Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları IX

Editör

Fatma YILMAZ AYDIN

Dicle Üniversitesi

© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-362-278-7

Kitap Adı
Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları IX

Editör
Fatma YILMAZ AYDIN
ORCID iD: 0000-0002-8101-2497

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
MED045000

DOI
10.37609/akya.4394

Kütüphane Kimlik Kartı
Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları IX / ed. Fatma Yılmaz Aydın.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
98 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253622787

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 38 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 4000'i aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarıdır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **"Bilimsel Araştırmalar Kitabı"** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Güz ve Bahar aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1 Renal Arter Stenozuna Yaklaşım 1
Lütfi ÇETİNTEPE

Bölüm 2 Hipofiz Adenomlarında Moleküler Patogenez ve Rna Temelli Düzenleme. 7
Hatice ÖZIŞIK
Damla EKER
Berrin ÖZDİL

Bölüm 3 Metabolik İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığında (MASLD) Güncel Tedavi Yaklaşımları 27
Mürüvvet BİÇER

Bölüm 4 Hiperkalsemi Ayırıcı Tanısında Unutulmaması Gereken Bir Tanı; Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi 35
Emel YILMAZ KAYA

Bölüm 5 Gebelik Öncesi, Gebelik ve Postpartum Dönemde Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanserine Yaklaşım 39
Ali ÖZ

Bölüm 6 2026 Amerikan Tiroid Birliği (ATA) Kılavuzu Işığında Postpartum Tiroidit 51
Sare Nur ORHAN ÖZ

Bölüm 7 Nefrolojide Fabry Hastalığı: Tanı Ve Tedavi 57
Erdem BARAN

Bölüm 8 COVID-19 Tanılı Hastalarda Medikal Tedavilerin Ekg Üzerine Etkisi 73
Hüseyin GENCER
Ali ÇETİNKAYA

YAZARLAR

Uzm. Dr. Erdem BARAN
Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü

Uzm. Dr. Mürüvvet BİÇER

Doç. Dr. Ali ÇETİNKAYA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Lütfi ÇETİNTEPE
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği

Damla EKER
Araştırmacı, Ege Üniversitesi

Uzm. Dr. Hüseyin GENCER
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm Dr. Emel YILMAZ KAYA
S.B.Ü Konya Şehir Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Berrin ÖZDİL
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD

Doç. Dr. Hatice ÖZIŞIK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Uzm. Dr. Ali ÖZ
Konya Hadim Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları

Uzm. Dr. Sare Nur ORHAN ÖZ
Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları

Bölüm 1

RENAL ARTER STENOZUNA YAKLAŞIM

Lütfi ÇETİNTEPE[1]

Renal Arter Stenozu (RAS), renal arterde meydana gelen hemodinamik olarak anlamlı düzeyde darlık ile karakterize vasküler bir patolojidir. Daralma böbrek perfüzyonunda bozukluğa neden olarak sekonder hipertansiyona ve kronik böbrek hastalığına neden olabilir. Erken evrelerde klinik belirti vermediği için sessiz düşman olarak tanımlanır(1).

ETİYOLOJİ

RAS vakalarının büyük çoğunluğu iki ana etiyolojik nedene dayanır, ancak bu nedenler hem hasta popülasyonu hem de arter üzerindeki yerleşim açısından belirgin farklılıklar gösterir:

Aterosklerotik renal arter stenozu (ARAS)

ARAS, RAS vakalarının yaklaşık %90'ından fazlasının nedendir. Bu durum sistemik aterosklerozun bir göstergesi olup, renal arter lümeninde aterosklerotik plaklar nedeniyle oluşan daralma görülür(1,2). Tipik olarak renal arterin ostiumunu ve proksimal segmentini etkiler. İleri yaş, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, dislipidemi ve sistemik hipertansiyon tıpkı aterosklerozda olduğu gibi risk faktörleri arasında yer alır(2).

Fibromüsküler displazi (FMD)

FMD, RAS vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve patofizyolojisi ARAS'den tamamen farklıdır. Arter duvarlarının inflamatuar olmayan, aterosklerotik olmayan yapısal anormallikleri nedeniyle daralma meydana gelir. Genellikle renal arterin orta veya distal kısımlarını ve intrarenal dallarını etkiler. Çoğunlukla 50 yaş altındaki genç kadınlarda görülür(3). Anjiyografide, lezyonlar çoklu stenozlar ve dilatasyonlar ile karakterize, "tespih tanesi" (string-of-beads) benzeri bir görünüme sahiptir(2).

[1] Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği,lutficetintepe@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1122-6094

DOI: 10.37609/akya.4394.c20809

genç hastalarda genellikle sadece balon angioplastisi yeterlidir, stentleme sadece diseksiyon gelişirse tercih edilir(2).

KİME MÜDAHALE EDİLMEMELİ?

Böbrek boyutu <7 cm olan, direnç indeksi (RI) >0.8 olan veya proteinürisi >1g/gün olan hastalarda parankimal hasar artık geri dönüşümsüzdür. Bu hastalara stent takılması böbrek fonksiyonunu düzeltmeyeceği gibi, kontrast nefropatisi riskini de artırır(1).

SONUÇ VE İZLEM

Başarılı bir revaskülarizasyon sonrası hastalar tamamen "iyileşmiş" sayılmaz. Stent içi restenozu izlemek için 1. ayda, 6. ayda ve sonrasında yıllık dubleks ultrasonografi ile takip edilmelidirler. Stent takılan hastalarda tepe sistolik hızın >395 cm/s olması restenoz belirtisidir. Bu açıdan da dikkatli olmak gerekir(7).

KAYNAKÇA

1. Hampden-Thompson G, Galindo C. School–family relationships, school satisfaction and the academic achievement of young people. Educational Review. Routledge; 2017;69(2): 248–265. doi:10.1080/00131911.2016.1207613
2. Safian RD. Renal artery stenosis. Prog Cardiovasc Dis. 2021;65:60-70. doi:10.1016/j.pcad.2021.03.003
3. Lenz T. Behandlung der Nierenarterienstenose im Jahr 2021 [Treatment of renal artery stenosis in the year 2021]. Internist (Berl). 2021;62(3):252-262. doi:10.1007/s00108-020-00935-5
4. Silva, J., Tonheiro, J., & Rodrigues, F. (2025). The "Silent Enemy" Called Renal Artery Stenosis: A Mini-Review. Journal of Vascular Diseases.2025; 4(1), 10. doi.org/10.3390/jvd4010010
5. Colbert GB, Abra G, Lerma EV. Update and review of renal artery stenosis. Dis-Mon.2021;67(6):101118.doi:10.1016/j.disamonth.2020.101118
6. Gupta R, Assiri S, Cooper CJ. Renal Artery Stenosis: New Findings from the CORAL Trial. Curr Cardiol Rep. 2017;19(9):75. doi:10.1007/s11886-017-0894-2
7. Tafur JD, White CJ. Renal Artery Stenosis: When to Revascularize in 2017. Curr Probl Cardiol. 2017;42(4):110-135. doi:10.1016/j.cpcardiol.2017.01.004
8. Manaktala R, Tafur-Soto JD, White CJ. Renal Artery Stenosis in the Patient with Hypertension: Prevalence, Impact and Management. Integr Blood Press Control. 2020;13:71-82. Published 2020 Jun 2. doi:10.2147/IBPC.S248579

Bölüm 2

HİPOFİZ ADENOMLARINDA MOLEKÜLER PATOGENEZ VE RNA TEMELLİ DÜZENLEME

Hatice ÖZIŞIK[1]
Damla EKER[2]
Berrin ÖZDİL[3]

GİRİŞ

Hipofiz adenomları, çoğu zaman iyi huylu seyirli olmalarına rağmen hormonal hipersekresyon ve kitle etkisi üzerinden ciddi klinik sonuçlara yol açabilen, biyolojik davranışı oldukça değişken tümörlerdir. Tanı ve tedavide görüntüleme ile endokrin değerlendirme temel yaklaşımı oluştururken, aynı klinik başlık altında yer alan olgular arasında invazyon, nüks ve tedavi yanıtı açısından belirgin farklılıkların görülmesi hastalığın moleküler heterojenitesini ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle hipofiz tümörleşmesinde hücre döngüsü kontrolü, sinyal iletimi, epigenetik düzenleme ve tümör mikroçevresi gibi çok katmanlı mekanizmaların bütüncül biçimde anlaşılması; daha doğru risk sınıflaması, erken tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için kritik önem taşımaktadır.

Son yıllarda özellikle protein kodlamayan RNA'lar (miRNA, lncRNA ve snoRNA gibi) ve RNA-temelli düzenleyici ağların, hipofiz adenomlarının gelişimi ve progresyonunda proliferasyon, apoptoz, invazyon ve hormon sekresyonu gibi temel süreçleri yönlendirebildiğinin gösterilmesi, bu molekülleri hem biyobelirteç hem de potansiyel terapötik hedef adayları olarak gündeme taşımıştır. Bu bölüm, hipofiz bezi biyolojisi ve hipofiz adenomlarının klinik çerçevesini özetleyerek, RNA yapısı ve işlevi ile kodlamayan RNA düzeneklerinin hipofiz tümör biyolojisindeki olası rollerini entegre bir bakışla ele almayı amaçlamaktadır.

[1] Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, hatice.ozısık@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4336-814X
[2] Araştırmacı, Ege Üniversitesi, damlaeker113@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-4243-3271
[3] Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, ozdlberrin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6081-2308

DOI: 10.37609/akya.4394.c20810

rol üstlenmesi beklenmektedir. Spesifik ncRNA ekspresyon profilleri, tümör heterojenitesinin moleküler belirteçlerini ortaya koyarak, hipofiz adenomları ile nadir ve agresif hipofiz karsinomları arasındaki ayrımın daha hassas bir şekilde yapılmasına olanak tanıyacaktır. Bu bağlamda ncRNA'lar, yalnızca biyobelirteç olarak değil, aynı zamanda tümör davranışının öngörülmesinde de güçlü prognostik göstergeler olarak değerlendirilmektedir (74-75). Uzun kodlamayan RNA'ların ceRNA (competitive endogenous RNA) mekanizması aracılığıyla miRNA fonksiyonunu düzenlemesi, yeni epigenetik terapötik hedeflerin keşfi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu bağlamda, hipofiz tümörlerinde ncRNA aracılı moleküler ağların sistematik olarak haritalanması, gen ekspresyonu, RNA-RNA ve RNA-protein etkileşimlerinin kapsamlı analizleri ile mümkün olabilir. Böyle bir yaklaşım, tümör biyolojisinin mekanistik olarak anlaşılmasını kolaylaştırırken, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için de temel bir platform sağlayacaktır. Gelecekteki çalışmalar, hem tanısal doğruluk ve prognostik öngörüleri artıracak hem de ncRNA tabanlı terapötik müdahalelerin klinik translasyonunu hızlandırarak hipofiz tümörlerinde daha etkili ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (76).

KAYNAKÇA

1. Bonczar, M., Wysiadecki, G., Ostrowski, P., Michalczak, M., Plutecki, D., Wilk, J., ... & Żytkowski, A. (2023). The morphology of the pituitary gland: A meta-analysis with implications for diagnostic imaging. *Brain Sciences*, *13*(1), 89.
2. Scott, I. S., Chattopadhyay, A., & Ansorge, O. (2024). Development and microscopic anatomy of the pituitary gland. *Endotext [Internet]*.
3. De Bonis, P., Ghidoni, F., Tisato, V., Rimondi, E., Gafà, R., Picciocchi, M., ... & Madoglio, A. (2025). NOVA2 expression in pituitary gland and in functioning and non-functioning pituitary adenomas: a preliminary study. *Acta Neurochirurgica*, *167*(1), 175.
4. Brady, K., Long, J. A., Liu, H. C., & Porter, T. E. (2021). Characterization of hypothalamo–pituitary–thyroid axis gene expression in the hypothalamus, pituitary gland, and ovarian follicles of turkey hens during the preovulatory surge and in hens with low and high egg production. *Poultry science*, *100*(4), 100928.
5. Melmed, S., Kaiser, U. B., Lopes, M. B., Bertherat, J., Syro, L. V., Raverot, G., ... & Ho, K. K. (2022). Clinical biology of the pituitary adenoma. *Endocrine reviews*, *43*(6), 1003-1037.
6. Petersenn, S., Fleseriu, M., Casanueva, F. F., Giustina, A., Biermasz, N., Biller, B. M., ... & Melmed, S. (2023). Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, *19*(12), 722-740.
7. Ilie, M. D., Vasiljevic, A., Bertolino, P., & Raverot, G. (2023). Biological and therapeutic implications of the tumor microenvironment in pituitary adenomas. *Endocrine reviews*, *44*(2), 297-311.
8. Wan, X. Y., Chen, J., Wang, J. W., Liu, Y. C., Shu, K., & Lei, T. (2022). Overview of the 2022 WHO classification of pituitary adenomas/pituitary neuroendocrine tumors: clinical practices, controversies, and perspectives. *Current Medical Science*, *42*(6), 1111-1118.

9. Castellanos, L. E., Gutierrez, C., Smith, T., Laws, E. R., & Iorgulescu, J. B. (2022). Epidemiology of common and uncommon adult pituitary tumors in the US according to the 2017 World Health Organization classification. *Pituitary*, *25*(1), 201-209.
10. Graffeo, C. S., Yagnik, K. J., Carlstrom, L. P., Lakomkin, N., Bancos, I., Davidge-Pitts, C., ... & Van Gompel, J. J. (2022, October). Pituitary adenoma incidence, management trends, and long-term outcomes: a 30-year population-based analysis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 97, No. 10, pp. 1861-1871). Elsevier.
11. Di Somma, C., Scarano, E., De Alteriis, G., Barrea, L., Riccio, E., Arianna, R., ... & Colao, A. (2021). Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(5), 957-968.
12. Castellanos, L. E., Misra, M., Smith, T. R., Laws, E. R., & Iorgulescu, J. B. (2021). The epidemiology and management patterns of pediatric pituitary tumors in the United States. *Pituitary*, *24*(3), 412-419.
13. Alabri, M. A. (2021). AACE2021-A-1063: Pituitary Adenoma: Epidemiology, Clinical, Biochemical, and Radiological Features. *Endocrine Practice*, *27*(12), S19-S20.
14. Watanabe, G., Choi, S. Y., & Adamson, D. C. (2022). Pituitary incidentalomas in the United States: a national database estimate. *World Neurosurgery*, *158*, e843-e855.
15. Ghaffari–Rafi, A., Mehdizadeh, R., Ghaffari-Rafi, S., Castillo Jr, J. A., Rodriguez-Beato, F. Y., & Leon-Rojas, J. (2022). Demographic and socioeconomic disparities of pituitary adenomas and carcinomas in the United States. *Journal of Clinical Neuroscience*, *98*, 96-103.
16. Oh, J. S., Kim, H. J., Hann, H. J., Kang, T. U., Kim, D. S., Kang, M. J., ... & Ahn, H. S. (2021). Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study. *Pituitary*, *24*(1), 38-47.
17. Brosius, J., & Raabe, C. A. (2016). What is an RNA? A top layer for RNA classification. *RNA biology*, *13*(2), 140-144.
18. Elliott, D., & Ladomery, M. (2011). *Molecular biology of RNA*. Oxford University Press, USA.
19. Wright, L. K., Fisk, J. N., & Newman, D. L. (2014). DNA→ RNA: What do students think the arrow means?. *CBE—Life Sciences Education*, *13*(2), 338-348.
20. Robertson, M. P., & Joyce, G. F. (2012). The origins of the RNA world. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *4*(5), a003608.
21. Chen, X., & Lu, Y. (2021). Circular RNA: Biosynthesis in vitro. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *9*, 787881.
22. Hajjawi, O. S. (2015). Ribonucleic acid (RNA) biosynthesis in human cancer. *Cancer cell international*, *15*(1), 22.
23. Yi, C., & Pan, T. (2011). Cellular dynamics of RNA modification. *Accounts of chemical research*, *44*(12), 1380-1388.
24. Cieśla, J. (2006). Metabolic enzymes that bind RNA: yet another level of cellular regulatory network?. *Acta Biochimica Polonica*, *53*(1), 11-32.
25. Lehman, N. (2010). RNA in evolution. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, *1*(2), 202-213.
26. Pyle, A. (2002). Metal ions in the structure and function of RNA. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, *7*(7), 679-690.
27. Phua, K. K., Nair, S. K., & Leong, K. W. (2014). Messenger RNA (mRNA) nanoparticle tumour vaccination. *Nanoscale*, *6*(14), 7715-7729.
28. Wu, Q., Huang, L., & Zhang, Y. (2009). The structure and function of catalytic RNAs. *Science in China Series C: Life Sciences*, *52*(3), 232-244.
29. Hori, Y., Engel, C., & Kobayashi, T. (2023). Regulation of ribosomal RNA gene copy number, transcription and nucleolus organization in eukaryotes. *Nature reviews Molecular cell biology*, *24*(6), 414-429.
30. Jansson, M. D., Häfner, S. J., Altinel, K., Tehler, D., Krogh, N., Jakobsen, E., ... & Lund, A. H. (2021). Regulation of translation by site-specific ribosomal RNA methylation. *Nature structural & molecular biology*, *28*(11), 889-899.

31. Akiyama, Y., & Ivanov, P. (2023). tRNA-derived RNAs: Biogenesis and roles in translational control. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, *14*(6), e1805.
32. Wang, F., Li, Y., Yuan, J., Li, C., Lin, Y., Gu, J., & Wang, Z. Y. (2024). The U1 small nuclear RNA enhances drought tolerance in Arabidopsis. *Plant Physiology*, *196*(2), 1126-1146.
33. Shen, L. P., Zhang, W. C., Deng, J. R., Qi, Z. H., Lin, Z. W., & Wang, Z. D. (2024). Advances in the mechanism of small nucleolar RNA and its role in DNA damage response. *Military Medical Research*, *11*(1), 53.
34. Boulias, K., & Greer, E. L. (2023). Biological roles of adenine methylation in RNA. *Nature Reviews Genetics*, *24*(3), 143-160.
35. May, J. M., Bylicky, M., Chopra, S., Coleman, C. N., & Aryankalayil, M. J. (2021). Long and short non-coding RNA and radiation response: a review. *Translational Research*, *233*, 162-179.
36. Smith, E. S., Whitty, E., Yoo, B., Moore, A., Sempere, L. F., & Medarova, Z. (2022). Clinical applications of short non-coding RNA-based therapies in the era of precision medicine. *Cancers*, *14*(6), 1588.
37. Chen, L. L., & Kim, V. N. (2024). Small and long non-coding RNAs: Past, present, and future. *Cell*, *187*(23), 6451-6485.
38. Koffler-Brill, T., Noy, Y., & Avraham, K. B. (2023). The long and short: Non-coding RNAs in the mammalian inner ear. *Hearing research*, *428*, 108666.
39. Mattick, J. S., Amaral, P. P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang, H. Y., Chen, L. L., ... & Wu, M. (2023). Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature reviews Molecular cell biology*, *24*(6), 430-447.
40. Wang, W., Min, L., Qiu, X., Wu, X., Liu, C., Ma, J., ... & Zhu, L. (2021). Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist. *Frontiers in cell and developmental biology*, *9*, 645647.
41. Ahmad, F., Sudesh, R., Ahmed, A. T., & Haque, S. (2024). Roles of HOTAIR long non-coding RNA in gliomas and other CNS disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *44*(1), 23.
42. Ran, L., Pan, W., Feng, J., & Tang, L. (2025). Long non-coding RNA MALAT1: A crucial factor in fibrotic diseases. *Molecular Therapy Nucleic Acids*.
43. Chen, S., Liu, D., Zhou, Z., & Qin, S. (2021). Role of long non-coding RNA H19 in the development of osteoporosis. *Molecular Medicine*, *27*(1), 122.
44. Grossi, I., Marchina, E., De Petro, G., & Salvi, A. (2023). The biological role and translational implications of the long non-coding RNA GAS5 in breast cancer. *Cancers*, *15*(13), 3318.
45. Zhao, Y., Liu, Y., Zhang, Q., Liu, H., & Xu, J. (2023). The mechanism underlying the regulation of long non-coding RNA MEG3 in cerebral ischemic stroke. *Cellular and molecular neurobiology*, *43*(1), 69-78.
46. Knutsen, E., Harris, A. L., & Perander, M. (2022). Expression and functions of long non-coding RNA NEAT1 and isoforms in breast cancer. *British journal of cancer*, *126*(4), 551-561.
47. Yang, J., Qi, M., Fei, X., Wang, X., & Wang, K. (2021). Long non-coding RNA XIST: a novel oncogene in multiple cancers. *Molecular Medicine*, *27*(1), 159.
48. Wang, L., & Xu, D. (2023). Regulation of long noncoding RNAs in the pathogenesis and clinical implications of pituitary adenomas. *Immunity, Inflammation and Disease*, *11*(10), e1047.
49. Wu, W., Cao, L., Jia, Y., Xiao, Y., Zhang, X., & Gui, S. (2022). Emerging roles of miRNA, lncRNA, circRNA, and their cross-talk in pituitary adenoma. *Cells*, *11*(18), 2920.
50. Bahreini, F., Jabbari, P., Gossing, W., Aziziyan, F., Frohme, M., & Rezaei, N. (2021). The role of noncoding RNAs in pituitary adenoma. *Epigenomics*, *13*(17), 1421-1437.
51. Wang, L., & Xu, D. (2023). Regulation of long noncoding RNAs in the pathogenesis and clinical implications of pituitary adenomas. *Immunity, Inflammation and Disease*, *11*(10), e1047.
52. Donati, S., Aurilia, C., Palmini, G., Miglietta, F., Falsetti, I., Iantomasi, T., & Brandi, M. L. (2021). Micrornas as potential biomarkers in pituitary adenomas. *Non-coding RNA*, *7*(3), 55.
53. Zhang, Q., Wang, Y., Zhou, Y., Zhang, Q., & Xu, C. (2021). Potential biomarkers of miRNA in non-functional pituitary adenomas. *World Journal of Surgical Oncology*, *19*(1), 270.

54. Bosna, I. C., Edgunlu, T., Akbaba, G., Yaylali, G. F., Celik, S. K., Etem, E. O., ... & Cinar, N. (2025). The clinical effects of miR-26a, miR-16, let-7, miR-128a and miR-223 in acromegaly. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 1-7.
55. Aboregela, A. M. (2025). Approaches based on natural products and miRNAs in pituitary adenomas: unveiling therapeutic intervention. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *398*(1), 69-88.
56. Xu, D., & Wang, L. (2022). The involvement of miRNAs in pituitary adenomas pathogenesis and the clinical implications. *European Neurology*, *85*(3), 171-176.
57. Derwich-Rudowicz, A., Żbikowska, A., Ruchała, M., Andrusiewicz, M., Moskal, J., & Sawicka-Gutaj, N. (2025). MicroRNA Is Downregulated in Invasive Non-Functioning Pituitary Adenomas. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(9), 4408.
58. Zhang, Q., Wang, Y., Zhou, Y., Zhang, Q., & Xu, C. (2021). Potential biomarkers of miRNA in non-functional pituitary adenomas. *World Journal of Surgical Oncology*, *19*(1), 270.
59. Chang, M., Yang, C., Bao, X., & Wang, R. (2021). Genetic and epigenetic causes of pituitary adenomas. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 596554.
60. Shi, X., Tao, B., He, H., Sun, Q., Fan, C., Bian, L., ... & Lu, Y. C. (2012). MicroRNAs-based network: a novel therapeutic agent in pituitary adenoma. *Medical hypotheses*, *78*(3), 380-384.
61. Cui, M., Zhang, M., Liu, H. F., & Wang, J. P. (2017). Effects of microRNA-21 targeting PITX2 on proliferation and apoptosis of pituitary tumor cells. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, *21*(13).
62. Yu, G., Wang, H., Yu, S., Li, C., Bai, J., Gui, S., ... & Zhao, P. (2017). Study on miRNAs' expression for the invasion of pituitary adenomas. *Turk Neurosurg*, *28*, 530-7.
63. Xu, D., & Wang, L. (2022). The involvement of miRNAs in pituitary adenomas pathogenesis and the clinical implications. *European Neurology*, *85*(3), 171-176.
64. Garbicz, F., Mehlich, D., Rak, B., Sajjad, E., Maksymowicz, M., Paskal, W., ... & Włodarski, P. K. (2017). Increased expression of the microRNA 106b~ 25 cluster and its host gene MCM7 in corticotroph pituitary adenomas is associated with tumor invasion and Crooke's cell morphology. *Pituitary*, *20*(4), 450-463.
65. Feng, Y., Mao, Z. G., Wang, X., Du, Q., Jian, M., Zhu, D., ... & Zhu, Y. H. (2018). MicroRNAs and target genes in pituitary adenomas. *Hormone and Metabolic Research*, *50*(03), 179-192.
66. Li, X. H., Wang, E. L., Zhou, H. M., Yoshimoto, K., & Qian, Z. R. (2014). MicroRNAs in human pituitary adenomas. *International Journal of Endocrinology*, *2014*(1), 435171.
67. Zhan, X., & Desiderio, D. M. (2010). Signaling pathway networks mined from human pituitary adenoma proteomics data. *BMC Medical Genomics*, *3*(1), 13.
68. Zatelli, M. C. (2018). Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*, *21*(2), 130-137.
69. Dworakowska, D., Wlodek, E., Leontiou, C. A., Igreja, S., Cakir, M., Teng, M., ... & Grossman, A. B. (2009). Activation of RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways in pituitary adenomas and their effects on downstream effectors. *Endocrine-related cancer*, *16*(4), 1329-1338.
70. Butz, H., Likó, I., Czirják, S., Igaz, P., Korbonits, M., Rácz, K., & Patócs, A. (2011). MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFβ pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*, *14*(2), 112-124.
71. Saan, M. C. V. (2022). *The role of the TGFβ signaling pathway in clinically non-functioning pituitary adenoma and the potential role of inhibitors of this pathway as a new target in pituitary tumor therapy* (Doctoral dissertation, lmu).
72. Tang, J., Chen, L., Wang, Z., Huang, G., & Hu, X. (2019). SOX2 mediates crosstalk between Sonic Hedgehog and the Wnt/β-catenin signaling pathway to promote proliferation of pituitary adenoma cells. *Oncology Letters*, *18*(1), 81-86.
73. Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2009). Pituitary gland and β-catenin signaling: from ontogeny to oncogenesis. *Pituitary*, *12*(3), 245-255.

74. Du, Q., Yao, D. S., Wang, Y. W., & Cheng, C. (2020). Research progress on lncRNA functions and mechanisms in pituitary adenomas. *Hormone and Metabolic Research*, *52*(05), 280-288.
75. Beylerli, O., Gareev, I., Pavlov, V., Chen, X., & Zhao, S. (2020). The role of long noncoding RNAs in the biology of pituitary adenomas. *World Neurosurgery*, *137*, 252-256.
76. Wang, L., & Xu, D. (2023). Regulation of long noncoding RNAs in the pathogenesis and clinical implications of pituitary adenomas. *Immunity, Inflammation and Disease*, *11*(10), e1047.

Bölüm 3

METABOLİK İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞINDA (MASLD) GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Mürüvvet BİÇER[1]

BÖLÜM 1: GİRİŞ

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) ve Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit (MASH) yönetiminde güncel tedavi yaklaşımı; kilo kaybını hedef alan yaşam tarzı değişiklikleri, seçilmiş olgularda farmakolojik tedaviler ve bariatrik cerrahi seçeneklerinden oluşmaktadır (1-4).

BÖLÜM 2: TANI KRİTERLERİ VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Hastalığın terminolojisinde Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) ndan MASLD'ye geçiş, tanısal yaklaşımı da değiştirmiştir. Güncel kılavuzlara göre MASLD tanısı; görüntüleme yöntemleri veya biyopsi ile hepatik steatozun gösterilmesine ek olarak, hastada en az bir kardiyometabolik risk faktörünün (obezite, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, hipertansiyon veya dislipidemi) bulunmasını gerektirir (1).

Hastalığın yönetiminde ve prognozunda en belirleyici faktör fibrozis evresidir. Bu nedenle, MASLD tanısı alan hastalarda fibrozis riskinin belirlenmesi önerilmektedir:

- **Tarama:** Birinci basamakta, invaziv olmayan bir yöntem olan **Fibrozis 4** (**FIB-4) Skoru** kullanılarak düşük ve yüksek riskli hastalar gruplandırılmalıdır (1).
- **İleri Değerlendirme:** FIB-4 skoru orta veya yüksek risk grubunda olan hastalarda, karaciğer sertliğini ölçmek için **transient elastografi** (FibroScan) gibi yöntemler kullanılmalıdır (1).
- **Kesin Tanı:** Steatohepatit (MASH) varlığını, inflamasyon derecesini ve fibrozis evresini kesin olarak belirleyen altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (1).

[1] Uzm. Dr., kurum: xxxxxxxxxxx, drmuruvvetaybek@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-9206-6115

DOI: 10.37609/akya.4394.c20811

(semaglutid) veya dual agonistler (tirzepatid) tedaviye eklenmelidir. Uygun hastalarda bariatrik cerrahi değerlendirilmelidir.

3.Non-Sirotik MASH (F2-F3): Yaşam tarzı ve komorbidite yönetimine ek olarak, MASH spesifik tedavi olan Resmetirom kullanımı düşünülmelidir. Eşlik eden obezite varsa GLP-1 agonistleri kombine edilebilir.

4.MASH Sirozu (Kompanse/Dekompanse): Şu an için MASH hedefli onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi; portal hipertansiyon yönetimi, hepatoselüler karsinom (HCC) taraması, beslenme desteği, sarkopeni yönetimi ve transplantasyon açısından değerlendirilmesine odaklanmalıdır.

Tablo 2. Hasta Fenotipine ve Fibrozis Evresine Göre Özet Tedavi Yaklaşımı

Klinik Durum / Hasta Profili	Birinci Basamak Tedavi	İkinci Basamak / Ek Tedavi
Hafif MASLD (F0-F1)	**Yaşam Tarzı:** Kilo kaybı, akdeniz diyeti, egzersiz.	Komorbidite yönetimi (HT, Dislipidemi kontrolü).
Obezite / T2DM Eşlik Eden MASLD	**Metabolik Farmakoterapi:** GLP-1 RA (Semaglutide) veya Dual Agonist (Tirzepatide).	**Bariatrik Cerrahi:** VKİ >35 kg/m² veya VKİ >30 + kontrolsüz diyabet durumunda.
Non-Sirotik MASH (F2-F3)	**MASH Spesifik Tedavi:** Resmetirom + Yaşam Tarzı.	Obezite eşlik ediyorsa GLP-1 RA eklenebilir.
Sirotik MASH (F4)	**Komplikasyon Yönetimi:** HCC taraması, varis taraması.	Sarkopeni ve malnütrisyonun önlenmesi. (MASH spesifik ilaç önerilmez).

Kaynaklar: 1, 2, 7, 11, 14.

Sonuç olarak; kilo kaybı odaklı yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluştururken, inkretin bazlı tedaviler ve Resmetirom gibi yeni ajanlar, seçilmiş hasta gruplarında hastalığın seyrini değiştirebilecek güçlü seçenekler olarak klinik pratikte yer almaya başlamıştır.

KAYNAKLAR

1.EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obesity Facts*. 2024;17:374-444.

2.Sheikh M, Younus M, Shergill A, Hasan M. Diet and Lifestyle Interventions in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26.

3.Jurek J, Zablocka-Sowinska K, Mestres H, et al. The Impact of Dietary Interventions on Metabolic Outcomes in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Comorbid Conditions, Including Obesity and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2025;17.

4.Hwang J, Hwang H, Shin H, et al. Bariatric intervention improves metabolic dysfunction-associated steatohepatitis in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2024;30:561-576.
5.Emanuele F, Biondo M, Tomasello L, et al. Ketogenic Diet in Steatotic Liver Disease: A Metabolic Approach to Hepatic Health. *Nutrients*. 2025;17.
6.Palumbo P, Di Betto G, Menozzi R, et al. Pros and cons of different dietary patterns for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 2025:156425.
7.Drygalski K. Pharmacological Treatment of MASLD: Contemporary Treatment and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26.
8.Wang Y, Zhou Y, Wang Z, et al. Efficacy of GLP-1-based Therapies on Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2025.
9.Nowak K, Łupina K, Romac A, et al. Therapeutic Potential of GLP-1 Receptor Agonists in Metabolic Associated Steatotic Liver Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2025;59:928-936.
10.Henney A, Riley D, Anson M, et al. Target Trial Emulations of GLP-1 and Dual GLP-1/GIP Agonists to Reduce Major Adverse Liver Outcomes in Type 2 Diabetes. *Liver International*. 2025;45.
11.Targher G, Byrne C, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024;73:691-702.
12.Noureddin N, Copur-Dahi N, Loomba R. Monitoring disease progression in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2024;59:S41-S51.
13.Shah A, Mohammadi A, Haq A, et al. Metabolic Bariatric Surgery for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH): A Scoping Review of Biomarker and Histology Changes. *Obesity Surgery*. 2025;35:4508-4517.
14.Pereira L, De Barros F, De Andrade T, et al. METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH OBESITY AND METABOLIC SYNDROME GUIDELINE FROM THE BRAZILIAN SOCIETY OF BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva: ABCD*. 2024;37.

Bölüm 4

HİPERKALSEMİ AYIRICI TANISINDA UNUTULMAMASI GEREKEN BİR TANI; AİLESEL HİPOKALSİÜRİK HİPERKALSEMİ

Emel YILMAZ KAYA[1]

GİRİŞ

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH), çoğunlukla benign seyreden, yaşam boyu süren ve otozomal dominant kalıtılan bir hiperkalsemi nedenidir. *Kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR*) genindeki inaktive edici mutasyonlardan kaynaklanır ve temel özelliği hafif-orta derecede hiperkalsemiye eşlik eden belirgin hipokalsiüridir. Hastaların çoğunda serum parathormon (PTH) düzeyi normal ya da hafif yüksek bulunur. Klinik açıdan en önemli nokta, FHH'nin primer hiperparatiroidizm ile karışabilmesi ve yanlışlıkla paratiroidektomi uygulanabilmesidir. Bu nedenle özellikle asemptomatik hiperkalsemi olgularında ayırıcı tanının doğru yapılması büyük önem taşır(1).

KALSİYUM ALGILAYICI RESEPTÖR (CASR)

Kalsiyum algılayıcı reseptör, paratiroid bezleri ve böbrekler gibi kalsitropik dokularda eksprese edilen, hücre dışındaki kalsiyum seviyelerini algılayan ve vücuttaki kalsiyum dengesini (homeostazı) düzenleyen G proteinine bağlı bir transmembran reseptörüdür(2,3). Aktive edildiğinde, reseptör heterotrimerik G proteinlerine bağlanarak fosfolipaz C aktivitesinde artışa ve ardından inositol 1,4,5-trifosfat seviyesinde artış ile sitoplazmik iyonize kalsiyumda artışa yol açar(4)

CaSR paratiroid bezinde serum iyonize kalsiyumu algılayarak PTH sekresyonunu baskılar; böbrekte ise kalsiyum geri emilimini düzenler. İnaktive edici mutasyonlar nedeniyle reseptör duyarlılığı azaldığında organizma daha yüksek serum kalsiyum düzeyini "normal" olarak algılar. Sonuçta PTH yeterince

[1] Uzm Dr , S.B.Ü Konya Şehir Hastanesi, dr.emely@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1401-6102

DOI: 10.37609/akya.4394.c20813

formülüyle hesaplanır ve Ca/Cr oranı 0,020 veya daha az olan hastaların FHH'ye sahip olma olasılığı daha yüksektir(1,8,10).

Tanının kesinleşmesi için aile taramasının yapılması ve genetik analiz ile CaSR gen inaktive edici mutasyon tipinin belirlenmesi önerilmektedir(8)

SONUÇ VE ÖNERİLER

FHH, iyi huylu ve asemptomatik seyrinden dolayı genellikle tedavi gerektirmez ancak semptomatik, belirgin hiperkalsemisi olan atipik klinik seyir gösteren nadir olgularda Cinacalcet-HCL gibi kalsimimetik ajanlar CaSR'yi uyarmak veya hiperkalsemiyi kontrol altına almak amacıyla bifosfonatlar kullanılabilmektedir(11)

FHH tanısı alan hastalar boyun eksplorasyonu, paratiroidektomi gibi agresif invaziv girişimlere tabi tutulmamalıdır. CaSR, AP2S1 veya GNA11 mutasyonlarının neden olduğu moleküler değişimler tüm paratiroid hücrelerinde mevcut olduğundan subtotal paratiroidektomiye direnç söz konusudur ve çoğu zaman kalıcı hiperkalsemi ile sonuçlanır(12,13). Primer hiperparatiroidizm ile FHH ayrımının net yapılamadığı ve cerrahi kararın gündeme geldiği hastalarda genetik doğrulama, gereksiz paratiroid cerrahisini önlemek açısından büyük önem taşır. Tanısı doğrulanan hastalarda gereksiz tetkik ve tedavilerden kaçınılmalı, hasta ve aile bireyleri bilgilendirilmeli, uygun olgularda aile taraması ve genetik danışmanlık önerilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011 Dec;18(6):359–70. doi:10.1097/MED.0b013e32834c3c7c
2. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker R V. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. Nat Rev Endocrinol. 2019 Jan 15;15(1):33–51. doi:10.1038/s41574-018-0115-0
3. Höppner J, Sinningen K, Raimann A, Obermayer-Pietsch B, Grasemann C. Disorders of the Calcium Sensing Signaling Pathway: From Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) to Life Threatening Conditions in Infancy. J Clin Med. 2022 May 5;11(9):2595. doi:10.3390/jcm11092595
4. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Jul 1;4(7):530–8. doi:10.1038/nrm1154
5. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, et al. Mutations Affecting G-Protein Subunit α_{11} in Hypercalcemia and Hypocalcemia. New England Journal of Medicine. 2013 Jun 27;368(26):2476–86. doi:10.1056/NEJMoa1300253
6. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AAC, Cranston T, Thakker CE, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. Nat Genet. 2013 Jan 9;45(1):93–7. doi:10.1038/ng.2492

7. National Institutes of Health Genetics and Rare Disease Information Center Familial hypocalciuric hypercalcemia. Available at: https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10828/familial-hypocalciuric-hypercalcemia. Updated September 23, 2011. Accessed 19 September 2017.
8. Jalilian R, Binazar MJ, Mirza L. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Benefits of Genetic Confirmation: A Case Report and Review. AACE Clin Case Rep. 2017 Sep 1;3(4):361–3. doi:10.4158/EP161401.CR
9. Zajickova K, Vrbikova J, Canaff L, Pawelek PD, Goltzman D, Hendy GN. Identification and Functional Characterization of a Novel Mutation in the Calcium-Sensing Receptor Gene in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia: Modulation of Clinical Severity by Vitamin D Status. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul 1;92(7):2616–23. doi:10.1210/jc.2007-0123
10. Bakıner O BE. Parathormon yüksekliği ile seyreden nadir bir hiperkalsemi sebebi: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi. Cukurova Medical Journal. 2013;38(4):765–9.
11. Suarez CCN, Anastasopoulou C, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. StatPearls. 2024 Jul 2. PubMed PMID: 29083672.
12. Marx SJ. Calcimimetic Use in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia—A Perspective in Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3933. doi:10.1210/JC.2017-01606 PubMed PMID: 28945857.
13. Lin CM, Ding YX, Huang SM, Chen YC, Lee HJ, Sung CC, et al. Identification and characterization of a novel CASR mutation causing familial hypocalciuric hypercalcemia. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Feb 29;15. doi:10.3389/fendo.2024.1291160

Bölüm 5

GEBELİK ÖNCESİ, GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE TİROİD NODÜLLERİ VE TİROİD KANSERİNE YAKLAŞIM

Ali ÖZ[1]

GİRİŞ

Tiroid nodülleri doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülmekle birlikte gebelik öncesi değerlendirme, gebelik sırasında tanı ve tedavi kararları, postpartum dönemde emzirme ve radyoaktif iyot uygulamaları açısından özellik göstermektedir. Gebe olan ve olmayan kadınlar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalarda, tiroid nodülü görülme sıklığı birbirlerine benzer ve %9 ila %33 arasında olduğu gözlenmiştir (1,2). Bu nodüllerin de %6'lık küçük bir kısmı klinik açıdan önem taşımaktadır (3). Gebelik sırasında saptanan tiroid nodüllerinin en önemli risk faktörleri ise ileri yaş ve fazla doğum öyküsüdür (4). Nodül sayısı, boyutu, şüpheli ultrasonografik özelliklerin sıklığı gebe olan ve olmayan kadınlarda benzerdir (2).

Literatüre bakıldığı zaman gebelik öncesinde tiroid kanser öyküsü olduğu bilinen veya gebelik süresince yeni tiroid kanseri tanısı alan kadınlarda gebeliğin tek başına kanserin klinik seyrini olumsuz etkilemediği gösterilmiştir. Gebelik süresince tiroid kanserinin boyutu bir miktar artabilir, ancak bu artış klinik olarak anlamlı görülmemektedir (5). Gebelik süresince tiroid kanseri tanısı konulması daha ileri evrede bir hastalıkla ilişkili görünmemektedir. Ayrıca gebelik süresince DTC tanısı alan kadınlarda tedavinin doğum sonrasına ertelenmesi genel olarak tedavi yanıtını ve sağkalımı olumsuz etkilememektedir (6). Yine gebelik öncesi DTC tanısı olan ve cerrahi/RAİ tedavisi alan kadınlarda, gebelik varlığının kanserin nüks veya ilerlemesi gibi bir durumla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. DTC'nin nüks riski, klinik olarak progresyon göstermesi ve genel sağkalımı değerlendirildiğinde ise; gebe olmayan, gebelik öncesinde DTC öyküsü olan veya gebelik süresince

[1] Uzm. Dr., Konya Hadim Devlet Hastanesi – İç Hastalıkları – dr.ozali93@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-2252-1424

DOI: 10.37609/akya.4394.c20814

Tablo 1. Pratik Klinik Yaklaşım Algoritması (14)		
Dönem	***Nodül Yaklaşımı***	***Kanser Yaklaşımı***
Gebelik Öncesi	TSH ve USG; risk sınıfına göre TİİAB; semptomatik veya riskli benign nodüllerin tedavisini tamamlama	Gerekli cerrahiyi tamamlama; RAI kararını risk temelli verme; RAI sonrası en az 6 ay kontrasepsiyon; TSH hedefini düzenleme
Gebelik	TSH ve US; sintigrafi yok; endikasyon varsa TİİAB yapılabilir; benign ve indetermine nodüllerde çoğunlukla takip	Düşük riskli DTC'de cerrahiyi postpartum döneme erteleme; progresif veya invaziv kanserde cerrahi, mümkünse ikinci trimester; RAI kesin kontrendike
Postpartum / Emzirme	Ertelenen biyopsi veya cerrahiyi yeniden değerlendirme	Cerrahi emzirme sırasında yapılabilir; uyanıklık sonrası emzirme sürdürülebilir; I-131 öncesi emzirme en az 3 ay kesilmeli ve tedavi sonrası yeniden başlanmamalı

KAYNAKÇA

1. Jiskra J, Horacek J, Spitalnikova S, et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in women with positive thyroid screening in pregnancy: A double-centric, retrospective, cohort study. Eur Thyroid J 2022;11(2):e210011; doi: 10.1530/ ETJ-21-0011
2. Shokri S, Hekmatnia A, Farghadani M, et al. Thyroid volüme and nodular and diffuse thyroid diseases by ultrasonography in pregnant women: A case-control study. J Res Med Sci 2020;25:13; doi: 10.4103/jrms.JRMS_42_18
3. Ollero MD, Toni M, Pineda JJ, et al. Thyroid function reference values in healthy iodine-sufficient pregnant women and influence of thyroid nodules on thyrotropin and free thyroxine values. Thyroid 2019;29(3):421–429; doi: 10.1089/thy.2018.0324
4. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid 1993;3(1):7–9; doi: 10.1089/thy.1993.3.7
5. Oh HS, Kim WG, Park S, et al. Serial neck ultrasonographic evaluation of changes in papillary thyroid carcinoma during pregnancy. Thyroid 2017;27(6):773–777; doi: 10.1089/thy.2016.0618
6. Zhou H, Wu J, Shi L, et al. Analysis of delayed surgery and clinical outcomes in intermediate- and high-risk papillar thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(12):3389–3397; doi: 10.1210/clinem/dgac502
7. Nobre GM, Tramontin MY, Treistman N, et al. Pregnancy has no significant impact on the prognosis of differentiated thyroid cancer. Arch Endocrinol Metab 2021;65(6): 768–777; doi: 10.20945/2359-3997000000413
8. XiaoWC, Li X, Shan R, et al. Pregnancy and progression of differentiated thyroid cancer: A propensity score-matched retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(3):837–843; doi: 10.1210/clinem/dgad557

9. Xi C, Zhang Q, Song HJ, et al. Pregnancy does not affect the prognoses of differentiated thyroid cancer patients with lung metastases. J Clin Endocrinol Metab 2021;106(8): e3185–e3197; doi: 10.1210/clinem/dgab111
10. **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD).** *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* Ankara: TEMD; 2025. Tiroid Nodülleri S:135-142
11. Chen AC, Livhits MJ, Du L, et al. Recent pregnancy is not associated with high-risk pathological features of welldifferentiated thyroid cancer. Thyroid 2018;28(1):68–71; doi: 10.1089/thy.2017.0496
12. XiaoWC, Li X, Shan R, et al. Pregnancy and progression of differentiated thyroid cancer: A propensity score-matched retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(3):837–843; doi: 10.1210/clinem/dgad557
13. Zhou YQ, Zhou Z, Qian MF, et al. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: A meta-analysis. Mol Clin Oncol 2015;3(2):341–346; doi: 10.3892/mco.2014.472
14. Korevaar TIM, Leung AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association 2026 Guidelines for Thyroid Disease in Preconception, Pregnancy, and Postpartum. Thyroid. 2026 May;36(5):520-525. doi: 10.1177/10507256261445624. Epub 2026 May 31. PMID: 42219800.
15. Piek MW, Postma EL, van Leeuwaarde R, et al. The effect of radioactive iodine therapy on ovarian function and fertility in female thyroid cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Thyroid 2021;31(4):658–668; doi: 10.1089/thy.2020.0356
16. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, et al. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. Postgrad Med J 2002;78(916):92–93; doi: 10.1136/pmj.78.916.92
17. Kim HO, Lee K, Lee SM, et al. Association between pregnancy outcomes and radioactive iodine treatment after thyroidectomy among women with thyroid cancer. JAMA Intern Med 2020;180(1):54–61; doi: 10.1001/jamainternmed .2019.4644
18. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Effects of pregnancy on papillary microcarcinomas of the thyroid re-evaluated in the entire patient series at Kuma Hospital. Thyroid 2016; 26(1):156–160; doi: 10.1089/thy.2015.0393
19. Pasieka JL, Wentworth K, Yeo CT, et al. Etiology and pathophysiology of hypoparathyroidism: A narrative review. J Bone Miner Res 2022;37(12):2586–2601; doi: 10.1002/jbmr.4714
20. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. Management of endocrine disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: Review and evidence-based recommendations for management. Eur J Endocrinol 2019;180(2):R37–R44; doi: 10 .1530/EJE-18-0541
21. **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD).** *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* Ankara: TEMD; 2025. DTK'da Cerrahi Sonrası Değerlendirme S:191-211
22. Colombo C, De Leo S, Giancola N, et al. Persistent thyroid carcinoma and pregnancy: Outcomes in an italian series and review of the literature. Cancers (Basel) 2022;14(22): 5515; doi: 10.3390/cancers14225515
23. Driouich Y, Haraj NE, El Aziz S, et al. Impact of pregnancy on papillary thyroid carcinoma prognosis. Pan Afr Med J 2021;38:261; doi: 10.11604/pamj.2021.38.261 .22762
24. Ardawi MS, Nasrat HA, BA'Aqueel HS. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: A longitudinal study. Eur J Endocrinol 1997;137(4):402–409; doi: 10 .1530/eje.0.1370402
25. Kovarik J, Woloszczuk W, Linkesch W, et al. Calcitonin in pregnancy. Lancet 1980;1(8161):199–200; doi: 10 .1016/s0140-6736(80)90680-7
26. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. Crit Rev Clin Lab Sci 2007;44(2):151–178; doi: 10.1080/ 10408360601003143
27. Andrikopoulou A, Korakiti AM, Apostolidou K, et al. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: A case series. ESMO Open 2021;6(5):100262; doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100262

28. ACOG Committee Opinion No. 775: Nonobstetric surgery during pregnancy. Obstet Gynecol 2019;133(4):e285–e286; doi: 10.1097/AOG.0000000000003174
29. U.S. Nuclear Regulatory Commission. Advisory Committee on Medical Uses of Isotopes (ACMUI), Sub-Committee on Nursing Mother Guidelines for the Medical Administration of Radioactive Materials. 2019. Available from: https://www.nrc.gov/docs/ML1903/ ML19038A498.pdf [Last accessed: July 15, 2025].

Bölüm 6

2026 AMERİKAN TİROİD BİRLİĞİ (ATA) KILAVUZU IŞIĞINDA POSTPARTUM TİROİDİT

Sare Nur ORHAN ÖZ[1]

GİRİŞ

Postpartum tiroidit (PPT), doğumdan sonraki ilk 12 ay içinde ortaya çıkan, genellikle geçici seyreden otoimmün tiroid disfonksiyonunun karakteristik bir paternidir. Yalnızca canlı doğum sonrası değil, gebelik kaybı sonrasında da görülebilen bir durumdur. Gebelerin yaklaşık %8'inde görülebilmektedir. Klinik ve patolojik olarak ağrısız tiroidite benzerlik göstermektedir.

DOĞAL SEYİR VE KLİNİK TİPLERİ

Temel mekanizma, gebelik boyunca baskılanan maternal immün sistemin doğum sonrasında yeniden aktive olmasıdır. Bu immün rebound etki tiroid bezinde inflamasyon ve foliküler hücre hasarını oluşturur. Oluşan hasar ile kana salınan hormonlar, klasik trifazik bir seyri olan PPT kliniğinin ilk dönemini oluşturur ve destrüktif tirotoksikoz görülür. *Tirotoksik faz* genellikle doğum sonrası 1-6. aylar arasında ortaya çıkar. Bu faz genellikle hafiftir ve yaklaşık 0-3 ay sürer. Hastaların bir bölümü asemptomatik olabilmekle birlikte çarpıntı, tremor, terleme, huzursuzluk, sıcak intoleransı, yorgunluk ve kilo kaybı görülebilir. Genellikle postpartum 4-8. aylar arasında tiroid hormon depolarının tükenmesi ve foliküler hasar nedeniyle *hipotiroid faz* gelişir. Yorgunluk, halsizlik, kuru cilt, konstipasyon, soğuk intoleransı, kilo alma, konsantrasyon güçlüğü ve depresif yakınmalar bu dönemde görülebilen semptomlardır. Devam eden 2-3 ay içerisinde tiroid fonksiyonları çoğu hastada giderek normale döner *(iyileşme fazı)* ancak bütün hastalarda bu üç faz tamamen görülmez (1).

[1] Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, orhansare@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-8893-6816

DOI: 10.37609/akya.4394.c20815

LT4 tedavisi başlanması gerekene kadar her 4-8 haftada bir tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

Ötiroid, yalnızca TPOAb pozitifliği olan kadınlarda LT4 verilmesi PPT gelişimini engellemediği için bu grup kadınlarda LT4 tedavisi önerilmez (12,13).

SONUÇ

Postpartum tiroidit, doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde ortaya çıkabilen, çoğunlukla geçici seyirli ancak uzun dönemde kalıcı hipotiroidiye ilerleyebilen otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Klinik seyir yalnızca tirotoksik veya hipotiroid faz şeklinde olabileceği gibi, klasik olarak her iki fazın birbirini takip ettiği bifazik bir tablo da gösterebilir. Özellikle tirotoksik dönemde Graves hastalığından ayrım yapılması tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir; postpartum tiroiditte antitiroid ilaçların yeri bulunmazken semptomatik hastalarda beta blokerler, hipotiroid fazda ise hastanın semptomları, emzirme durumu ve gebelik planı dikkate alınarak LT4 kullanılabilir. Hastalık klinik ve biyokimyasal olarak düzelse dahi nüks ve kalıcı hipotiroidi riski nedeniyle uzun dönem tiroid fonksiyon takibi sürdürülmelidir.

KAYNAKÇA

1. Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, et al. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: A quantitative review. Thyroid 2006;16(6):573–582; doi: 10.1089/thy .2006.16.573
2. Varner MW, Mele L, Casey BM, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network, Bethesda, MD, USA. Progression of gestational subclini cal hypothyroidism and hypothyroxinemia to overt hypo thyroidism after pregnancy: Pooled analysis of data from two randomized controlled trials. Thyroid 2024;34(9): 1171–1176; doi: 10.1089/thy.2023.0616
3. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpar tum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(2): 334–342; doi: 10.1210/jc.2011-2576
4. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, et al. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. Br J Gen Pract 1997; 47(418):305–308.
5. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, et al. Postpartum thy roiditis: Long-term follow-up. Thyroid 2005;15(10): 1177–1181; doi: 10.1089/thy.2005.15.1177
6. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospec tive study of postpartum thyroiditis in southern Italy. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(3):652–657; doi: 10.1210/jc.2010-1980
7. Gaberscek S, Osolnik J, Zaletel K, et al. An advantageous role of spectral doppler sonography in the evaluation of thyroid dysfunction during the postpartum period. J Ultra sound Med 2016;35(7):1429–1436; doi: 10.7863/ultra.15.07033
8. Ide A, Amino N, Kang S, et al. Differentiation of postpar tum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. Thyroid 2014;24(6):1027–1031; doi: 10.1089/thy.2013.0585
9. Korevaar TIM, Leung AM, Alexander EK, Bliddal S, Boelaert K, Brenta G, Chou R, Dhillon-Smith R, Dosiou C, Eaton JL, Guan H, Kilpatrick SJ, Lasserre BJ, Lee SY, Maraka S, Meister

KD, Morris-Wiseman LF, Nguyen CT, Pearce EN, Shan Z. American Thyroid Association 2026 Guidelines for Thyroid Disease in Preconception, Pregnancy, and Postpartum. Thyroid. 2026 May;36(5):481-544. doi: 10.1177/10507256261445624. Epub 2026 May 31. PMID: 42219800.

10. Minaldi E, D'Andrea S, Castellini C, et al. Thyroid auto immunity and risk of post-partum depression: A system atic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Endocrinol Invest 2020;43(3):271–277; doi: 10.1007/ s40618-019-01120-8
11. Schmidt P, Longoni A, Pinheiro RT, et al. Postpartum depression in maternal thyroidal changes. Thyroid Res 2022;15(1):6; doi: 10.1186/s13044-022-00124-6
12. Petranović Ovčariček P, Görges R, Giovanella L. Otoimmün Tiroid Hastalıkları. Semin Nucl Med. 2024 Mart; 54 (2):219-236.
13. Korevaar TIM, Leung AM, Alexander EK, Bliddal S, Boelaert K, Brenta G, Chou R, Dhillon-Smith R, Dosiou C, Eaton JL, Guan H, Kilpatrick SJ, Lasserre BJ, Lee SY, Maraka S, Meister KD, Morris-Wiseman LF, Nguyen CT, Pearce EN, Shan Z. American Thyroid Association 2026 Guidelines for Thyroid Disease in Preconception, Pregnancy, and Postpartum. Thyroid. 2026 May;36(5):481-544.

Bölüm 7

NEFROLOJİDE FABRY HASTALIĞI: TANI VE TEDAVİ

Erdem BARAN[1]

GİRİŞ

Fabry hastalığı, GLA genindeki patojenik varyantlar sonucunda alfa-galaktosidaz A (α-Gal A) enziminin aktivitesinin azalması veya tamamen kaybolmasıyla karakterize, X'e bağlı kalıtılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Enzim aktivitesindeki yetersizlik, globotriaozilseramid (Gb3) ve ilişkili glikosfingolipidlerin hücrelerde birikmesine yol açarak başta böbrekler, kalp, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem olmak üzere çok sayıda organı etkiler. Böbreklerde endotel hücreleri, podositler ve diğer renal hücresel yapılarda meydana gelen birikim, ilerleyici böbrek hasarının gelişimine katkıda bulunur. Renal tutulum genellikle proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile başlar; zaman içerisinde kronik böbrek hastalığına (KBH) ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilir. Bu nedenle renal bulguların düzenli olarak izlenmesi, hastalığın erken dönemde saptanması açısından kritik öneme sahiptir.

Güncel yenidoğan tarama çalışmaları Fabry hastalığının daha önce tahmin edilenden daha sık olabileceğini düşündürmekle birlikte, hastalığın yaklaşık 40.000 erkekten 1'ini etkilediği bildirilmektedir (1). Heterozigot kadınlarda, rastlantısal X kromozomu inaktivasyonuna bağlı olarak klinik bulgular oldukça geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir (2). Hastaların önemli bir bölümünde ilk semptomların ortaya çıkması ile kesin tanının konulması arasında on yılı aşan gecikmeler yaşanabilmektedir (3). Erken tanı ve uygun tedavinin başlanması, SDBH'ye ilerlemeyi önemli ölçüde yavaşlatabilir veya önleyebilir, yaşam kalitesini artırabilir ve diğer organ sistemlerine ait komplikasyonların gelişimini azaltabilir. Bu nedenle nefrologların, özellikle ilerleyici KBH, nedeni açıklanamayan proteinüri veya Fabry hastalığını düşündüren aile öyküsü bulunan hastalarda bu hastalığı ayırıcı tanıda göz önünde bulundurmaları büyük önem taşımaktadır.

[1] Uzm. Dr., Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, drerdembaran@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5660-4557

DOI: 10.37609/akya.4394.c20816

Hastalığa özgü tedaviler, uygun hastalarda enzim replasman tedavisi (ERT) ve migalastat gibi farmakolojik şaperon tedavilerini içermektedir. Bununla birlikte optimal renal sonuçların elde edilmesi için proteinürinin azaltılması, kan basıncının kontrolü, KBH komplikasyonlarının yönetimi ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılması gibi standart nefroprotektif yaklaşımlar da tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır.

SDBH gelişen hastalarda böbrek transplantasyonu etkili bir renal replasman tedavisi seçeneğidir; ancak transplantasyon Fabry hastalığının sistemik metabolik bozukluğunu ortadan kaldırmadığından kardiyak, nörolojik ve diğer ekstrarenal tutulumların izlenmesine devam edilmelidir.

Sonuç olarak, Fabry hastalığında erken şüphe, doğru tanı, aile bireylerinin sistematik olarak taranması, uygun hastalarda hastalığa özgü tedavinin erken başlanması ve yaşam boyu multidisipliner izlem, geri dönüşümsüz organ hasarının sınırlandırılması ve uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesi açısından temel öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40. doi:10.1086/504601.
2. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2):112-128. doi:10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
3. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010;103(9):641-659. doi:10.1093/qjmed/hcq117.
4. Anania M, Pieruzzi F, Giacalone I, et al. Identification of four new mutations in the GLA gene associated with Anderson-Fabry disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):473. doi:10.3390/ijms26020473.
5. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-427. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
6. Čerkauskaitė A, Čerkauskienė R, Miglinas M, et al. Genotype-phenotype correlation in a new Fabry-disease-causing mutation. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5):122. doi:10.3390/medicina55050122.
7. Zhou H, Wang S, Chen Y, et al. Fabry disease with genetic variants of unknown significance and concomitant immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2024;49(1):799-811. doi:10.1159/000541207.
8. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. Accumulation of globotriaosylceramide in podocytes in Fabry nephropathy is associated with progressive podocyte loss. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(4):865-875. doi:10.1681/ASN.2019050497.
9. Rozenfeld P, Feriozzi S, Braun F. The role of tubular cells in the pathogenesis of Fabry nephropathy. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1386042. doi:10.3389/fcvm.2024.1386042.
10. Capelli I, Martano L, Berti GM, et al. The role of kidney biopsy in Fabry disease. *Biomedicines***.** 2025;13(4):767. doi:10.3390/biomedicines13040767.

11. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. *Kidney Int Suppl.* 2008;(111):S29-S32. doi:10.1038/ki.2008.522.
12. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J***.** 2007;28(10):1228-1235. doi:10.1093/eurheartj/ehm153.
13. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016;89(1):44-54. doi:10.1111/cge.12613.
14. Desnick RJ, Wasserstein MP, Banikazemi M. Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy. *Contrib Nephrol.* 2001;136:174-192. doi:10.1159/000060184.
15. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, et al. Plasma LysoGb3: a useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):57-61. doi:10.1016/j.ymgme.2016.10.006.
16. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. *Nephron***.** 2015;129(1):16-21. doi:10.1159/000369309.
17. Effraimidis G, Rasmussen ÅK, Dunoe M, et al. Systematic cascade screening in the Danish Fabry Disease Centre: 20 years of a national single-centre experience. *PLoS One.* 2022;17(11):e0277767. doi:10.1371/journal.pone.0277767.
18. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. *Genes (Basel).* 2022;13(9):1619. doi:10.3390/genes13091619.
19. Tsurumi M, Suzuki S, Hokugo J, et al. Long-term safety and efficacy of agalsidase beta in Japanese patients with Fabry disease: aggregate data from two post-authorization safety studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(5):589-601. doi:10.1080/14740338.2021.1891221.
20. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet***.** 2015;52(5):353-358. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102797.
21. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743-2749. doi:10.1001/jama.285.21.2743.
22. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1547-1557. doi:10.1681/ASN.2006080816.
23. Lenders M, Stypmann J, Duning T, et al. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):256-264. doi:10.1681/ASN.2014121226.
24. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: a review in Fabry disease. *Drugs.* 2019;79(5):543-554. doi:10.1007/s40265-019-01090-4.
25. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198.
26. Domm JM, Wootton SK, Medin JA, et al. Gene therapy for Fabry disease: progress, challenges, and outlooks on gene-editing. *Mol Genet Metab***.** 2021;134(1-2):117-131. doi:10.1016/j.ymgme.2021.07.006.
27. Beraza-Millor M, Rodríguez-Castejón J, Del Pozo-Rodríguez A, et al. Systematic review of genetic substrate reduction therapy in lysosomal storage diseases: opportunities, challenges and delivery systems. *BioDrugs.* 2024;38(5):657-680. doi:10.1007/s40259-024-00674-1.
28. Linhart A, Dostálová G, Nicholls K, et al. Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):332. doi:10.1186/s13023-023-02937-6.
29. Suarez MLG, Thongprayoon C, Hansrivijit P, et al. Outcomes of kidney transplantation in Fabry disease: a meta-analysis. *Diseases (Basel).* 2020;9(1):2. doi:10.3390/diseases9010002.

30. Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, et al. Kidney transplant in Fabry disease: a revision of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):284. doi:10.3390/medicina56060284.
31. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524-529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529.
32. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009;11(11):790-796. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb.

Bölüm 8

COVID-19 TANILI HASTALARDA MEDİKAL TEDAVİLERİN EKG ÜZERİNE ETKİSİ

Hüseyin GENCER[1]
Ali ÇETİNKAYA

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), solunum sistemi bulgularının yanında miyokard hasarı, ritim bozuklukları ve kardiyak iletim değişiklikleriyle seyredebilir. Enfeksiyonun sistemik etkileri, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar ve kullanılan ilaçlar aynı hastada bir araya gelebildiğinden, elektrokardiyografik bir anormalliğin nedenini tek bir etkene bağlamak çoğu zaman mümkün değildir. Elektrokardiyografi (EKG), bu etkileşimin değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilen ve tekrarlanabilen bir yöntemdir. Erken pandemi kohortları, aritmi sıklığının özellikle ağır hastalık ve yoğun bakım gereksinimiyle birlikte arttığını göstermiştir (1,2).

Pandeminin başlangıcında hidroksiklorokin, makrolidler ve farklı antiviral ilaçlar sınırlı etkinlik kanıtına dayanılarak kullanılmıştır. Bu dönemde gerçekleştirilen çalışmalar, tedavilerin olası kardiyak zararlarını değerlendirmek açısından tarihsel bir veri kaynağıdır. Gencer'in Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürüttüğü, 212 erişkin hastayı kapsayan uzmanlık tezi de bu çerçevede EKG bulguları ile tedavi ve hasta özellikleri arasındaki ilişkileri incelemiştir. Daha sonra tamamlanan randomize çalışmalar, erken dönemde kullanılan bazı ilaçların beklenen klinik yararı sağlamadığını ortaya koymuş; hidroksiklorokinin COVID-19 tedavisindeki yeri ortadan kalkmıştır (3,4).

Bu bölümde COVID-19'da elektrofizyolojik etkilenmenin temel mekanizmaları, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) ölçümünün özellikleri, medikal tedavilere ilişkin kardiyak güvenlilik verileri ve klinik izlem ilkeleri ele

[1] Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, huseyinrahmigencer@gmail.com. ORCID iD: 0009-0004-0506-9725

[2] Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, dracetinkaya@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8485-0982

DOI: 10.37609/akya.4394.c20817

SONUÇ

COVID-19 tanılı hastalarda EKG bulguları, enfeksiyonun sistemik etkileri ile tedavilerin ve hastaya ait özelliklerin ortak sonucudur. QTc uzaması önemli bir güvenlilik göstergesidir; ancak tek başına ciddi aritmi anlamına gelmez. PR ve QRS değişiklikleri, bradikardi ve ilaç etkileşimleri de değerlendirmeye katılmalıdır. Erken pandemi döneminde kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisin gibi tedavilerin günümüzdeki yeri, sonradan elde edilen randomize etkinlik verileri doğrultusunda yorumlanmalıdır (3,6,17).

İki yüz on iki hastalık tez kohortunda QTc uzaması %13,7 oranında bildirilmiş ve ileri yaşla ilişkili bulunmuştur. Tedavi grupları arasında anlamlı fark gösterilememesi, küçük ve dengesiz gruplara dayalı gözlemsel tasarım içinde değerlendirilmelidir. Çalışma, ilaçların güvenli veya etkisiz olduğunu tek başına kanıtlamaz; EKG izlemi ve ilaç etkileşimi farkındalığının önemini destekleyen klinik bir gözlem sunar. Uygulamada temel yaklaşım, etkili tedaviyi doğru hastaya seçmek, düzeltilebilir riskleri azaltmak ve izlem yoğunluğunu hastanın riskine göre düzenlemektir.

KAYNAKÇA

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
2. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-1444. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
3. RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2030-2040. doi:10.1056/nejmoa2022926.
4. Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. (17/09/2026 tarihinde https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/ adresinden ulaşılmıştır).
5. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
6. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233. doi:10.1161/cir.0000000000000905.
7. Aromolaran AS, Srivastava U, Alí A, et al. Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0208321. doi:10.1371/journal.pone.0208321.
8. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047-1060. doi:10.1161/circulationaha.109.192704.
9. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U

waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(11):982-991. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.014.

10. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring?. *Journal of the American Heart Association.* 2016;5(6):e003264. doi:10.1161/jaha.116.003264.
11. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, et al. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation.* 2020;141(24):e906-e907. doi:10.1161/circulationaha.120.047521.
12. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;5(9):1036-1041. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
13. Pavri BB, Kloo J, Farzad D, et al. Behavior of the PR interval with increasing heart rate in patients with COVID-19. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1434-1438. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.009.
14. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1425-1433. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.014.
15. Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2020;13(6):e008662. doi:10.1161/circep.120.008662.
16. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020;383(21):2041-2052. doi:10.1056/nejmoa2019014.
17. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2021;397(10274):605-612. doi:10.1016/s0140-6736(21)00149-5.
18. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England Journal of Medicine.* 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/nejmoa2007764.
19. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England Journal of Medicine.* 2022;386(4):305-315. doi:10.1056/nejmoa2116846.
20. Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(5):791.e5-791.e8. doi:10.1016/j.cmi.2021.02.013.
21. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/nejmoa2118542.
22. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2022;112(6):1191-1200. doi:10.1002/cpt.2646.
23. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;80(20):1912-1924. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.800.
24. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/nejmoa2021436.
25. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2013;6(4):479-487. doi:10.1161/circoutcomes.113.000152.