalışma grubu**	Anakinra	0 (0,0%)	5 (11,4%)	3 (42,9%)	8 (14,5%)
		Kanakinumab	1 (25,0)	15 (34,1)	0 (0,0)	16 (29,1)
	Kontrol grubu	Kolsisin	3 (75,0%)	24 (54,5%)	4 (57,1%)	31 (56,4%)
Toplam			4 (100,0%)	44 (100,0%)	7 (100,0%)	55 (100,0%)
Değer aralığı			**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**
T TESTEST	**Çalışma grubu**	Anakinra	0 (0,0%)	7 (21,9%)	0 (0,0%)	7 (20,0%%)
		Kanakinumab	1 (50,0)	12 (37,5)	1 (100,0%)	14 (40,0)
	Kontrol grubu	Kolsisin	1 (50,0%)	13 (40,6%)	0 (0,0%)	14 (40,0%)
Toplam			2 (100,0%)	32 (100,0%)	1 (100,0%)	35 (100,0%)

Tablo 4.2'in çalışma grubuna göre, FSH düzeyinin Anakinra kullanan (n=14) ve Kanakinumab kullanan (n=29) hastada normal aralıkta olduğu yine FSH düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=37) hastada normal aralıkta olduğu görülmektedir.

LH düzeyinin çalışma grubunda Anakinra kullanan (n=14) ve Kanakinumab kullanan (n=30) hastada normal aralıkta olduğu yine LH düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=45) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

ESTRADİOL düzeyinin çalışma grubunda Anakinra kullanan (n=5) ve Kanakinumab kullanan (n=15) hastada normal aralıkta olduğu yine ESTRADİOL düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=24) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

T TESTEST düzeyinin çalışma grubunda Anakinra kullanan (n=7) ve Kanakinumab kullanan (n=12) hastada normal aralıkta olduğu yine T TESTEST düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=13) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması

Adrenokortikotropik hormon ve Kortizol						
Değer aralığı			**Düşük < 7,2**	**Orta= 7,2- 63,3**		**Toplam**
ACTH	**Çalışma grubu**	Anakinra	0 (0,0%)	15 (17,4%)		15 (16,7%)
		Kanakinumab	0 (0,0%)	30 (34,9%)		30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	4 (100,0%)	41 (47,7%)		45 (50,0%)
Toplam			4 (100,0%)	86 (100,0%)		90 (100,0%)
Değer aralığı			**Düşük <7**	**Orta= 7- 20**	**Yüksek> 20**	**Toplam**
KORTİZOL	**Çalışma grubu**	Anakinra	4 (28,6%)	11 (15,1%)	0 (0,0%)	15 (16,7%)
		Kanakinumab	4 (28,6%)	25 (34,2%)	1 (33,3%)	30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	6 (48,9%)	37 (50,7%)	2 (67,7%)	45 (50,0%)
Toplam			14 (100,0%)	73 (100,0%)	3 (100,0%)	90 (100,0%)

Tablo 4.3'in çalışma grubuna göre, ACTH düzeyinin Anakinra kullanan (n=15) ve Kanakinumab kullanan (n=30) hastada normal aralıkta olduğu yine ACTH düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=41) hastada normal aralıkta olduğu görülmektedir.

KORTİZOL düzeyinin çalışma grubunda Anakinra kullanan (n=11) ve Kanakinumab kullanan (n=25) hastada normal aralıkta olduğu yine KORTİZOL düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=37) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

Hastaların kortizol sonuçlarında; 7-20 µg/dl arasındaki değerler normal kabul edilmiştir. 7 µg/dl altında bulunan değerler etkilenmiş; adrenal ve hipofizer yetmezlik açısından ileri teste ihtiyaç duyuluyor şeklinde değerlendirilmiştir. Kortizol değeri 7 µg/dl'den düşük sonuçlanan 14 adet hastaya synacten testi yapılmıştır. Synacten testi yapılan hastalarımızda pik kortizol değerlerine (18 µg/dl) ulaşılmıştır ve adrenal yetmezlik dışlanmıştır.

Tablo 4.4. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Büyüme Hormonu ve IGF-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Büyüme hormonu ve IGF-1						
Değer aralığı			**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**
GH	**Çalışma grubu**	Anakinra	0 (0,0%)	15 (21,4%)	0 (0,0%)	15 (16,7%)
		Kanakinumab	8 (47,1%)	22 (31,4%)	0 (0,0%)	30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	9 (52,9%)	33 (47,1%)	3 (100,0%)	45 (50,0%)
Toplam			17 (100,0%)	70 (100,0%)	3 (100,0%)	90 (100,0%)
Değer aralığı			**Düşük**	**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**
IGF 1	**Çalışma grubu**	Anakinra	0 (0,0%)	15 (17,4%)	0 (0,0%)	15 (16,7%)
		Kanakinumab	1 (33,3%)	29 (33,7%)	0 (0,0%)	30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	3 (66,7%)	42 (48,8%)	1 (100,0%)	45 (50,0%)
Toplam			4 (100,0%)	86 (100,0%)	1 (100,0%)	90 (100,0%)

Tablo 4.4'in çalışma grubuna göre, GH düzeyinin Anakinra kullanan (n=15) ve Kanakinumab kullanan (n=22) hastada normal aralıkta olduğu yine GH düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=33) hastada normal aralıkta olduğu görülmektedir.

IGF 1 düzeyinin çalışma grubunda Anakinra kullanan (n=15) ve Kanakinumab kullanan (n=29) hastada normal aralıkta olduğu yine IGF 1 düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=42) hastada normal aralıkta olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.5. Ölçümlerin Referans Aralığına Göre Prolaktin Düzeylerinin Karşılaştırılması

			Prolaktin		
Değer aralığı			**Orta**	**Yüksek**	**Toplam**
PRL	**Çalışma grubu**	Anakinra	11 (14,9%)	4 (25,0%)	15 (16,7%)
		Kanakinumab	24 (32,4%)	6 (37,5%)	30 (33,3%)
	Kontrol grubu	Kolsisin	39 (52,7%)	6 (37,5%)	45 (50,0%)
Toplam			74 (100,0%)	16 (100,0%)	90 (100,0%)

Tablo 4.5'in çalışma grubuna göre, PRL düzeyinin Anakinra kullanan (n=11) ve Kanakinumab kullanan (n=24) hastada normal aralıkta olduğu yine PRL düzeyinin kontrol grubunda Kolsisin kullanan (n=39) hastada normal aralıkta olduğu görülmektedir.

Tablo 4.6. Tiroid Fonksiyon Testleri Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
TSH	Anakinra-Kanakinumab	45	2,48	1,55	1,531	0,129
	Kolsisin	45	2,03	1,22		
ST4	Anakinra-Kanakinumab	45	1,21	0,18	1,566	0,121
	Kolsisin	45	1,14	0,23		
ST3	Anakinra-Kanakinumab	45	3,11	0,50	-0,038	0,970
	Kolsisin	45	3,11	0,43		

p>0,050

Tablo 4.6 incelendiğinde, Tiroid Fonksiyonları yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (TSH=p>0,050; ST4=p>0,050; ST3=p>0,050).

Tablo 4.7. Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
FSH	**Anakinra-Kanakinumab**	**45**	**6,40**	**7,75**	**-2,203**	**0,032***
	Kolsisin	**45**	**15,38**	**26,23**		
LH	Anakinra-Kanakinumab	45	9,27	6,13	-1,271	0,209
	Kolsisin	45	12,45	15,57		
T TESTEST	**Anakinra-Kanakinumab**	**21**	**4,99**	**1,49**	**2,195**	**0,035***
	Kolsisin	**14**	**3,86**	**1,48**		
ESTRADİOL	Anakinra-Kanakinumab	24	164,31	191,82	1,695	0,101
	Kolsisin	32	94,07	76,82		

*=p<0,050

Tablo 4.7 incelendiğinde, LH ve ESTRADİOL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (LH=p>0,050; ESTRADİOL=p>0,050). Ancak FSH ve T TESTEST yönünden ise anlamlı farklılıkların olduğu görülmüştür. FSH'ta kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken T TESTEST'te ise deney grubunun ortalamalısının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
ACTH	Anakinra-Kanakinumab	45	23,78	12,18	1,741	0,085
	Kolsisin	45	18,84	14,64		
KORTİZOL	Anakinra-Kanakinumab	45	11,29	4,01	0,510	0,611
	Kolsisin	45	10,80	4,97		

p>0,050

Tablo 4.8 incelendiğinde, ACTH ve KORTİZOL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (ACTH=p>0,050; Kortizol=p>0,050).

Tablo 4.9. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s	t	p
GH	**Anakinra-Kanakinumab**	**45**	**0,59**	**1,37**	**-2,239**	**0,028***
	Kolsisin	**45**	**1,84**	**3,48**		
IGF 1	Anakinra-Kanakinumab	45	144,87	47,79	1,322	0,190
	Kolsisin	45	130,85	52,66		

*=p<0,050

Tablo 4.9 incelendiğinde, IGF 1 yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (IGF 1=p>0,050). Ancak GH yönünden anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Buradan ise Kontrol grubunun ortalamasının yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.10. Prolaktin Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
PRL	Anakinra-Kanakinumab	45	15,51	10,41	0,476	0,635
	Kolsisin	45	14,50	9,59		

p>0,050

Tablo 4.9 incelendiğinde, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (PRL =p>0,050).

KOLSİSİN VE ANAKİNRA İKİ KARŞILAŞTIRMA

Tablo 4.11. Tiroid Fonksiyon Testleri Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
TSH	Kolsisin	45	2,03	1,22	-1,112	0,271
	Anakinra	15	2,49	1,82		
ST4	Kolsisin	45	1,14	0,23	-0,291	0,772
	Anakinra	15	1,16	0,19		
ST3	Kolsisin	45	3,11	0,43	0,173	0,863
	Anakinra	15	3,09	0,49		

p>0,050

Tablo 4.11 incelendiğinde, Tiroid Fonksiyonları yönünden Kolsisin ve Anakinra arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (TSH=p>0,050; ST4=p>0,050; ST3=p>0,050).

Tablo 4.12. Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
FSH	**Kolsisin**	**45**	**15,38**	**26,23**	**2,791**	**0,008***
	Anakinra	**15**	**4,40**	**1,61**		
LH	Kolsisin	45	12,45	15,57	0,751	0,456
	Anakinra	15	9,28	8,22		
T TESTEST	Kolsisin	14	3,86	1,48	-1,511	0,147
	Anakinra	7	4,87	1,32		
ESTRADİOL	Kolsisin	32	94,07	76,82	-2,212	0,061
	Anakinra	8	298,50	258,51		

*=p<0,050

Tablo 4.12 incelendiğinde, LH, T TESTEST ile ESTRADİOL ölçümleri yönünden Kolsisin ve Anakinra arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (LH=p>0,050; T TESTEST=p>0,050; ESTRADİOL=p>0,050). Ancak FSH'da anlamlı farklılığın olduğu görülmüştür. Buradan ise Kolsisin'in ortalamasının Anakinra'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.13. Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
ACTH	Kolsisin	45	18,84	14,64	-1,787	0,079
	Anakinra	15	26,56	14,03		
KORTİZOL	Kolsisin	45	10,80	4,97	-0,546	0,587
	Anakinra	15	11,60	4,59		

p>0,050

Tablo 4.13 incelendiğinde, ACTH ve KORTİZOL ölçümleri yönünden Kolsisin ve Anakinra arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (ACTH=p>0,050; Kortizol=p>0,050).

Tablo 4.14. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s	t	p
GH	**Kolsisin**	**45**	**1,84**	**3,48**	**2,982**	**0,005***
	Anakinra	**15**	**0,27**	**0,31**		
IGF 1	Kolsisin	45	130,85	52,66	0,576	0,568
	Anakinra	15	124,86	26,46		

*=p<0,050

Tablo 4.14 incelendiğinde, IGF 1 ölçümü yönünden Kolsisin ve Anakinra arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (IGF 1=p>0,050). Ancak GH'da anlamlı farklılığın olduğu görülmüştür. Buradan ise Kolsisin'in ortalamasının Anakinra'dan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.15. Prolaktin Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
PRL	Kolsisin	45	14,50	9,59	0,033	0,974
	Anakinra	15	14,42	6,98		

p>0,050

Tablo 4.15 incelendiğinde, PRL ölçümü yönünden Kolsisin ve Anakinra arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (PRL=p>0,050).

KOLSİSİN VE KANAKİNUMAB İKİ KARŞILAŞTIRMA

Tablo 4.16. Tiroid Fonksiyon Testleri Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
TSH	Kolsisin	45	2,03	1,22	-1,444	0,153
	Kanakinumab	30	2,48	1,43		
ST4	Kolsisin	45	1,14	0,23	-1,877	0,064
	Kanakinumab	30	1,23	0,17		
ST3	Kolsisin	45	3,11	0,43	-0,053	0,985
	Kanakinumab	30	3,12	0,52		

p>0,050

Tablo 4.16 incelendiğinde, Tiroid Fonksiyonları yönünden Kolsisin ve Kanakinumab arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (TSH=p>0,050; ST4=p>0,050; ST3=p>0,050).

Tablo 4.17. Gonadotropin, Estradiol ve Total Testosteron Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
FSH	Kolsisin	45	15,38	26,23	1,872	0,066
	Kanakinumab	30	7,40	9,31		
LH	Kolsisin	45	12,45	15,57	1,274	0,208
	Kanakinumab	30	9,27	4,94		
T TESTEST	Kolsisin	14	3,86	1,48	-2,031	0,053
	Kanakinumab	14	5,05	1,61		
ESTRADİOL	Kolsisin	32	94,07	76,82	-0,119	0,906
	Kanakinumab	16	97,22	104,06		

p>0,050

Tablo 4.17 incelendiğinde, FSH, LH, T TESTEST ve ESTRADİOL ölçümleri yönünden Kolsisin ve Kanakinumab arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (FSH=p>0,050; LH=p>0,050; T TESTEST=p>0,050; ESTRADİOL=p>0,050).

Tablo 4.18. Adrenokortikotropik Hormon ve Kortizol Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	P
ACTH	Kolsisin	45	18,84	14,64	-1,129	0,263
	Kanakinumab	30	22,39	11,13		
KORTİZOL	Kolsisin	45	10,80	4,97	-0,310	0,758
	Kanakinumab	30	11,14	3,76		

p>0,050

Tablo 4.18 incelendiğinde, ACTH ve Kortizol ölçümleri yönünden Kolsisin ve Kanakinumab arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (ACTH=p>0,050; Kortizol=p>0,050).

Tablo 4.19. Büyüme Hormonu ve IGF-1 Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s	t	p
GH	Kolsisin	45	1,84	3,48	1,816	0,074
	Kanakinumab	30	0,75	1,65		
IGF 1	Kolsisin	45	130,85	52,66	1,929	0,058
	Kanakinumab	30	154,88	53,07		

p>0,050

Tablo 4.19 incelendiğinde, GH ve IGF 1 ölçümleri yönünden Kolsisin ve Kanakinumab arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (GH=p>0,050; IGF 1=p>0,050).

Tablo 4.20. Prolaktin Ölçümlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Grup	n	Ort	s.s.	t	p
PRL	Kolsisin	45	14,50	9,59	-0,624	0,535
	Kanakinumab	30	16,05	11,83		

p>0,050

Tablo 4.20 incelendiğinde, PRL ölçümü yönünden Kolsisin ve Kanakinumab arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (PRL=p>0,050).

5. TARTIŞMA

Hipofiz bezi sfenoid kemik sella turcica içinde yer alır. ~600 mg ağırlığındadır (10). Ön (adenohipofiz) ve arka (nörohipofiz) loblara ayrılır. Bu loblar arasında ara lob denen küçük bir bölge bulunur (1). Ön hipofizden; ACTH, PRL, GH, TSH, FSH VE LH salgılanır. Bu hormonların salınımı, hipotalamustan gelen inhibitör veya stimülatör uyarıların kontrolü altındadır. Ön hipofizden gelen hormonlar spesifik hedef dokuları etkiler ve biyolojik bir yanıt oluşturur. Hedef dokularda spesifik hormon reseptörleri mevcuttur (12).

Arka hipofizden; ADH ve oksitosin salınır. Ön hipofizden farklı olarak, arka hipofiz hipotalamohipofizyal yol ile doğrudan hipotalamusa bağlanır. Hormonlar, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunan magnoselüler nöronlar tarafından prohormon olarak sentezlenir. Bu nöronların aksonları boyunca nörofizin proteinleri ile arka hipofize taşınır. Arka hipofizden salınan bu hormonlar spesifik hedef dokuları etkiler ve biyolojik bir yanıt oluşturur (1).

Hipofiz yetmezliği, hipofiz bezi tarafından üretilen hormonlardan bir veya daha fazlasının eksikliği olarak tanımlanır (3). Regal ve diğerleri tarafından yürütülen Kuzeybatı İspanya'da bir çalışmada hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olduğu ve vakaların yaklaşık yarısında çoklu hormon eksikliği rapor edilmiştir (21). Konjenital kusurlara ya da edinsel nedenlere bağlı gelişebilir. Hipofiz adenom cerrahisini de içeren travmatik nedenler hipofiz yetmezliğinin sık nedenlerinden biridir. Bunun dışında hipofiz adenomları, perihipofiz tümörler, sheehan sendromu, hipofiz apopleksi, anevrizmalar, infeksiyon ve inflamatuvar durumlar, çeşitli ilaçlar ve daha bir çok durum hipofiz yetmezliğine neden olabilir (5)

İmmün sistem ve nöroendokrin sistem arasındaki iletişim çift yönlüdür. Bu çift yönlü iletişimde sitokinler olarak bilinen immün düzenleyiciler çok önemli bir rol oynar. (52). IL-1, doğal bağışıklık ve inflamasyonun merkezi bir mediatörüdür. Makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri dahil hemen hemen tüm hücreleri ve organları etkiler. Otoinflamatuar, otoimmün, bulaşıcı ve dejeneratif hastalıkların ana patojenik mediatörüdür (6).

IL-1'in patofizyolojik rolleri, inflamasyon, akut faz yanıtları, bakteriyel ve viral enfeksiyona karşı konak savunması, timosit olgunlaşması ve T helper 2 hücre proliferasyonu dahil olmak üzere immün sistemin aktivasyonu, osteoklast aktivasyonu ve metalloproteazların salgılanması dahil kemik metabolizması, ateş gelişimi ve HPA ekseninin aktivasyonudur. Nöro-immüno-endokrin sistemdeki rolleri vücudun homeostazını sağlamada ve bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemi tarafından kontrolünde önemlidir (7).

Moutschen M. ve arkadaşlarının yaptığı FMF hastalarında IL-1 antagonisti tedavisinin etkinliğini değerlendiren bir sistematik bir literatür derlemesinde; 64 hastayı içeren anakinranın etkisini bildiren 22 yayın, 40 hastayı içeren kanakinumab tedavisini bildiren 8 çalışmayı incelenmişlerdir. İlaç güvenliği açısından bakıldığında anakinra'nın kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler beş hastada rapor edilmiştir. Bu enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olan dört hastayı ve muhtemelen anakinra kullanımına bağlı interstisyel pnömoni geliştiren bir hastayı içermektedir. Kanakinumab veya rilonacept'in kesilmesini gerektirecek herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Dikkate değer bir şekilde, bildirilen herhangi bir nötropeni vakası veya tedavinin kesilmesini gerektiren ciddi enfeksiyon vakası olmamıştır (53).

Ahmet Gül ve arkadaşlarının kolşisine dirençli FMF hastalarında kanakinumab etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaya 9 hasta alınmışlardır. Çalışmaya alınan 4 hastada baş ağrısı, 2 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 hastada lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu gözlenmiştir (54).

Brik Riva ve arkadaşları kolşisine dirençli çocuk FMF hastalarında kanakinumab etkinliğini değerlendirdikleri çalışmaya 7 hasta almışlardır. Bu hastaların 4 tanesinde 11 yan etki raporlanmıştır. Bunlardan biri streptokokal boğaz enfeksiyonudur. Bunun dışındakiler daha hafif yan etkilerdir. Ciddi yan etki, fırsatçı enfeksiyon, malignite ya da ölüm görülmemiştir (55).

Philip J. Hashkes ve arkadaşlarının yaptığı kolşisine dirençli veya kolşisini tolere edemeyen FMF hastalarında rilanocept etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada rilanocept ile plaseboya göre daha fazla pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu ve lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu görüldüğünü belirtmişlerdir (56).

Jurgen Sota ve arkadaşları yaptığı çalışmada anakinra ve kanakinumab güvenlik profilini tanımlamayı amaçlamışlardır. Anakinra ve kanakinumab ile tedavi

edilen hastaların demografik, klinik ve terapötik verileri retrospektif olarak toplayıp analiz etmişlerdir. 475 hasta çalışmaya dahil edilmiş; anakinra ve kanakinumab sırasıyla 421 ve 105 tedavi küründe reçete edilmiştir. Ortalama 24,39 ± 27,04 aylık takip süresince 89 advers olay kaydedilmiş; 13'ü (%14,61) ciddi advers olay olarak sınıflandırılmıştır. Advers olayların çoğu tedavinin ilk 12 ayında ortaya çıkmıştır. Advers olaylar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (n = 28), lokalize olmayan deri döküntüleri (n = 29), hematopoetik bozukluklar (n = 6), enfeksiyonlar (n = 4), grip benzeri sendromlar (n = 2), gastrointestinal etkiler (n = 2), karaciğer enzimlerinde artış (n = 1), tromboflebit (n = 1), geçici nefes problemleri (n = 1) ve belirtilmemiş problemler (n = 2) dir. 30/76 (%39,47) hastada advers olay nedeniyle tedavi kesilmiş olup, bunların 16'sı enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. 13 vakada görülen ciddi advers olaylar anakinra ile tedavi edilen 3 ve kanakinumab tedavisi altındaki 1 hastada meydana gelen anafilaktik reaksiyonlar (n=4) , şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar (n = 3), herpetik keratit (n = 1), plevral mezotelyoma (n = 1), şiddetli nötropeni (n = 1), makrofaj aktivasyon sendromu (n = 1), miyokardit (n = 1) ve retrospektif olarak mevcut olmayan 1 ciddi advers olaydır. Beş vakada ölüm bildirilmiş olup, ölümler anti-IL-1 tedavisinin gerçek bir etkisinden ziyade altta yatan hastalıklar ve kötü genel klinik durumla ilişkili olduğu belirtilmiştir (57).

Ali Şahin ve arkadaşları kolşisine dirençli ya da intoleransı olan hastalarda anakinra ve kanakinumab etkinliği değerlendirdikleri çalışmaya 65 hasta almışlardır. Yan etki açısından bakıldığında anakinra kullanan sekiz hastada alerjik reaksiyon, bir hastada ciddi nötropeni gözlenmiştir. Başka bir hastaya 2 yıl anakinra kullanımı sonrası Multipl Skleroz tanısı koyulmuştur. Anakinra kullanan grupta poliarteritis nodoza ve sakroiliti de olan bir hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Üst solunum yolu ve idrar yollarının hafif enfeksiyonları hastaların %7-30'u tarafından bildirilmiştir. Anakinra ve kanakinumab karşılaştırıldığında yan etki oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (58).

Bakteriyel endotoksinlere maruz kalmanın ön hipofiz hormonlarının salınımını uyardığı uzun zamandır bilinmektedir; endotoksin uygulaması bir zamanlar ön hipofiz fonksiyonunun yaygın bir klinik testiymiş. Endotoksin, makrofajlar ve monositler tarafından endojen pirojenik protein olan IL-1'in üretimi için güçlü bir uyarıcıdır. Bernton EW ve arkadaşları yaptığı çalışmada IL-1'in, sıçan

hipofiz hücre kültüründe hormon salgılaması üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olma olasılığı araştırmışlardır. İnsan rekombinant IL-1β (rIL-1β); ACTH, LH, GH ve TSH salgılanmasını uyarmıştır. Benzer dozlarla PRL salgılanması inhibe edilmiştir. IL-1 solüsyonlarının IL-1 antikoru ile inkübasyonu ile bu eylemler nötralize edilmiştir. IL-1'in hipofiz üzerindeki bu etkileri, bu sitokinin enfeksiyöz stres faktörlerine metabolik adaptasyonların önemli bir düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir (59).

Rivier C. ve arkadaşları yaptığı çalışmada; IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın, homeostaz için çeşitli tehditlere yanıt olarak HPA eksen aktivasyonu oluşturduğuna dair kanıtları gözden geçirmişlerdir. Belirli bir sitokin, belirli bir patofizyolojiye yanıt olarak HPA ekseninin düzenlenmesinde önemli bir rol oynuyorsa, o zaman zorunlu olarak; HPA ekseni ile bağlantılı dokularda bu sitokin için reseptörler bulunmalıdır; bu sitokinin uygulanması, HPA eksen aktivasyonunu ortaya çıkarmalıdır; ve bu sitokinin inhibisyonu HPA eksen aktivasyonunu önlemelidir. Bu çalışmada IL-1, IL-6 ve TNF-α'nın her biri için bu kriterlerin hepsinin olmasa da bazılarının karşılandığı gösterilmiştir. IL-1, IL-6 VE TNF-α'nın HPA aksının yanıtını düzenlemede çok önemli olduğunu gösteren kanıtlar artık çok fazladır. İV olarak enjekte edilen rekombinant sitokinlerin, median eminensteki (ME) hipofizyotropik sinir terminalleri seviyesinde kortikotropin salgılama faktörü (CRF) salınımı üzerindeki bir etkiyle ACTH salınımını artırdığı gösterilmiştir (60).

Enflamasyon sırasında HPA eksenini aktive etmede dolaşımdaki birkaç mediatör önemli bir role sahiptir. Başlangıçta "doku CRF" olarak adlandırılan bu mediatörler, aslında normalde genel dolaşıma yayılmayan immün CRH'den farklıdır. Jeffrey Flier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç sitokinin (TNF-α, IL-1 ve IL-6) HPA ekseni uyarısının çoğundan sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Genellikle önce TNF-α ortaya çıkar, ardından IL-1 ve IL-6 salgılanır. Her üç sitokin de onları üreten hücrelerden kendi salgılarını uyarır. TNF-α ve IL-1 ayrıca IL-6'nın salgılanmasını uyarırken, IL-6 TNF-α ve IL-1'in salgılanmasını inhibe eder. IL-6, akut faz reaktanlarının üretimini uyarmada glukokortikoidlerle sinerjik olarak etki eder. Üç enflamatuar sitokin, HPA eksenini bağımsız olarak aktive eder; kombinasyon halinde etkileri sinerjiktir. CRH-nötralize edici antikorlar, glukokortikoidler ve prostanoid sentez inhibitörleri eksen aktivasyonunu bloke eder. İn vitro olarak, üç sitokinin

tümü, sıçan hipotalamik eksplantlarında CRH salgılanmasını uyarmıştır; bu, glukokortikoidlerin ve prostanoid sentez inhibitörlerinin bloke ettiği bir etkidir. Üç enflamatuar sitokin ayrıca bakteriyel lipopolisakkarit yoluyla HPA ekseninin uyarılmasına aracılık eder. IL-6'ya karşı antikorlar bu etkiyi neredeyse tamamen engeller. Hipotalamus üzerindeki kısa vadeli etkilerine ek olarak, enflamatuar sitokinler, yüksek konsantrasyonlarda veya bu dokularla etkileşim için yeterli zaman verilirse, hipofiz kortikotropini ve adrenal kortizol salgılanmasını doğrudan uyarabilirler (61).

Stres esnasında adrenal korteksten glukokortikoid salgılanması fizyolojik adaptasyonlarının çoğunun merkezinde bulunur. Glukokortikoidin immün fonksiyonları düzenleyebilme kapasitesi vardır. İmmün sistemin enfeksiyöz hastalıklar sırasında glukokortikoidlerin salgılanmasını uyarabildiğine dair kanıtlar vardır. İmmün yanıtın yoğunluğuna paralel glukokortikoid salınımı artar. Lenfokinlerin glukokortikoid sekresyonunu tetikleyebileceği gözlemi, bu durumda immün sistemin kontrol edici bir rol oynadığını öne sürmüştür. Bu tür IL-1 gibi çok sayıda lenfokin vardır (62).

Besedow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-1 dahil olmak üzere immün regülatör sitokinlerin üretimi ve etkisi, in vivo ve in vitro glukokortikoid hormonlar tarafından inhibe edilmiştir. Tersine, virüs preparatlarına maruz kalan insan lökositleri tarafından salınan faktörler, kan glukokortikoid seviyelerini artırmıştır. Bu aktivite, bir IL-1 antikoru ile nötralize edilmiştir. Bu çalışmada farelerde intraperitoneal fare IL-1'i enjeksiyonu ile ACTH ve kortikosteron (kemirgenlerin baskın glukokortikoid) sekresyonunun uyarıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada uyarılmış makrofaj ve monositlerden salgılanan bir lenfokin olan IL-1'in ACTH ve kortikosteron salgılanmasını tetiklediği bildirmiştir. Ancak bu çalışma, IL-1'in adrenokortikal eksen içinde hangi seviyede rol aldığını göstermemiştir (63).

Robert Sapolsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insan IL-1'inin İV veya intraserebroventriküler (İCV) enjeksiyonuyla sıçanlarda ACTH ve kortikosteron konsantrasyonlarında doza bağlı artışları tetiklediği bulunmuştur. Daha sonra IL-1'in doğrudan hipofiz seviyesinde etki ediyor olma olasılığını araştırılmışlardır. Bunun için fare ön hipofiz hücrelerinin kültürlerinin yanı sıra hipofiz tümör hücrelerinin kültürleri insan IL-1 ve fare IL-1'i ile inkübe edilmiştir. Her iki IL-1 ve her iki

kültürde de ACTH sekresyonunun akut olarak uyarılmadığı bulunmuştur. Bu raporda, insan IL-1'in beyin seviyesinde hipotalamustan kortikotropin salgılama faktörünün (CRF) salınmasını uyardığı gösterilmiştir. IL-1 infüzyonu, hipotalamustan çıkan dolaşıma önemli bir CRF salgılanmasını indüklerken; CRF'nin immün nötralizasyonu, IL-1'in glukokortikoid salgısı üzerindeki uyarıcı etkisini bloke etmiştir. IL-1'in bu sistemin hipofiz veya adrenal bileşenleri üzerinde doğrudan uyarıcı etkileri olmadığı görülmüştür. Ayrıca IL-1, diğer hipotalamik hormonların salınımına neden olmamıştır. Böylece IL-1'in beyin seviyesinde adrenokortikal ekseni aktive etmek için spesifik bir şekilde hareket ettiği; bu etkinin, IL-1'in hipotalamus içindeki bilinen pirojenik etkileriyle ilgisiz olduğu görülmüştür (62).

Lösemi inhibitör faktörü (LIF), onkostatin M (OSM), IL-6, IL-11, siliyer nörotropik faktör (CNTF) ve kardiyotropin-1 (CT-1) ile birlikte ortak bir sitokin ailesine aittir. İlk olarak Ferrara ve arkadaşları LIF'in sığır hipofiz folikül hücreleri tarafından salgılandığını bildirmiştir. Son zamanlarda, LIF ve LIF reseptörlerinin hipofiz dokusunda, özellikle fare ve insan kaynaklı kortikotropik hücrelerde eksprese edildiği bildirilmiştir (64).

Fare hipotalamus ve hipofizinde LIF ve LIF reseptör messenger RNA (mRNA) ekspresyonu lipopolisakarit endotoksine (LPS) yanıt olarak önemli ölçüde uyarılır. Fare kortikotrop hücre ve insan fetal hipofiz hücre kültürlerinde LIF, POMC (propiomelanokortin) gen ekspresyonunu ve ACTH sekresyonunu uyarmıştır. İn vivo olarak farelerde LIF enjeksiyonu, akut ACTH sekresyonunu indüklenmiştir. LIF eksik fareler, strese karşı zayıflatılmış bir ACTH yanıtı vermiştir. ACTH sekresyonu LIF'in sc olarak verilmesiyle eski haline getirilebilmiştir (64).

Enflamatuar sitokinler olan IL-1α, IL-1β, IL-6 ve TNF-α, hem in vivo hem de in vitro HPA ekseninin bilinen uyarıcılarıdır. Bakteriyel LPS ve IL-1, in vitro olarak ön hipofiz hücrelerinde IL-6 ekspresyonunu uyarır. Auernhammer CJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelerde LPS kaynaklı ACTH salgılanması, sırasıyla IL-1 ve IL-6'ya karşı bloke edici antikorların uygulanmasıyla zayıflatılmıştır. Buna karşılık, IL-1β eksik fareler, LPS uygulamasından sonra normal kortikosteron artışları sergilemişlerdir. IL-6/LIF/OSM/IL-11/CNTF/CT-1 ailesinden herhangi bir sitokinin IL-1β ile birlikte uygulanması, tek başına IL-1β uygulamasına kıyasla serum kortikosteron seviyelerinde sinerjistik bir artışa neden

olmuştur. IL-6 eksik fareler, LPS veya IL-1β uygulamasından sonra beklenen kortikosteron artışını göstermiştir. Bu sonuçlar, IL-6'nın yanı sıra, IL-6/LIF/OSM/IL-11/CNTF/CT-1 ailesinden diğer sitokinlerinin, HPA ekseninin IL-1 kaynaklı aktivasyonunu düzenlemede yer alabileceği önerisine yol açmıştır. Bu çalışmada, IL-1β ve TNF-α 'nın hem in vitro hem de in vivo olarak hipofiz LIF mRNA ekspresyonunu uyardığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, LIF eksik farelerde, ACTH ve kortikosteron seviyelerinin IL-1β indüksiyonu zayıflatılmıştır. Bu nedenle, LIF'in HPA ekseninin IL-1β kaynaklı aktivasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (64).

İlerlemiş kanseri olan hastalarda, proinflamatuar sitokinler baskındır ve bu da IL-1'in upregülasyonuna ve IL-6'nın aşağı akış üretiminin artmasına yol açar. Bu nedenle, IL-1'in downregülasyonu, sistemik inflamatuar yanıtın hafifletilmesi için mantıklı bir terapötik hedeftir. Kaşekside, IL-1 yolu aşırı aktiftir ve birkaç mekanizma yoluyla kaşeksiye katkıda bulunur. Triptofan sekresyonunu etkileyerek konsantrasyon artışına ve ardından aşırı hipotalamik türevli serotonine, doygunluğa ve iştahın bastırılmasına neden olur. IL-1'in bu mekanizma üzerindeki etkisinin, POMC nöronlarından α–MSH salınımını tetiklemek olduğu gösterilmiştir. Daha sonra α-MSH, iştahın bastırılmasını indüklemek için Melanokortin-4 (MC4-R) nöronlarını uyarmıştır. Ayrıca IL-1, Nöropeptit Y (NPY) nöronlarını inhibe etmiştir. Çalışmalar ayrıca IL-1'in CRH salgılayan hipotalamik nöronları uyardığını göstermiştir. Bu, kaşeksinin katabolik etkilerine aracılık edebilen ACTH ve kortizolün salgılanmasına neden olmuştur (65). HPA ekseni ve kas erimesi arasındaki bu bağlantı, Braun ve arkadaşları tarafından fare modellerinde IL-1'in İCV enjeksiyonları yoluyla inflamasyonun indüklendiği bir çalışmada daha ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Aynı sonuç, LPS ile periferik olarak enflamasyon indüklendiğinde de elde edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışma, adrenalektomi geçiren farelerde kas katabolizmasının iyileştiğini göstermiştir. Bu tür sonuçlar, HPA ekseninin aktivasyonunun, IL-1'in katabolik etkilerinin merkezinde olduğunu göstermektedir (66).

Simon C. ve arkadaşları IL-1'in HPA eksenini farklı seviyelerde aktive ettiğini göstermiştir. IL-1'in İV veya İCV uygulaması, hipotalamik seviyede CRH salınımında ani bir artışa neden olarak, uygulamadan sonraki 30 dakika içinde ACTH veya kortikotropin plazma seviyelerinde artışa yol açmıştır. CRH reseptörleri,

bağışıklık sisteminin periferik bölgelerinde bulunur ve CRH, lökositleri IL-1 üretmeleri için direkt uyarır. Son olarak, IL-1 dahil olmak üzere sitokinler ayrıca prostaglandin E2 üretimini ve kortikosteron salınımını arttırmak için doğrudan adrenal korteks üzerinde etki eder. Tüm bu mekanizmaların son noktası, HPA ekseni tarafından IL-1 aracılı glukokortikoid artışıdır (67).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan FMF hastalarınının ACTH ve kortizol düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmalarında da ACTH ve kortizol yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; anakinra kullanan 4 hastada ve kanakinumab kullanan 4 hastada kortizol düzeyleri düşük çıkmıştır. Bu hastaların hepsinde ACTH düzeyleri normal bulunmuştur. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların ise 6'sında kortizol düzeyleri düşük çıkmıştır. Bu hastaların 2'sinde ACTH düzeyleri normal, 4'ünde düşük bulunmuştur. Bu hastalara hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı değerlendirmek için ACTH Stimülasyon testi yapılmış ve hepsinde pik kortizol değerlerine (18 μg/dl) ulaşılmıştır ve adrenal yetmezlik saptanmamıştır.

IL-1β'nin, esas olarak GnRH nöronal aktivitesini etkileyerek LH salınımını düzenlediği artan kanıtlar ile gösterilmiştir. S.S. Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın amacı, IL-1β'nin GnRH ve GnRH reseptörü (GnRHR) gen ekspresyonu üzerindeki etkisini aydınlatmaktır. IL-1β veya salini farelerin lateral ventrikülüne uygulanmışlardır. Preoptik alan (POA) ve mediobazal hipotalamustan GnRH mRNA seviyeleri competitive reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) protokolü ile belirlenmiştir. Serum LH konsantrasyonları, IL-1β enjeksiyonundan 1-3 saat sonra düşmüş, ancak 5 saatte geri dönmüş, FSH ve PRL serum konsantrasyonları değişmemiştir. IL-1β enjeksiyonundan sonra GnRH mRNA seviyelerinde önemli bir değişiklik olmazken, GnRH reseptör mRNA seviyeleri LH ile benzer seyir göstermiştir. Daha sonra IL-1β'nin GnRH mRNA'nın translasyon verimliliği üzerindeki etkisini incelemişlerdir. IL-1β, transkribe GnRH mRNA'nın translasyon etkinliğini azaltmıştır. IL-1β özgünlüğünü test etmek için lateral ventriküle IL-1β enjeksiyonundan 10 dakika önce IL-1 reseptör antagonisti enjekte

etmişlerdir. IL-1β reseptör antagonisti enjeksiyonun, IL-1β kaynaklı LH düşüşünü etkin şekilde bloke ettiğini göstermişlerdir. Serum FSH, PRL, GnRH mRNA seviyelerinde değişiklik olmamıştır (68).

AP Herman ve arkadaşları, IL-1β'nin İCV enjeksiyonunun, anestrous koyun hipotalamusunda GnRH ve GnRH reseptörü gen ekspresyonu, translasyonu ve salınımı üzerindeki etkisini belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. IL-1β'nin İCV enjeksiyonunun, POA ve ME'te GnRH mRNA seviyesini ve GnRH reseptörü gen ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca BOS'taki GnRH konsantrasyonunu düşürdüğünü ve POA'daki GnRH translasyonunu azalttığını göstermişlerdir. LH ve FSH salınımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Bununla birlikte, hipofizdeki LH β mRNA ve FSH β mRNA seviyesini güçlü bir şekilde azaltmıştır. Bu sonuçlar ile IL-1β'nin GnRH biyosentezi ve salınımının önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermişlerdir (69).

Başka bir çalışmada Hong Yuan Huang ve arkadaşları IL-1'in insan endometriyal stromal hücre kültürlerinde GnRH mRNA ekspresyonunun düzenlenmesindeki rolünü araştırmışlardır. IL-1 ile tedavi, 10 IU/mL'nin üzerindeki IL-1 konsantrasyonlarında stromal hücre GnRH mRNA ekspresyonunu uyarmıştır. Rekombinant IL-1 reseptörü antagonisti ve anti IL-1 antikoru, IL-1 tarafından başlatılan GnRH'nin gen ekspresyonundaki artışı zayıflatmıştır. Bu sonuçlar, IL-1'in, GnRH ve reseptörünün stromal hücre ekspresyonunu düzenleyerek embriyo-maternal etkileşim düzeyinde çok önemli bir rol oynayabileceğine dair dolaylı kanıtlar sağlamıştır (70).

Hipofiz-kemik ekseninde GH, FSH, TSH, PRL, Oksitosin gibi bazı hipofiz hormonlarının kemik regülasyonunda önemli bir rol oynadığını kanıtlanmıştır (71). Cannon ve arkadaşları FSH'nin kemik rezorbe eden sitokinlerin sekresyonunu indükleyerek veya reseptör ekspresyonunu değiştirerek kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkilediğini ileri sürmüşlerdir. 20 ila 50 yaşları arasındaki 36 kadının, KMY analizi, sitokin ligandı, soluble ve monositler üzerindeki reseptör konsantrasyonları kaydetmişlerdir. Bu deneklerden izole edilmiş periferal kan mononükleer hücreleri, ekzojen FSH ile inkübe edildiğinde, monositler üzerinde FSH reseptörlerinin yüzey ekspresyonu ile orantılı olarak IL-1β, TNF-α ve IL-6 salgılanmasını arttırdığını bulmuşlardır. Bu kadınlardan alınan serumda endojen FSH ile bu sitokinlerin

konsantrasyonlarının orantılı olduğunu bulmuşlardır. KMY'nin serum FSH ile ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Eksojen FSH, monositler üzerindeki FSH reseptörlerinin yüzey ekspresyonuyla orantılı olarak IL-1β, TNF-α ve IL-6 salgılamasını indüklediği gösterilmiştir. KMY ile ters ilişkili olduğu bulunan IL-1β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) oranı hariç bu sitokinlerin hiçbiri ayrı ayrı KMY ile ilişkili değildir. Bu sonuçlar KMY'nin; FSH konsantrasyonu, fiziksel aktivite ve vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu faktörlerin her birinin muhtemelen kemik üzerinde doğrudan etkileri olmasına rağmen, bu çalışma her birinin osteorezorptif sitokin IL-1β 'nın aktivitesini düzenleyerek KMY'yi de etkileyebileceğini düşündürmektedir (72).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan FMF hastalarında FSH'ta kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken (*p<0,050); LH düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmalarında LH yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ikili karşılaştırmasında FSH'ta kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken (*p<0,050); Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmasında FSH yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; anakinra kullanan 1 hastada ve kanakinumab kullanan 2 hastada LH düzeyleri yüksek, diğerlerinde normal bulunmuştur. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların ise tamamında LH düzeyleri normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; anakinra kullanan 1 hastada FSH düşük ve kanakinumab kullanan 1 hastada FSH düzeyleri yüksek, diğerlerinde normal bulunmuştur. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların ise 2'sinde FSH düşük, 6'sında yüksek, geri kalan diğer hastalarda normal bulunmuştur.

Östrojen, kemik oluşumunun sürdürülmesi için kritiktir. Östrojen seviyelerindeki düşüşler, yalnızca erken postmenopozal kemik kaybına değil, aynı zamanda yaşlanmayla birlikte kemik kaybına da katkıda bulunur. Peterson JM ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postmenopozal kadınlarda 4 aylık transdermal estradiol tedavisinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Kemik iliği plazmasında ölçülen

TNF-α, IL-1β, IL-6 ölçümleri kontrol ve östrojenle tedavi edilen kadınlar arasında farklılık göstermemiştir (73).

Sedef hastalığı, interlökin IL-23/IL-17 ekseninin etkilendiği yaygın görülen kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Sedef hastalığının şiddetinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (74,75) . Akimasa Adachi ve arkadaşları kadın cinsiyet hormonlarının immün düzenleyici rolünün, cinsiyet farklılıklarından sorumlu faktörlerden biri olduğu öne sürmüşlerdir. Östrojenlerin çeşitli epidemiyolojik ve in vitro çalışmalarla sedef hastalığının gelişiminde önemli ölçüde rol oynadığı öne sürülmüştür. Örneğin sedef hastalığının ciddiyeti, serum östrojen seviyeleri ile ters orantılıdır. In vitro olarak östrojenler, sırasıyla nötrofillerden ve dendritik hücrelerden IL-1β ve IL-23 gibi sedef hastalığıyla ilişkili sitokinlerin üretimini baskılamıştır (76). Ayrıca, bir fare sedef hastalığı modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, nötrofiller ve makrofajlardan IL-1β üretimini baskılayarak östrojenlerin psoriatik dermatitte inhibe edici rolünü göstermişlerdir (77).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan kadın hastaların Estradiol düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmalarında da Estradiol yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; Estradiol düzeyleri anakinra kullanan 3 hastada yüksek, kanakinumab kullanan 1 hastada düşük, geri kalan hastalarda normal bulunmuştur. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların ise 4'ünde Estradiol düzeyleri yüksek, 3'ünde düşük, geri kalanında normal bulunmuştur.

Testosteron eksikliğinin (TD), erkek popülasyonun %6 kadarını etkilediği tahmin edilmektedir. TD, Leydig hücre fonksiyonu bozulması, hipofiz LH salgısı azalması veya ikisinin bir kombinasyonu ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin yükselmesi nedeniyle testosteron biyoyararlanımındaki azalma nedeniyle oluşabilir. Obezite, TD'nin en yaygın tek nedeni olarak kabul edilir. Çeşitli çalışmalar çeşitli akut ve kronik enflamatuar durumları (örneğin sepsis, yanıklar, otoimmün hastalıklar) biyokimyasal TD ile ilişkilendirdiğinden, inflamasyonun erkek hipogonadizminin potansiyel bir nedeni olduğu öne sürülmüştür. Büyük

epidemiyolojik çalışmalar, obezite ve sistemik inflamasyon ile daha düşük testosteron seviyeleri arasında bağlantı kurmuştur. Erkeklere proinflamatuar sitokin tedavisinin veya Leydig hücre kültürüne proinflamatuar sitokinlerin uygulanmasının testosteron üretimini azalttığı gösterilmiştir. Kelton Tremellen ve arkadaşları yaptığı çalışmada endotoksin maruziyetinin obez erkeklerde androjen eksikliğine neden olabileceğini varsaymışlardır. Bu çalışmanın amacı iki yönlüdür: ilk olarak, üreme çağındaki erkeklerin adipozite, endotoksin maruziyeti, inflamasyon ve testosteron konsantrasyonu arasındaki potansiyel ilişkileri incelemek; ve ikincisi, sağlıklı zayıf erkeklere deneysel olarak düşük doz endotoksin uygulamasının testosteron üretiminde azalmaya yol açıp açmadığını belirlemektir. Bu hipotezi test etmek için 75 erkekte, endotoksin maruziyetinin dolaylı bir ölçütü olan lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LBP); erkek üreme hormonları, enflamatuar belirteçler (CRP, IL-1β, IL-6, TNF-α) ve adipozite arasındaki ilişkiyi analiz etmişlerdir. Adipozite, LBP ve inflamasyon (CRP, IL-6) ile pozitif, testosteron ile negatif korelasyon göstermiş. Ayrıca LBP'in, testosteron ile negatif, IL-6 ile pozitif korelasyonu olduğunu bulmuşlar. Serum IL-6 ile serbest testosteron arasında anlamlı, negatif bir korelasyon ortaya çıkarmışlar. İkinci girişimsel çalışmada, zayıf erkeklere düşük doz endotoksin uygulanmışlar. LH veya FSH'de değişiklik olmaksızın serum testosteronunda bir düşüşün ardından gelen geçici bir inflamatuar yanıt oluşmuştur. Bu da endotoksin kaynaklı enflamasyonun bozulmuş leydig hücre fonksiyonuna yol açabileceğine dair daha fazla kanıt sağlamıştır (78).

Sandeep ve arkadaşları Tip 2 diyabetli ve hipogonadotropik hipogonadizmli erkeklerde testosteron replasmanının insülin direnci üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya tip 2 diyabetli toplam 94 erkek alınmış; hastalara testosteron veya plasebo tedavisi uygulanmış. İnsülin duyarlılığı, testosteron tedavisinden sonra %32 artmış, ancak plasebodan sonra değişmemiştir. Testosteron tedavisi aynı zamanda dolaşımdaki serbest yağ asitleri, CRP, IL-1β, TNF-α ve leptin konsantrasyonlarında önemli bir düşüşe neden olmuştur (79).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan erkek hastaların Total Testosteron düzeyinde deney grubunun ortalamaları yüksektir(*=p<0,050). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab /

Kolşisin ikili karşılaştırmalarında Total Testosteron yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0,050). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; kanakinumab kullanan hastaların 1'inde Total Testosteron düzeyi düşük, 1'inde yüksek, geri kalanında normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların ise 1'inde Total Testosteron düzeyleri düşük, geri kalanında normal çıkmıştır. Çalışmamızın sonucunda IL-1 antagonisti tedavisinin testesteron düzeylerini kullanmayan hastalara göre değiştirmediği söylenebilir.

Sitokinler üremede önemlidir. IL-1'in insan üreme sistemi üzerinde muazzam ve henüz tam olarak anlaşılamayan bir etkisi vardır. Açıkça, bağışıklık sisteminin yumurtlama, luteinizasyon ve implantasyon gibi insan üreme olaylarını düzenlemede potansiyel bir otokrin, parakrin ve endokrin rolü vardır. IL-1 sistemi ile hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen arasındaki etkileşimler incelendiğinde, örneğin sepsis ve yanık hastalarında olduğu gibi, genellikle üreme işlevini üzerine merkezi bir inhibisyon oluşturur. Birkaç yazar IL-1α ve IL-1β'nin sıçan hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseni üzerindeki etkisini in vivo ve in vitro olarak incelemiştir. IL-1'in İCV uygulamasının, hem GnRH'ın hem de LH'ın salınımını inhibe ederek, merkezi düzeyde etki ettiğini göstermiştir. İnsan deneklerde, IL-1β'nin plazma konsantrasyonları, ovulasyon sonrası veya yorucu egzersizden sonrası dışında, genellikle saptama seviyesinin altındadır. Yanık ve sepsis hastalarında artan plazma IL-1 seviyeleri sıklıkla azalan LH ve testosteron seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca, akut immün reaksiyonları olan hastalarda IL-1'in PRL ve GH'nun hipofiz sekresyonunu arttırma kapasitesi de gösterilmiştir. IL-1 sisteminin gonadlar seviyesinde de etki ettiği de gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde IL-1, güçlü antigonadotropik veya steroidojenik etkiler verir. Gonadotropinlerin de bağışıklık sistemi ile etkileşime girdiği ve IL-1 sekresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir. İnsan IL-1β üretimi, gonadal steroidler tarafından düzenlenir. Estradiol ve progesteron'un düşük seviyeleri, IL-1 aktivitesini ve IL-1β mRNA seviyelerini uyarabileceği ve daha yüksek seviyelerde önemli ölçüde inhibe edebileceği gösterilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan FMF hastalarında PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab / Kolşisin ikili

karşılaştırmalarında da PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; kanakinumab kullanan 6 hastada, anakinra kullanan 4 hastada PRL düzeyleri yüksek, geri kalan hastalarda normal bulunmuştur. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların 6'sında PRL düzeyi yüksek, geri kalanında normal bulunmuştur.

Bernton EW. ve arkadaşları yaptığı çalışmada sıçan hipofiz hücre kültürlerinde kemirgen rIL-1α ve insan rIL-1β'sinin doza bağlı olarak ACTH, LH, GH ve TSH salınımını uyardığını bulmuşlardır. İnsan IL-1'i, insan rIL-1β'ye karşı antikor ile önceden inkübe edildiğinde, IL-1'in etkileri nötralize edildiğini göstermişlerdir (80).

Rasmussen AK. ve arkadaşlarının yaptığı derlemenin amacı, en önemli sitokinlerin tiroid bezi üzerindeki etkisini, hayvan modellerinde ve insanlarda izole edilmiş tiroid hücrelerinde açıklamaktır. IL-1'in tiroid hücre fonksiyonunun fizyolojik regülasyonundaki rolünü destekleyen bifazik, sitotoksik olmayan ve geri dönüşlü bir etkisini bulmuşlardır. Orta ile yüksek konsantrasyonlarda IL-1, TNF ve IFN-y tiroid hücre fonksiyonunu inhibe etmiştir. IL-1'in tirositleri etkilediği biyokimyasal yollar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada IL-1β, adenilat siklaz aracılı yolları inhibe etmiş ve guanilat siklaz aracılı yolları stimüle etmiştir. Gösterilen tüm IL-1 etkileri, IL-1 reseptörü antagonisti tarafından etkisiz hale getirilmiştir. Sitokinlerin hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseni üzerindeki baskın etkisi inhibitördür (81).

Marcus Diamant ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL-1'nin insan tirosit kültürleri üzerindeki etkilerinin geri dönüşümlü olup olmadığını araştırmışlardır. IL-1ra, birçok hücrede doğal olarak oluşan, spesifik bir IL-1 reseptör blokörüdür. 72 saat boyunca IL-1'e maruz bırakılan TSH ile uyarılan insan tiroid hücre kültürlerinde tiroglobulin (Tg) ve cAMP salımını doza bağlı ve geri dönüşümlü olarak inhibe edilmiştir. cGMP ve IL-6 salınımı doza bağımlı olarak stimüle edilmiştir. IL-1ra'nın tirositlerden cAMP salımını inhibe ettiğini, ancak Tg, cGMP veya IL-6'nın salımını etkilemediği gösterilmiştir (82).

Dubuis JM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlara IL-1'nin subkutan uygulanması, plazma tiroid hormonu ve tiroid TSH seviyelerini düşürmüştür (83).

Westermark K. ve arkadaşları yaptığı çalışmada inhibitör etkinin sadece hipofiz düzeyinde değil, TSH düzeylerinden bağımsız olarak tiroid üzerinde de olduğunu göstermişlerdir. IL-1'in tiroid hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi in vitro deneylerle gösterilmiştir. IL-1'in küçük bir miktarı, tiroglobulin mRNA transkripsiyonunu, Tg sekresyonunu ve TSH tarafından indüklenen iyodür organizasyonunu arttırmış, ancak daha büyük dozlar onları baskılamıştır (84). Scarborough DE. ve arkadaşları IL-1'in, TSH salınımını inhibe eden bir faktör olan somatostatinin biyosentezini arttırdığını, hipotalamik nöron kültürlerinde, hipotalamusun IL-1 etki bölgelerinden biri olduğunu ileri sürmüşlerdir (85). Özet olarak, IL-1, farklı seviyelerde hareket ederek hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini inhibe eder. Bu sitokin, hipotalamus ve hipofiz düzeyinde etki ederek TSH sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-1, özellikle yüksek dozlarda tiroid hormonunun biyosentezini ve salınımını ve tiroid hücresi büyümesini inhibe eder (67).

Bir çalışmada insan tiroid hücre kültürlerine mononükleer hücre süpernatantları eklenmiş; Tg ve cAMP sekresyonunun doza bağımlı inhibisyonu gösterilmiştir. Bu inhibisyonun IL-1'den kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmak için, insan tiroid hücre kültürlerine insan rIL-1α ve rIL-1β eklenmiş. Nispeten yüksek rIL-1α ve rIL-1β konsantrasyonları, Tg ve cAMP üretimi inhibe etmiş. Düşük kontsantrasyonlarda rIL-1β, tirositlerin bu fonksiyonunu uyarmış (86). Benzer iki fazlı yanıt modeli Kung ve Lau tarafından gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda rIL-1β ‘nin TSH ile uyarılan Tg ve cAMP salınımını inhibe ettiğini ve düşük konsantrasyonlarda uyardığını bulmuşlardır (87).

Bendtzen K. ve arkadaşları doğal IL-1α/β ve rIL-1α/β, fare pankreas Langerhans adacık hücre kültürlerinde insülin sekresyonunu inhibe ettiğini göstermişler. İnsan tirositlerinde gösterilen IL1'e bifazik yanıt, pankreatik beta hücrelerindeki bulgularla aynıdır. Düşük rIL-1β konsantrasyonu fare pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırmıştır (86).

Spencer RL. ve arkadaşları yaptığı çalışmada orta ve yüksek konsantrasyonlardaki IL-1α/β, tiroid hücre fonksiyonunu geri dönüşümlü olarak inhibe ederken, düşük konsantrasyonlardaki IL-1β, tiroid hücre fonksiyonunu uyardığını göstermişlerdir. Tüm IL-1 etkileri, IL-1 reseptörü antagonisti tarafından

inhibe edilmiştir, bu da etkilerin, tirositler üzerindeki spesifik IL-1 reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla uygulandığını göstermiştir (88).

Yamashita ve diğerleri, Graves hastalığı olan hastalardan alınan tirositleri kullanarak, yüksek konsantrasyonlarda rIL-1α/β tarafından indüklenen Tg salımının benzer bir inhibisyonunu göstermişlerdir (89). Aksine tirotoksik tirositler kullanan Deuss ve diğerleri, daha yüksek rIL-1β konsantrasyonları tarafından indüklenen TSH'ye cAMP yanıtının arttığını göstermişlerdir. Farklı araştırmacılardan elde edilen değişken sonuçlar, kullanılan tiroid dokularındaki farklılıklarla açıklanabilir (86).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan FMF hastalarında tiroid fonksiyon testleri düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmalarında da tiroid fonksiyonları yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; anakinra kullanan 2 hastada ve kanakinumab kullanan 2 hastada TSH düzeyleri yüksek, geri kalanında normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların 1'inde TSH yüksek, 1'inde düşük, geri kalanında normal çıkmıştır. ST4 düzeyi IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; anakinra kullanan 1 hastada düşük ,geri kalanında normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların 4'ünde ST4 düşük, geri kalanında normal çıkmıştır. ST3, IL-1 antagonisti kullanan ve kullanmayan hastaların tümünde normal aralıktadır.

Jason Connor ve arkadaşları, proinflamatuar sitokinlerin ana büyüme faktörü olan IGF-I'e karşı direnci nasıl indüklediğini açıklamışlardır. IGF'ler, hücresel proliferasyonu, farklılaşmayı ve metabolizmayı/hipertrofiyi (örneğin, besin taşınması, enerji depolaması, gen transkripsiyonu ve protein sentezi) uyarma yeteneği dahil olmak üzere pleiotropik özellikler göstermektedir. TNF-α ve IL-1β'nin, miyoblastlarda ve göğüs tümörü epitel hücrelerinde aşağı akış sinyalini azaltarak IGF direncini indüklediği gösterilmiştir (90).

NF-κB, hücre proliferasyonunu ve apoptozu kontrol eden genlerin yanı sıra inflamasyon ve bağışıklık tepkilerine yanıt veren genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. NF-κB aktivasyonunun iki yolu vardır: κBa inhibitörünün yıkılmasını içeren klasik yol ve NF-κB'yi indükleyen kinazı içeren

alternatif yoldur. TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-17 gibi sitokinlerin üretimi klasik yollarla düzenlenir (91).

IL-1, LPS'e yanıt olarak makrofaj ve monositler tarafından üretilir. Fare hipofizinde 2 tip IL-1 Reseptörü (Tip 1 ve 2) yer alır. IL-1, reseptörüne bağlandığında NF-κB aktive olur. Parnet P. ve arkadaşları yaptığı çalışmada fare hipofizinin IL-1 veya LPS'e in vivo yanıt verme yeteneğini değerlendirmişlerdir. Bunun için sıçan rIL-1β veya LPS'ini intraperitoneal olarak enjekte edip farelerin hipofizlerindeki hücre çekirdeğinde NF-κB kompleksinin varlığını ölçmüşlerdir. LPS'ye karşı hızlı ve geçici bir NF-κB yanıtı gözlenmişlerdir. Stimülasyondan 15 dakika sonra başlayıp 2 saat sonra sonlanmıştır. Buna karşılık, aynı hücrelerde IL-1β uygulamasına erken ve güçlü NF-κB yanıtı oluşmuştur. Ek olarak, hipofiz ve plazmada GH, IL-6 ve IL-1ra'nın mRNA ve protein sentezini ölçerek IL-1'in hedef genler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. IL-1β'nin, hipofizde IL-6 ve IL-1ra'nın sentezini hızlı ve güçlü bir şekilde indüklediğini, ancak GH içeriğini veya salınımını düzenleyemediğini gösterilmişlerdir. Bu veriler, hipofizin, IL-1 yoluyla sistemik bir enfeksiyona yanıt verebildiğini göstermektedir (92).

Eijiro Jimi ve arkadaşları yaptığı çalışmada klasik NF-κB sinyal yolunun inhibe edilmesinin, GH veya IGF-1 sinyalini bloke ettiğini, hücre proliferasyonunu baskılayıp apoptozu artırdığını göstermişlerdir (91).

Bizim çalışmamızda ise en az 6 ay süre ile IL-1 antagonisti kullanan ve IL-1 antagonisti kullanmayan FMF hastalarında GH'da kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken (*=p<0,050); IGF-1 düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ve Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmalarında IGF-1 yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,050). Anakinra / Kolşisin ikili karşılaştırmalsında GH'da kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken(*=p<0,050); Kanakinumab / Kolşisin ikili karşılaştırmasında GH yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0,050). Hastaların IL-1 antagonisti kullanmadan önceki bazal hormon düzeyleri mevcut değildir. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; kanakinumab kullanan 8 hastada GH düzeyleri düşük, geri kalanında normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların 9'unda GH düzeyi düşük, 3'ünde yüksek, geri kalanında normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanan hastalardan; kanakinumab kullanan 1 hastada IGF-1

düzeyi düşük, geri kalanında normal çıkmıştır. IL-1 antagonisti kullanmayan hastaların ise 3'ünde IGF-1 düşük, 1'inde yüksek, geri kalan hastalarda normal bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza FMF tanılı 90 hasta alınmıştır. Bu hastaların 45 tanesi en az 6 ay boyunca IL-1 antagonisti tedavisi kullanmıştır. Bu hastalardan 30 kişi kanakinumab, 15 kişi anakinra tedavisi almaktadır. Kontrol grubu olarak da FMF tanılı ama IL-1 antagonisti kullanmayan 45 hasta alınmıştır. IL-1 antagonisti kullanan ve kullanmayan her iki grup hasta da kolşisin tedavisi almaktadır. Çalışmamızda tüm hastalarımızdan ACTH, bazal kortizol, TSH, serbest T4, serbest T3, FSH, LH, PRL, GH, IGF-1 çalışılmıştır. Kadın hastalardan ayrıca östrojen, erkek hastalardan ise total testosteron çalışılmıştır.

2. Hastalarımızın çalışılan bazal hormon değerleri sonucu Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarındaki referans aralıklarına göre değerlendirilmiştir. IGF-1 ve GH sonuçları yaş aralıklarına göre değerlendirilmiştir. Hastaların anlık hormonal düzeyleri birçok faktörden etkilenebilmektedir. Özellikle kadın hastalardaki FSH, LH, Estradiol, PRL düzeyleri hastaların gebelik durumu, menstriüel siklusun hangi evresinde oluşu, menopoz durumları bilinmediğinden mevcut referans aralıklarına göre yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkarabilir. IL-1 antagonisti kullanan hastaların ilacı kullanmadan önceki bazal hormonal değerleri mevcut olmadığı için bu hormon düzeylerinin IL-1 antagonisti ile ne düzeyde değiştiğini bize gösterememiştir.

3. Çalışmamızda IL-1 antagonisti kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca anakinra ve kanakinumab ayrı ayrı olarak da kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. IL-1 antagonisti kullanan hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada TSH, sT4, sT3, ACTH, Kortizol, LH, Estradiol, IGF-1, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. FSH, Total Testosteron, GH yönünden ise anlamlı farklılıkların olduğu görülmüş olup FSH ve GH'da kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu görülürken Total Testosteronda ise deney grubunun ortalamasının yüksek olduğu tespit edilmiştir **(***=$p<0,050$).

4. Anakinra / Kolsisin arasında yapılan ikili karşılaştırmada TSH, sT4, sT3, ACTH, Kortizol, LH, Estradiol, Total Testosteron, IGF-1, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. FSH, GH yönünden ise anlamlı farklılıkların olduğu görülmüş olup FSH ve GH'da kontrol grubunun ortalamalarının yüksek olduğu tespit

edilmiştir **(***=p<0,050). Kanakinumab / Kolsisin arasında yapılan ikili karşılaştırmada TSH, sT4, sT3, ACTH, Kortizol, FSH, LH, Estradiol, Total Testosteron, GH, IGF-1, PRL yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

5. IL-1 antagonistlerinin hipofiz fonksiyonlarına olan etkisini araştırdığımız çalışmada IL-1 antagonisti alan 8, IL-1 antagonisti almayan 6 tane hastada Kortizol değeri 7 µg/dl'den düşük sonuçlanmıştır. Bu hastalara synacten testi yapılmıştır. Synacten testi yapılan hastalarımızda pik kortizol değerlerine (18 µg/dl) ulaşılmıştır. Adrenal ve hipofizer yetmezlik saptanmamıştır.

6. Yapılan çalışmalarda IL-1'in hipofiz hormonlarının salınımında birçok yolakta patogenezde rol aldığı görülmektedir. Literatürde IL-1 ve IL-1ra ile yapılan bazı hayvan çalışmaları mevcuttur. Ancak literatürde insanlar üzerinde IL-1 antagonistleri olan anakinra ve kanakinumabın doğrudan hipofiz fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenden dolayı çalışmamızın özgün olduğunu düşünmekteyiz. IL-1'in hipofiz hormon salınımındaki rolü de göz önüne alındığında; klinikte kullanımı giderek artan IL-1 antagonistlerinin hipofiz fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair daha fazla sayıda denek içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sayed SA El, Fahmy MW, Schwartz J. Physiology, Pituitary Gland. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Aug 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459247/
2. Sadiq NM, Tadi P. Physiology, Pituitary Hormones. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Aug 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557556/
3. Gounden V, Anastasopoulou C, Jialal I. Hypopituitarism. StatPearls [Internet]. 2022 Jul 24 [cited 2022 Aug 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470414/
4. Chung T-T, Koch CA, Monson JP. Hypopituitarism. Endocr Emergencies [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2022 Sep 5];239–58. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278989/
5. Çalışma H, Tarafından G. Hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. [cited 2022 Sep 6]; Available from: www.temd.org.tr
6. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukın-1 Famıly: Back To The Future. Immunity [Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2022 Sep 15];39(6):1003. Available from: /pmc/articles/PMC3933951/
7. Horai R, Asano M, Sudo K, Kanuka H, Suzuki M, Nishihara M, et al. Production of Mice Deficient in Genes for Interleukin (IL)-1α, IL-1β, IL-1α/β, and IL-1 Receptor Antagonist Shows that IL-1β Is Crucial in Turpentine-induced Fever Development and Glucocorticoid Secretion. J Exp Med [Internet]. 1998 May 5 [cited 2022 Sep 15];187(9):1463. Available from: /pmc/articles/PMC2212263/
8. Jameson Larry, Fauci Anthony, Kasper Dennis, Hauser Stephen, Longo Dan LJ. HARRİSON İNTERNAL MEDİCİNE 20th. 2:2659–70.
9. Chin BM, Orlandi RR, Wiggins RH. Evaluation of the Sellar and Parasellar Regions. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2012 Aug 1;20(3):515–43.
10. Ganapathy MK, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Pituitary Gland. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 27 [cited 2022 Aug 1]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551529/
11. Patel H, Jessu R, Tiwari V. Physiology, Posterior Pituitary. StatPearls

[Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2022 Aug 2]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526130/

12. Dorton AM. The Pituitary Gland: Embryology, Physiology, and Pathophysiology. Neonatal Netw [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2022 Aug 10];19(2):9–17. Available from: https://connect.springerpub.com/content
13. Need WY, Works HI. Goldman-Cecil Medicine 25 th Edition.
14. Hadley M. Endocrinology. 1996. 83-102. p.
15. Kovack K and AS. Functional Endocrine Pathology. 1998. 171–281 p.
16. Shahid Z, Asuka E, Singh G. Physiology, Hypothalamus. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Aug 31]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535380/
17. Cocco C, Brancia C, Corda G, Ferri GL. The Hypothalamic–Pituitary Axis and Autoantibody Related Disorders. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Nov 3 [cited 2022 Aug 31];18(11). Available from: /pmc/articles/PMC5713291/
18. Chrousos GP, Gold PW. The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. JAMA J Am Med Assoc. 1992 Mar 4;267(9):1244–52.
19. Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2022 Sep 1];18(10). Available from: /pmc/articles/PMC5666832/
20. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002 Oct 1;53(4):865–71.
21. Regal M, Páramo C, Sierra JM, Garci-Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2022 Sep 5];55(6):735–40. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x
22. Vankoevering KK, Sabetsarvestani K, Sullivan SE, Barkan A, Mierzwa M, McKean EL. Pituitary Dysfunction after Radiation for Anterior Skull Base Malignancies: Incidence and Screening. J Neurol Surg B Skull Base [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 4];81(1):75. Available from:

/pmc/articles/PMC6997022/

23. Pangal DJ, Chesney K, Memel Z, Bonney PA, Strickland BA, Carmichael J, et al. Pituitary Apoplexy Case Series: Outcomes After Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery at a Single Tertiary Center. World Neurosurg [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 5];137:e366–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032792/
24. Hoffman HM, Yasothan U, Kirkpatrick P. Rilonacept. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2020 Apr 20 [cited 2022 Nov 14];7(5):385–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548482/
25. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Adult Growth Hormone Deficiency- Clinical Management. Endotext [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Sep 8]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425701/
26. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011 [cited 2022 Sep 5];96(6):1587–609. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21602453/
27. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Sep 8]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/
28. Kazmi SRH, Can AS. Luteinizing Hormone Deficiency. Definitions [Internet]. 2022 Jun 4 [cited 2022 Sep 8]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562219/
29. Carnegie C. Diagnosis of Hypogonadism: Clinical Assessments and Laboratory Tests. Rev Urol [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 8];6(Suppl 6):S3. Available from: /pmc/articles/PMC1472884/
30. Maxine A. Papadakis, MD ,Stephen J. McPhee, MD Michael W. Rabow M. Current lange. 2016. 1081–1088 p.
31. Shohat M. Familial Mediterranean Fever. GeneReviews® [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2022 Jul 29]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1227/
32. Cakrca G, Çelik MM. Lipid profile and atherogenic indices and their association with platelet indices in familial Mediterranean fever. Turk

Kardiyol Dern Ars [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Sep 18];46(3):184–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664424/

33. Onen F. Familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2005 266 [Internet]. 2005 Nov 10 [cited 2022 Sep 18];26(6):489–96. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-005-0074-3
34. Baskin E, Saatci U. Familial Mediterranean Fever.
35. Wu B, Xu T, Li Y, Yin X. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Oct 19 [cited 2022 Sep 14];2018(10). Available from: /pmc/articles/PMC6517233/
36. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy. Br J Haematol [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Sep 19];146(5):467–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466978/
37. Ozkurede VU, Franchi L. 390 OTHER THEMES PUBLISHED IN THIS IMMUNOLOGY IN THE CLINIC REVIEW SERIES Allergy, Host Responses, Cancer, Type 1 diabetes and viruses, Metabolic diseases. 2011; Available from: https://academic.oup.com/cei/article/167/3/382/6422827
38. Wang DQ, Bonfrate L, de Bari O, Wang TY, Portincasa P. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. 2014;
39. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. https://doi.org/101056/NEJMra010200 [Internet]. 2001 Dec 13 [cited 2022 Sep 19];345(24):1748–57. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra010200
40. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet [Internet]. 1998 Feb 28 [cited 2022 Oct 31];351(9103):659–64. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673697094087/fulltext
41. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. Semin Arthritis Rheum. 1996 Dec 1;26(3):612–27.
42. Sönmez HE, Batu ED, Özen S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. J Inflamm Res [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2022 Sep 18];9:13. Available from: /pmc/articles/PMC4803250/

43. Frensdorff A, Shibolet S, Lamprecht S, Sohar E. Plasma proteins in familial mediterranean fever. Clin Chim Acta. 1964 Aug 1;10(2):106–13.
44. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, et al. Evaluation of Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. Semin Arthritis Rheum. 2005 Aug 1;35(1):57–64.
45. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Front Immunol. 2017 Mar 23;8(MAR):253.
46. Bhatt H, Cascella M. Familial Mediterranean Fever. StatPearls [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Oct 31]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560754/
47. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, Livneh A, Padeh S, Rozenbaum M, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. Semin Arthritis Rheum. 2013 Dec 1;43(3):387–91.
48. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 3];57(Suppl 1):i4. Available from: /pmc/articles/PMC5850858/
49. Landmann EC, Walker UA. Pharmacological treatment options for cryopyrin-associated periodic syndromes. http://dx.doi.org/101080/1751243320171338946 [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2022 Nov 14];10(8):855–64. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2017.1338946
50. (PDF) Gebelik ve Laktasyon Döneminde İmmünosüpresif ve Antiromatizmal İlaçların Kullanımı [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/329962586_Gebelik_ve_Laktasyon_Doneminde_Immunosupresif_ve_Antiromatizmal_Ilaclarin_Kullanimi
51. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. J Clin Rheumatol [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Nov 4];17(7):358–62. Available from:

https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2011/10000/Effects_of_Anti_Tumor_Necrosis_Factor_Agents_for.3.aspx

52. Turnbull A V., Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action. Physiol Rev. 1999;79(1):1–71.
53. Van Der Hilst JCH, Moutschen M, Messiaen PE, Lauwerys BR, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics [Internet]. 2016 Apr 4 [cited 2022 Nov 5];10:75. Available from: /pmc/articles/PMC4831592/
54. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Arthritis Res Ther [Internet]. 2015;17(1):1–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0765-4
55. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A 6-month open-label, single-arm pilot study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(11):3241–3.
56. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, Huang B, Johnson A, Park G, et al. Rilonacept for Colchicine-Resistant or-Intolerant Familial Mediterranean Fever A Randomized Trial [Internet]. 2012. Available from: http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/25337/
57. Sota J, Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol 2018 378 [Internet]. 2018 May 17 [cited 2022 Nov 14];37(8):2233–40. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4119-x
58. Sąhin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. Adv Rheumatol (London, England) [Internet]. 2020 Jan 30 [cited 2023 Apr 7];60(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000860/

59. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein HG. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. Science [Internet]. 1987 [cited 2023 Feb 27];238(4826):519–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2821620/
60. Turnbull A V., Rivier C. Regulation of the HPA Axis by Cytokines. Brain Behav Immun. 1995 Dec 1;9(4):253–75.
61. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med [Internet]. 1995 May 18 [cited 2023 Feb 25];332(20):1351–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715646/
62. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. Science [Internet]. 1987 [cited 2022 Nov 13];238(4826):522–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2821621/
63. Besedovsky H, Del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory Feedback Between Interleukin-1 and Glucocorticoid Hormones. Science (80-) [Internet]. 1986 [cited 2023 Feb 15];233(4764):652–4. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.3014662
64. Auernhammer CJ, Chesnokova V, Melmed S. Leukemia Inhibitory Factor Modulates Interleukin-1-Induced Activation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis* [Internet]. Vol. 139, Endocrinology. 1998. Available from: https://academic.oup.com/endo/article/139/5/2201/2986920
65. Laird BJ, McMillan D, Skipworth RJE, Fallon MT, Paval DR, McNeish I, et al. The Emerging Role of Interleukin 1β (IL-1β) in Cancer Cachexia. Inflammation [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Mar 1];44(4):1223–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907915/
66. Braun TP, Zhu X, Szumowski M, Scott GD, Grossberg AJ, Levasseur PR, et al. Central nervous system inflammation induces muscle atrophy via activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. J Exp Med [Internet]. 2011 Nov 11 [cited 2023 Mar 1];208(12):2449. Available from: /pmc/articles/PMC3256966/
67. Simon C, Polan ML. Cytokines and reproduction. West J Med. 1994;160(5):425–9.

68. Kang, Kim, Leonhardt, Jarry, Wuttke, Kim. Effect of interleukin-1β on gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in castrated male rats. J Neuroendocrinol. 2000;12(5):421–9.
69. Herman AP, Misztal T, Romanowicz K, Tomaszewska-Zaremba D. Central injection of exogenous IL-1β in the control activities of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in anestrous ewes. Reprod Domest Anim [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Feb 26];47(1):44–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595758/
70. Huang HY, Raga F, Wen Y, Kruessel JS, Soong YK, Polan ML. Interleukin-1β regulation of gonadotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in cultured human endometrial stromal cells. Fertil Steril [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];79(2):399–406. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568852/
71. Colaianni G, Cuscito C, Colucci S. FSH and TSH in the regulation of bone mass: the pituitary/immune/bone axis. Clin Dev Immunol [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 28];2013. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818914/
72. Cannon JG, Cortez-Cooper M, Meaders E, Stallings J, Haddow S, Kraj B, et al. Follicle-stimulating hormone, interleukin-1, and bone density in adult women. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Feb 28];298(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042686/
73. Mödder UI, Roforth MM, Hoey K, McCready LK, Peterson JM, Monroe DG, et al. Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. Bone [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Mar 2];49(2):202–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21550429/
74. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Mar 7];18(4):583. Available from: /pmc/articles/PMC5506504/

75. Na SJ, Jo SJ, Youn J Il. Clinical study on psoriasis patients for past 30 years (1982-2012) in Seoul National University Hospital Psoriasis Clinic. J Dermatol [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Mar 7];40(9):731–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834701/
76. Adachi A, Honda T. Regulatory Roles of Estrogens in Psoriasis. J Clin Med [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Mar 2];11(16). Available from: /pmc/articles/PMC9409683/
77. Adachi A, Honda T, Egawa G, Kanameishi S, Takimoto R, Miyake T, et al. Estradiol suppresses psoriatic inflammation in mice by regulating neutrophil and macrophage functions. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Mar 7];150(4):909-919.e8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35589416/
78. Tremellen K, McPhee N, Pearce K, Benson S, Schedlowski M, Engler H. Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of reproductive age. Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Mar 2];314(3):E206–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183872/
79. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Mar 2];39(1):82–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622051/
80. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein HG. Release of Multiple Hormones by a Direct Action of Interleukin-1 on Pituitary Cells. Science (80-) [Internet]. 1987 Oct 23 [cited 2023 Feb 27];238(4826):519–21. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.2821620
81. Cytokine actions on the thyroid gland - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822801/
82. Rasmussen AK, Diamant M, Blichert-Toft M, Bendtzen K, Feldt-Rasmussen U. The effects of interleukin-1β (IL-1β) on human thyrocyte functions are counteracted by the IL-1 receptor antagonist. Endocrinology. 1997;138(5):2043–8.

83. Dubuis JM, Dayer JM, Siegrist-Kaiser CA, Burger AG. Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats. Endocrinology [Internet]. 1988 [cited 2023 Mar 3];123(5):2175–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3262503/
84. Westermark K, Nilsson M, Karlsson FA. Effects of interleukin 1 alpha on porcine thyroid follicles in suspension culture. Acta Endocrinol (Copenh) [Internet]. 1990 [cited 2023 Mar 3];122(4):505–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2159204/
85. Scarborough DE, Lee SL, Dinarello CA, Reichlin S. Interleukin-1 beta stimulates somatostatin biosynthesis in primary cultures of fetal rat brain. Endocrinology [Internet]. 1989 [cited 2023 Mar 3];124(1):549–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2562827/
86. Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Bendtzen K. The effect of interleukin-1 on the thyroid gland. Autoimmunity [Internet]. 1993 Jan 17 [cited 2023 Feb 27];16(2):141–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8180318/
87. Rung AWC, Lau KS. Interleukin-1 beta modulates thyrotropin-induced thyroglobulin mRNA transcription through 3',5'-cyclic adenosine monophosphate. Endocrinology [Internet]. 1990 [cited 2023 Feb 27];127(3):1369–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2167217/
88. Spencer RL, Deak T. A users guide to HPA axis research. Physiol Behav. 2017 Sep 1;178:43–65.
89. Rasmussen K, Bech K, Feldt-Rasmussen U, Poulsen S, Holten I, Ryberg M, et al. Interleukin-1 affects the function of cultured human thyroid cells. Allergy [Internet]. 1988 [cited 2023 Feb 27];43(6):435–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2847577/
90. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. Cell Immunol [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 25];252(1–2):91–110. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325486/

91. Jimi E, Fei H, Nakatomi C. NF-κB Signaling Regulates Physiological and Pathological Chondrogenesis. Int J Mol Sci 2019, Vol 20, Page 6275 [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2023 Mar 5];20(24):6275. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/24/6275/htm
92. Parnet P, Pousset F, Laye S. NF kappa B activation in mouse pituitary: comparison of response to interleukin-1 beta and lipopolysaccharide. J Neuroendocrinol [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2023 Mar 5];15(3):304–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588520/