

8. Endokrin Hastalıklar ve Akciğer

Uzm. Dr. Ayshan MAMMADOVA¹, Prof. Dr. Nilgün YILMAZ DEMİRCİ²

¹ Özel Keçiören Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Endokrin sistem endokrin bezlerden salgılanan hormonlar sayesinde vücudun çeşitli organları arasında metabolik denge durumunu korumak ve devam ettirmekle hükümlüdür. Salınan bu hormonlar akciğer morfolojisinde ve solunumun regülasyonunda önemli rol oynar. Tiroid, hipofiz, paratiroid, adrenal bez fonksiyon bozuklukları ve Diyabetes mellitus, obezitenin solunum sistemi üzerine çeşitli etkileri vardır. Bu bölümde erişkin endokrin hastalıklarının pulmoner manifestasyonları sunulacaktır.

TİROİD HASTALIKLARI

Tiroid hormonlarının en belirgin etkisi; dokuların metabolizma hızını ve oksijen kullanma hızını artırmasıdır. Vücuttaki tüm organ ve hücrelerin düzenli ve dengeli bir şekilde çalışmasını sağlar. Aynı zamanda tiroid hormonları akciğerlerin büyüme ve gelişiminde ve surfaktan sisteminin gelişiminde önemli rol oynar. Bu yüzden bu hormonların eksikliği veya fazlalığı akciğere patolojik etkileri mevcuttur.

Hipotiroidili hastalarda; belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin neden olduğu metabolik olaylarda yavaşlama ve dokularda glukozaaminoglikanların intertisyel dokuda birikimi sonucu açığa çıkar. Hipotiroidizme bağlı olarak halsizlik, kabızlık, ciltte kuruluk, kiloda artış, yüzde, ellerde ve ayaklarda şişme gibi semptomların yanı sıra egzersiz dispnesi, solunum yetmezliği, alveolar hipoventilasyon, santal veya obstrüktif uyku apnesi ve plevral efüzyon görülebilir. Solunum fonksiyon testleri obez olmayan hastalarda normalken, obezlerde akciğer volümleri hafif düşüktür (1). Normal akciğer hacmine sahip obez olmayan bazı hipotiroidi hastalarında karbon monoksit difüzyon kapasitesi düşük olabilir, bu değ-

şiklik replasman tedavisi ile düzeltilebilir. Miksödemle bağlı plevral efüzyon nadir görülmekle birlikte, ağır vakalarda plevral, perikardiyal ve peritoneal sıvı sık gözlemlenmektedir. Sıvı genelde eksüda vasıfta olmaktadır, ancak perikardiyal efüzyon eşlik ederse çoğu zaman transüda özelliğindedir (2). Noninflamatuar, seröz veya seröanjinoz, tek veya çift taraflı olabilir. Miksödemle ilişkili plevral efüzyonların tedavisi tiroid hormon replasmanıdır (3).

Bazı çalışmalarda Covid-19 ile ilişkili primer hipotiroidizm vakaları bildirilmiş olup, Covid-19' lu hipotiroidili hastaların hastane içi mortalitesinin, ötiroidili Covid-19 hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4).

Hipertiroidili hastalarda; halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, iştah artışı, terleme, göz belirtileri, diyare, efor ve istirahat dispnesi görülebilir (5). Yüksek tiroid hormonu seviyeleri, özellikle merkezi sistemde ventilasyon dürtüsü artırarak hiper-ventilasyona neden olmakla birlikte hipoksi ve hiperkapniye ventilatuar yanıtın artmasını indükler (6). Bu hastalarda kas zayıflığına bağlı olarak inspiratuar ve ekspiratuar kaslarda miyopati gelişebilir bu da so-

nuç olarak solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Hipertiroidi hastalarında tedavi ile kontrol altına alınan vital kapasitede azalma görülmektedir (7).

Yapılan çalışmalarda, Graves hipertiroidizmi olan hastaların bir kısmında serum immünoğlobulin E' nin yükselmesiyle atopik bir arka plan tanımlamıştır (1). Hipertiroidizm tedavisinde uygulanan β -blokerlerin hipertiroidi hastalarında alerjik bronşiyal astım birlikteliği mevcutsa astımı ağırlaştırabileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Hipertiroidili hastalarda fazla salınan tiroid hormonu pulmoner damarları doğrudan etkileyerek vazodilatör/vazokonstrüktör dengesini bozarak pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olabilir (8).

Tiroid hipertrofisi (guatr); tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanan guatr, nodüler ve nodülsüz olarak iki ayrı grupta incelenir. Guatr bazen hiçbir belirtiyeye yol açmazken bazen öksürük, ağrı ve nefes darlığı gibi şikayetlere neden olur. Guatr substernal yerleşim gösterdiğinde anterosüperior mediastinal kitle şeklinde görülür. Supin pozisyonda hava akımını sınırlayabilir. Guatr, ilaçla, cerrahi yöntemlerle ve radyoaktif iyot tedavisi yöntemlerinden biri ya da birkaçı ile tedavi edilebilir. Özellikle bası semptomu olan hastalarda cerrahi rezeksiyon ile semptomlar rahatlar (9).

DIYABETES MELLİTUS (DM)

DM; relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan "insülin direnci" nedeniyle ortaya çıkan, multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Genetik yatkınlık, obezite, fiziksel aktivite azlığı, bozulmuş glukoz toleransı, gebelikte diyabet öyküsü, diyet ve inflamatuvar mediyatörlere ek olarak aktif sigara içiciliği DM gelişimi ile ilişkilidir. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur [beden kütle indeksi (BKİ) > 25 kg/m²]. BKİ ölçümüne göre obez ya da fazla kilolu olduğu saptanmayan hastalarda da vücut yağ oranında artış saptanabilmektedir. DM'nin birçok sistem üzerinde etkisi olmakla birlikte, solunum sistemi üzerinde bir çok etkisi vardır (Tablo 1) (10).

DM'un solunum fonksiyonlarına etkisi erken yaşlarda dahi kendini gösterebilmektedir. DM'un solunum fonksiyonlarına etkisini araştıran çalışmalarda bazı çelişkiler olsa da klinik anlamlı bir fonksiyon değişikliği yapmadığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak hastalardan rutin olarak solunum fonksiyon testi istenmesine gerek yoktur (11).

Tablo 1. DM'un pulmoner komplikasyonları.

- Akciğer fonksiyon anormallikler (tipik olarak münör azalma)
 - ↓ Vital kapasite
 - ↓ Elastik recoil
 - ↓ Kompliyans
 - ↓ Total akciğer kapasitesi
 - ↓ Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi
 - ↓ Karbon monoksit transfer faktörü
 - ↓ Maksimal oksijen alımı
 - ↓ İnspiratuar kas uzunluğu
- Sol ventrikül disfonksiyonu
- Plevral effüzyon
- İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
- KOAH
- Astım
- Pulmoner Hipertansiyon
- Obstrüktif uyku apne
- İnfeksiyonlar
 - Toplumsal kökenli pnömoni
 - Legionella pnömonisi
 - Aspirasyon pnömonisi
 - Mukormikoz infeksiyonu
- Tüberküloz

DM'a bağlı otonom nöropati, bu popülasyonun yaklaşık %30'unda görülmekle birlikte solunum sistemine yansıması kendini fonksiyon bozukluğu şeklinde gösterir. En sık görülen etkiler etkileri; öksürük refleksinde azalma, uykuda solunumun bozulması, aspirasyon riskinde artma ve inspiratuar yükün algılanmasında azalmadır. Diyabetik hastalarda uyku esnasında olan solunum düzensizlikleri özellikle de Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OSAS) artmasının diyabetik otonom nöropatiye bağlı olabileceği düşünülmektedir (10).

DM'daki en sık ve en ciddi pulmoner komplikasyon enfeksiyonlardır. Nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve bakterisidal aktivitelerinin bozulması stafilokok ve gram negatif bakteri enfeksiyonlarına, monositlerin fagositik aktivitelerinin azalması ise fungal enfeksiyonlara, özellikle de mukormikoz enfeksiyonlarına eğilimi artırmaktadır. Buna bağlı olarak bu hastalarda gram-negatif bakteriler (*Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*, pulmoner tuberküloz, fungal enfeksiyonlar (*Coccidioidomycosis*, *Aspergillosis* ve *Mucormycosis*) daha sık görülür. Bu patojenlerin yanı sıra gram-negatif enterik basiller ve *P. aeruginosa* gibi bazı patojenlerin DM'da görülme sıklığı az saptanmıştır (10). Diyabetik hastalarda karşılaşılan enfeksiyonla-

ra bağlı mortalite ve morbidite oranı diğer hastalara kıyasla daha yüksek olduğundan pnömokok aşısı ve influenza aşuları tüm DM'lu hastalara önerilmeli ve yapılmalıdır. Ülkemizde iki çeşit pnömokok aşısı [13 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve 23 valanlı pnömokok polisakkarid aşı (PPSV23)] vardır. Altmışbeş yaş ve üzerindeki hastalarda önce PCV13, bir yıl sonra PPSV23 yapılır. Hasta bu aşuları 65 yaş öncesinde olmuş ve PPSV23 uygulamasının üzerinden beş yıl veya daha fazla zaman geçmişse PPSV23 aşısı tekrarlanır (12).

Diyabetik hastalarda, aspirasyon pnömonisinin gelişim sebebi olarak otonom nöropatiye bağlı farengeal disfonksiyon ve diyabetik gastroparezi gösterilmektedir. Ayrıca, diyabetik hastalarda hipoglisemi ve ketoasidoz komaları esnasında görülen şuur kayıpları da aspirasyon riskini artırmaktadır. Bu hastalarda orofarengeal mukozada diyabetik olmayanlara göre gram-negatif kolonizasyon fazla olduğundan aspirasyon pnömonilerinde etken olarak öncelikle gram-negatif bakteriler ve anaeroblar düşünülmelidir.

DM'lu hastalarda hücrel ve humoral yanıtta meydana gelen fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak tüberküloz daha sık görülmektedir. Pek çok çalışmaya göre diyabetik hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun normal popülasyona göre iki-dört kat fazla olduğu bildirilmiştir (13). Diyabetik kişilerde diyabetik olmayanlardan farklı olarak atipik yerleşim daha sık olmakla beraber, akciğer parankimi tutulumu ve kaviter hastalık daha fazla izlenmektedir. Özellikle alt loblarda ve üst lobların anterior segmentlerinde tüberküloz yerleşiminin daha sık olduğu görülmüştür. Mikrovasküler dolaşımın ve dolayısıyla doku perfüzyonunun yetersiz olması nedeni ile enfeksiyona yanıtın azaldığı bilinmektedir. Tip 1 DM'lu hastalarda daha çok akut başlangıçlı ve belirgin klinik semptomlu bir tüberküloz görülürken, Tip 2 DM'lu hastalarda genellikle asemptomatik veya yavaş seyirli bir tüberküloz enfeksiyonu ile karşılaşılır. DM'lu hastalardaki tüberküloz mortalitesi de daha yüksektir. Hastalarda tedavi sonrası relaps diyabetik olmayanlara göre daha fazladır. Özellikle kan şekeri regülasyonu iyi olmayan hastalarda bu durum daha sıktır (14). Bu hastalarda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi süresi açısından bir fark yoktur. Ancak tüberküloz tedavisi uygularken rifampisin, sülfanülüre grubu oral antidiyabetikleri inaktive eden karaciğer enzimlerini etkilemesi nedeni ile hipoglisemi ataklarına yol açabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, izoniazid kullanımının periferik nöropatiyi daha da

artıracağı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden tedavi verilirken yan etkiler açısından yakından takip edilmesi gerekmektedir.

DM' daki diğer bir sık görülen bulgu mikroanjiopati-dir. Patogeneğinde, serumda yüksek glikoz düzeyi ve ekstraselüler matrikste protein ve peptitlerin nonenzimatik glikolizasyonunda artma ana rol oynar. Alveolar duvarlarda kalınlaşma, bazal laminada kollajen ve elastin artımı geliştiği gösterilmiştir. Retina ve böbrek gibi daha küçük damar ağına sahip organlarda tutulum hastalığın süresiyle ilişkili olsa da pulmoner komplikasyon daha geç ortaya çıkmaktadır, bu da alveolo-kapiller ağın rezervi ile ilişkilidir. Akciğer interstisyel alanındaki bu değişikliklerin (kapiller ve epitelyal bazal laminada kalınlaşma, kolajen birikimi) akciğer fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği sonucunu akla getirmektedir (15).

Diyabet ve kanser arasında güçlü bir bağlantı vardır. Diyabetli hastalarda kanserin prognozu daha kötüdür ve kansere bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan bireylere kıyasla %40 daha fazladır. Diyabet hastalarındaki kanser ve mortalite risklerindeki artışta obezite, fiziksel inaktivite, insülin direnci, kronik düşük dereceli inflamasyon ve hipergliseminin rolü olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda metformin en sık reçete edilen oral antidiyabetik ilaçlardan biridir ve metforminin malign hücrelerin çoğalmasını önleyerek, hücre döngüsünün, apoptozun durmasını tetikleyerek ve tümör büyümesini baskılayarak doğrudan bir antikanser etkiye sahip olabileceğini kanıtlanmıştır (16).

İdiyopatik pulmoner fibroz gelişiminde rol oynayan tip 1 pnömositlerin yokluğu, fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması, matriks metaloproteinazların aktivasyonu gibi mekanizmalar tip 1 ve tip 2 DM'un seyri sırasında gözlemlendiğinden, pulmoner fibrozisin tip 1 ve tip 2 DM ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (17).

Kistik fibrozla ilişkili DM gelişimi, kistik fibrozlu hastalarda pulmoner alevlenmelerde artış, daha kötü akciğer fonksiyonu ve erken ölüm dahil olmak üzere sıklıkla daha kötü sonuçlara yol açar (18).

Diyabet varlığının Covid-19 enfeksiyonu gelişme riskini arttırdığına dair kanıt yoktur. Öte yandan, pandeminin başından itibaren yapılan tüm çalışmalarda Covid-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditenin kronik hastalıkları olan kişilerde daha fazla olduğu saptanmış, diyabet en sık görülen komorbiditeler arasında yer almıştır (19).

OBEZİTE

İnsan vücudunda yağ kütlesi miktarının diğer bileşenleri içeren yağsız kütleye göre aşırı miktarda artmış olması, diğer bir tanımla, vücut kütle sinin boy uzunluğuna göre çok daha fazla olması obezite olarak tanımlanmaktadır (BMI \geq 30 kg/m²). Android obezitenin akciğer mekaniği üzerinde jinoid obeziteden daha doğrudan bir etkisi olması muhtemeldir. Obzitenin mekanik etkileri hava yollarının daralması ve kapanmasına ve solunum sistemi direncinin artmasına neden olur. Mediastende ve karın boşluklarında yağ birikmesi, akciğerlerin ve göğüs duvarının mekanik özelliklerini önemli ölçüde değiştirir ve bu, akciğerlerin normal fizyolojisi ve işlevindeki değişikliklere katkıda bulunur. Obzite ile yaygın olarak ilişkilendirilen solunum semptomları hırıltı, nefes darlığı ve ortopedidir.

Obez olgularda subkutan ve periluminal yağ dokusu artışı ile farinks daralır. Bu durum ayrıca hava yolu kompliyansını etkiler ve hava yolu kollapsına yol açar. Obzite uyku apne gelişimi için sadece risk faktörü olmayıp, uyku apne sendromunun sonucudur. Ayrıca, bu hastalarda tekrarlayan kronik üst hava yolu kollapsı ve oksijen desatürasyonu hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona ve dolayısıyla pulmoner hipertansiyona yol açar.

Obezite, ventilasyonun üst loblara doğru dağılımını değiştirir, bu da muhtemelen ventilasyon homojensizliğine ve solunum yolu hastalıklarının yüküne katkıda bulunur (20). Bu hastaların influenza ve bakteriyel pnömoniye karşı artan bir duyarlılığa sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, bu hastaların daha ağır seyretmesi ve ölüm riski daha yüksek olduğu bilinmektedir (21). Obez hastalarda Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) gelişme riski de yüksektir, ancak paradoksal olarak ölüm riski düşüktür (22). Bazı çalışmalarda solunum kas kuvvetinin bir ölçüsü olan maksimal inspiratuar basıncın 65 ile 85 yaşları arasında yılda yaklaşık 0.8 ile 2.7 cmH₂O azaldığı ve erkeklerde daha büyük düşüşlerin gözleendiği gösterilmiştir (23).

Obezitede adipoz dokuda en bol bulunan antiinflamatuar adipokin olan adiponektinin ekspresyonu belirgin şekilde azalır. Bir proinflamatuar adipokin olan leptinin ekspresyonu astımı olan obez hastalarda artar. Obzitede artan diğer inflamatuar mediatörler arasında tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin (IL-) 8 ve IL-6, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) dir. Bu inflamatuar mediatörler salı-

nımı sonucunda hava yollarında inflamasyon artar. Obzitenin en iyi tedavisi kilo vermek olup, obezitenin neden olduğu solunum sistemi fizyolojik sonuçları geri döner (20-23).

HİPOFİZ BEZİ BOZUKLUKLARI

Akromegali

Akromegali büyüme hormonunun (GH) aşırı salınımı sonucu gelişen yavaş ilerleyen klinik bir sendromdur. %90'dan fazlasında etyolojide GH salgılayan hipofiz adenomları (somatotrop adenom) yer alır. Akromegali hastalığının klinik bulgularının ortaya çıkmasında aşırı salgılanan GH ve bunun da etkisiyle karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) rol oynamaktadır. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre genellikle 12 yıla kadar uzar. Akromegali hastalarında GH/IGF-1 artışına bağlı olarak yumuşak doku büyümesi, aşırı terleme, tipik yüz görünümü (frontal belirginleşme, büyük ve kaba burun, prognatizm, dişlerin arasının açılması) vardır. GH'nun arttığı akromegali olgularında tiroid hipertrofisi (trakeal daralmaya neden olur), mandibula ve maksilla boyutunda artış, inspiratuar kollaps ile hipofaringeal şişlik, enfeksiyonlarla şiddetlenen küçük hava yollarının daralması, solunum kas zayıflığı, makroglossi, nazal polip, orofaringeal havayolu darlığı, vokal kord restriksiyonu ve ödemi gelişebilir. Yüksek GH ve IGF-1 seviyeleri aynı zamanda solunum yollarının etrafındaki kemik ve yumuşak doku hiperplazisini teşvik ederek solunum yollarında anatomik yapısal değişikliklere ve ikincil solunum fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu nedenle, solunum fonksiyon bozukluğu akromegali hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Çalışmalar, yüksek GH ve IGF-1 seviyelerinin, dereceli bronş ve bronşiyol duvar kalınlaşmasına, akciğer kompliyansının azalmasına, küçük hava yolu darlığına vb. neden olmanın yanı sıra sol ve sağ ana bronş çapını artırabileceğini göstermiştir (24). Akromegali tanısı olan hastalarda solunum fonksiyon testi değerlendirilmesinde, alveolar hipertrofiye bağlı olarak akciğer volümlerinde artış olduğu saptanmıştır (25). Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) normal sınırlarda olabileceği gibi artmış da bulunabilir. Bu hastalarda kas gücü zayıfladığı için normal popülasyona göre MİP ve maksimum espiratuar basıncı (MEP), özellikle MEP değeri azalmaktadır (25).

Anatomic etkilenmeye bağlı olarak akromegali olgularında OSAS başta olmak üzere uyku ile ilişkili bozukluklar sık saptanmaktadır (26). Akromegali hastalarının bazılarında cerrahi veya tıbbi tedavi

(somatostatin analogu) sonrası OSAS'da bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ancak kontrollü akromegali hastalarının %40' ında kalıcı OSAS vardır ve pozitif hava yolu basıncı tedavisinin başlatılması veya titre edilmesi gerekebilir (27).

ENDOKRİNOLOJİK PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Paraneoplastik sendrom (PNS) bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, yerleşim yerlerinden uzaktaki, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirti ve bulgulardır. Belirtiler tümör hücrelerinin hormon veya sitokinler gibi biyolojik olarak aktif komponentler sekrete etmesi sonucunda oluşur. Sık görülen endokrinolojik PNS'lar Tablo 2'de verilmiştir (28).

Paraneoplastik sendromun en çok görüldüğü kanserler; akciğer kanseri, meme kanseri, lenfoma ve over kanseridir. Sık görülen paraneoplazilerin bilinmesi önemlidir, çünkü bazı hastalarda tümör tanısı olmayıp tarafımıza PNS kliniğiyle başvurabilir ve bundan sonra yapılan araştırmalar sonucu tümör varlığı gösterilebilir.

ADRENAL BEZ BOZUKLUKLARI

Endojen Cushing Sendromu

Endojen Cushing sendromu, aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasından veya adrenal korteksten otonom kortizol salınımından kaynaklanır. Buna hipofiz adenomları, adrenal bezin adenomları veya adenokarsinomalar, ektopik olarak ACTH sal-

gılayan küçük hücreli akciğer kanserleri, karsinoid tümörler, feokromasitoma ya da pankreas ada hücre kansinomları neden olabilir (29). Cushing sendromunun solunum belirtileriyle bağlantısı, hiperkortizolizmin fırsatçı akciğer enfeksiyonlarına, özellikle *Aspergillus*, *Nocardia*, *Cryptococcus*, *P. jiroveci* ve *M. tuberculosis*'e yatkınlığı artırmasıdır. Özellikle *P. jiroveci* pnömonisi sabah kortizolu daha yüksek seviyelerde olanlarda görülür (30). Bu hastaların tedavisinde akciğer enfeksiyonuna uygun olarak antibiyotik tedavinin yanı sıra kortizol seviyesini düşürmek için tedavi düzenlenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda hiperkortizolizme bağlı olarak tromboembolizm riski artar.

Adrenal Yetmezlik

Korteksteki adrenal bez hormonlarının üretimindeki yetmezlik adrenal yetmezlik nedenidir. Primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı)-Adrenal bez korteksinde hasar sonucu kortizol ve aldosteron üretimi azalmıştır. Sekonder adrenal yetmezlik- Hipotalamohipofizer akstaki bozukluğa bağlı gelişmiş olup, kortikotropin ve/veya ACTH salgılanmasında yetersizlik vardır. Addison hastalığının %70-90 otoimmün nedenlere bağlı gelişmek birlikte, gelişmekte olan ülkelerde en sık neden tüberküloz olup, bunun yanı sıra mantar enfeksiyonları, HIV'e bağlı da gelişebilmektedir (31). Etiyolojiden bağımsız olarak hastalarda mortalitenin arttığı iyi bilinmektedir. Çoğu durumda ölüm nedeni altta yatan tümöre bağlı değil de hiperkortizolizmin kendi başına, yani pulmoner emboli veya sepsisin doğrudan bir sonucudur (32).

Tablo 2. Endokrinolojik paraneoplastik sendromlar.

Sendrom	Mekanizma
Cushing sendromu	Adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu
Uyumsuz Antidiüretik hormonu (ADH) sendromu	ADH sekresyonuj
Hiperkalsemi	Parathormon (PTH) Sekresyonu Tümör tarafından 1.25-dihydroxyvitamin D (kalsitriol) sekresyonu
Hipoglisemi	İnsülin sekresyonu
Karsinoid sendrom	Serotonin, bradikinin sekresyonu
Akromegali	Ektopik büyüme hormonu salınan hormon (GHRH) veya tümörlerdeki ektopik GH sekresyonu
Hiperaldosteronizm	Aldosteron sekresyonu
Polisitemi	Eritropoetin (Epo) sekresyonu
Osteomalazi	Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23) sekresyonu
Dermatomiyozis	İmmünolojik
Granülositoz	Granülosit koloni stimulan faktör G-CSF) sekresyonu
Anemi	Bilinmiyor

Bu nedenle, kortizol düşürücü ilaçlar, tromboprofilaksi, profilaktik geniş spektrumlu antibiyotikler ve fırsatçı mikroorganizmalara karşı profilaktik tedavi hızlı ve yeterli bir şekilde verilmelidir (32).

Feokromastoma

Feokromasitoma, adrenal medulladan kaynaklanan, katekolamin salgılayan tümörlerden biridir. Benign olacağı gibi bazı vakalarda onkositik feokromasitoma bildirilmiştir (33). Bu hastalarda klasik şikayetler baş ağrısı, çarpıntı, terleme huzursuzluk, uyuşmalar, göğüs ağrısı, nefes darlığı, karın ağrısı, bulantı, kusma şeklindedir. Nadir görülen vakalarda hastalar hemoptizi ile başvurmuş ve çekilen toraks bilgisayar tomografi görüntülerinde Difüz Alveolar Hemoraji (DAH) saptanmıştır (34). Feokromositomalı hastalardaki en sık klinik bulgu hipertansiyondur. Bu hastalarda pulmoner ödem gelişebilir ve bu nedenle tarafımıza dispne nedeniyle başvurabilirler. Başlıca nedeni kandaki katekolamin hormon düzeylerinin yükselmesi ile pulmoner kapiller ağın permeabilitesinde artıştır (35).

PARATİROİD BEZİ BOZUKLUKLARI

Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidizm, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda D vitamini eksikliği, hipokalsemi ve hiperfosfateminin bir kombinasyonuna bağlı olarak gelişir ve diyaliz başlangıcında hemen hemen tüm hastalarda bulunur (36). Dokularda kalsiyum birikmesine bağlı olarak akciğerde metastatik kalsifikasyonlar görülebilir. Boyutları 3-10 mm olup, ağırlıklı olarak alveoler septada, esas olarak akciğer apeksinde bulunurlar. Histolojik olarak çeşitli derecelerde fibrozis ve septal kalınlaşma görülür. Hastalarda dispne ve kuru öksürük gibi semptomlar mevcuttur. Yaygın metastatik kalsifikasyonun izlendiği hastalarda restriktif bozukluk, hipoksemi ve DLCO da azalma görülür. Bu hastaların bazılarında pulmoner arter duvarlarında nodüler kalsifikasyonlar bağımsız olarak pulmoner hipertansiyon gelişebilir (1,10).

Paratiroid karsinomu, tüm malignitelerin sadece %0.005'inde ve primer hiperparatiroidizmi olan hastalarda %1'den az prevalansa sahip nadir bir neoplazmadır. Hastalığın nadir görülmesi, klinik özelliklerinin paratiroid adenomu ile benzerlik göstermesi bazen hastaların yanlış tanı almasına neden olmaktadır, aynı zamanda bu hastalar kas güçsüzlüğü nedeniyle başvurmakta olup akciğerde adenokarsinoma benzer şekilde metastatik tümör görüntüsü vermektedir (37).

Hipoparatiroidi

Yetersiz paratiroid hormonu sekresyonuna bağlı olarak hipokalsemi ve hiperfosfatemi görülmektedir. Nöromusküler hipereksitabilitenin en belirgin klinik yansıması tetani nöbetleridir. Hastalarda bronkospazm, diyafram ve göğüs kasılmaları, laringospazm (bebek ve çocuklarda) görülür (38).

REPRODÜKTİF SİSTEM HASTALIKLARI

Yapılan birçok çalışmada reproduktif hormonların solunum sistemi üzerinde etkisini göstermiştir (30). Malign ve benign over tümörleri (Meigs sendromu) özellikle peri veya postmenopozal kadınlarda bazı vakalarda CA 125 yüksekliği ile birlikte asit, tek taraflı veya iki taraflı plevral efüzyon geliştirir (39). Koryokarsinom veya Sertoli-Leydig hücreli tümörler akciğer metastazlarına neden olabilir. OSAS; polikistik over sendromunda %17-44, premenopozdaki kadınlarda %0.6, postmenopozal dönemde %2.7 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (40,41).

KAYNAKLAR

1. Zimmerman L. Pulmonary complications of endocrine diseases. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS, Gotway MB, editors. *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine. 6th Edition. chapter 95. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. pp. 1671-1678.*
2. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, et al. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 1130- 1132.
3. Light RW. Transudative pleural effusion. *Pleural Diseases. 5th ed. Wolters Kluwer 2007; 120-132.*
4. Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol. 2020 Oct;183(4):381-387.*
5. Brüssel T, Matthay MA, Chernow B. Pulmonary manifestations of endocrine and metabolic disorders. *Clin Chest Med. 1989;10(4):645-653.*
6. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Resp Rev. 2012; 13:23-28.*
7. Mier A, Brophy C, Wass JAH. Reversible respiratory muscle weakness in hyperthyroidism. *Am Rev Respir Dis. 1989; 139:529-533.*
8. Marvisi M, Brianti M, Marani G, et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med. 2002;96(4):215-220.*
9. Meysman M, Noppen M, Vincken W. Effect of posture on the flow-volume loop in two patients with euthyroid goiter. *Chest* 1996; 110:1615-1618.
10. Zimmerman L. Pulmonary Complications of Endocrine Diseases. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2016:1671-1678.e4.*
11. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-309

12. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
13. Çakmak G, Yenigün M, Karageç C, ve ark. Diyabetik Bireylerde Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi. *Akciğer Arşivi* 2007; 13(1):22-26.
14. Fındık S. Endokrin hastalıklar ve akciğer. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A.; eds. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1 Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010, pp 2387-2397.*
15. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005; 118:205-211.
16. Gupta G, de Jesus Andreoli Pinto T, Chellappan DK, et al. A clinical update on metformin and lung cancer in diabetic patients. *Panminerva Med.* 2018 Jun;60(2):70-75.
17. Kopf S, Groener JB, Kender Z, et al. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients with Type 2 Diabetes. *Respiration* 2018; 96(1):29-40.
18. Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes, and lung disease: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200293.
19. Yılmaz Demirci N, Uğraş Dikmen A, Taşçı C, et al. Relationship between chest computed tomography findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19): A multicentre experience. *Int J Clin Pract.* 2021 Sep;75(9): e14459
20. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(9):755-767.
21. Fezeu L, Julia C, Henegar A, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011 Aug;12(8):653-9.
22. Zhi G, Xin W, Ying W, et al. "Obesity Paradox" in acute respiratory distress syndrome: Asystematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 2016;11(9): e0163677.
23. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. *Cardiovascular Health Study Research Group. Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:430-438.
24. Stormann S, Gutt B, Roemmler-Zehrer J, et al. Assessment of lung function in a large cohort of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177:15-23
25. Zhang F, Guo X, Gao L, et al. Lung function and blood gas abnormalities in patients with acromegaly. *J Clin Neurosci.* 2020; 73:130-135.
26. Vouzouneraki K, Franklin KA, Forsgren M, et al. Temporal relationship of sleep apnea and acromegaly: A nationwide study. *Endocrine.* 2018; 62:456-463
27. Parolin M, Dassie F, Alessio L, et al. Obstructive sleep apnea in acromegaly and the effect of treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105: dgz116.
28. Darnell RB, Posner JB. *Paraneoplastic syndromes. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2011. p. 3-29.*
29. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015;593(3):493-506.
30. Lencu C, Alexescu T, Petrulea M, Lencu M. Respiratory manifestations in endocrine diseases. *Clujul Med.* 2016;89(4):459-463.
31. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK, Pandey R. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after antituberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*1998; 48: 355-9.
32. Valassi E, Tabarin A, Brue T, et al. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181:461- 472.
33. Nam AS, Koizumi JH, Giorgadze T. Cytologic diagnosis of adrenal oncocytic pheochromocytoma in a lung cancer patient: Report of a case and review of the literature. *Cytojournal* 2015; 12:5.
34. Zhai Q, Tian C, Deng Z, Liu C, Ma Q. Case Report: An Unusual First Manifestation of a Pheochromocytoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:697202.
35. Van Iperen CE, Giezen J, Kramer WL, et al. Acute dyspnoea resulting from pulmonary edema as the first sign of a pheochromocytoma. *Respiration* 2001; 68: 323-326.
36. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):952-961.
37. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;16-0113.
38. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 359:391-403.
39. Ishiko O, Yoshida H, Sumi T, et al. Vascular endothelial growth factor levels in pleural and peritoneal fluid in Meigs' syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98(1): 129- 30.
40. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause.* 1999; 6:196-200.
41. Saaresranta T, Polo O. Hormones, and breathing. *Chest.* 2002; 122:2165-2182.