

Gastrointestinal Sistem ve Endokrinoloji

Ömer Tarm

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Giriş

Gastrointestinal traktusun normal çalışması birçok farklı hormon ve nöroendokrin maddenin uyumlu etkileşimine bağlıdır. Diğer taraftan karaciğer pek çok hormona yanıt veren bir organdır. Karaciğerin birçok metabolik işlevi hormonlarla kontrol edildiği gibi aynı zamanda birçok hormonun metabolizma ve klerens yeri de karaciğerdir. Bu nedenle gastrointestinal ve endokrin sistemlerin hastalıkları karşılıklı olarak birbirlerini etkiler.

Ayrıca barsaklarda sentezlenen birçok hormon ve kimyasal haberci (messenger) gastrik boşalma, intestinal motilite, bilier ve pankreatik sekresyon, mukozal absorpsiyon ve sekresyon gibi olayların koordinasyonunda önemli rol oynarlar. Barsakların difüz nöroendokrin sistemi olarak bilinen bu kimyasal haberciler, otonom sinir sistemi ile uyum içinde çalışan peptidler, prostaglandinler, lökotrienler, serotonin ve histamin gibi maddeleri içerir. Kolesistokinin gibi bazı gastrointestinal peptidlerin hem mukozadaki endokrin hücrelerde, hem de barsaklardaki sinir uçlarında bulunması hormonal ve nörolojik etkiler arasındaki ayrımı daha da güçleştirmektedir. Vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi bazı haberciler sinir uçlarında yerleşim gösterirler ve nörotransmitter olarak işlev yaparlar; fakat lokal dokulara veya kan dolaşımına salgılanarak parakrin ya da hemokrin fonksiyon da gösterebilirler (1).

Karaciğer Hastalıklarında Görülen Endokrin Değişiklikler

Genellikle peptid hormonların (insülin, glukagon, TSH, ACTH gibi) reseptörleri karaciğer yüzeyinde bulunur. Buna karşın steroid hormonlar gibi lipofilik hormonların reseptörleri sitozolun içinde veya nukleustadır. Küçük nörotransmitter ve sinyal transmitterlerinin reseptörleri ise karışık yerleşim gösterirler. Asetilkolin, alfa-adrenerjik nörotransmitterler ve beta-adrenerjik ajanlar hücre yüzeyinde, buna karşın tiroid hormonu reseptörleri hücre içinde, mitokondride ve nukleustadır. Karaciğer hücrelerinin bir hormona yanıtı hormonun ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonuna, hormonun reseptöre afinitesine ve hücre yüzeyindeki veya içindeki reseptör sayısına bağlıdır. Düşük hormon konsantrasyonlarında sadece yüksek afiniteye sahip reseptörler aktive olur. Suprafizyolojik hormon düzeylerinde ise klasik olmayan reseptörler aktive olarak olağan dışı biyolojik yanıtlara sebep olabilir.

Karaciğer Hastalıklarında Glukoz ve Lipid Metabolizması

Akut hepatitte glukoz intoleransı ve insülin rezistansı beklenirken hepatik nekrozun sık görülen bir komplikasyonu hipoglisemidir (2). Hipoglisemi, akut karaciğer yetersizliğinde semptomatik, ağır ve direngen olabilir. Bu durumun önlenmesi kan şekerinin izlenmesi ve yüksek konsantrasyonda intravenöz glukoz infüzyonu ile mümkündür. Ayrıca insülin ve glukagon karaciğer rejenerasyonunda rol oynadığı için, bu hormonlar akut karaciğer yetmezliğinin tedavisinde kullanılabilir (3). Akut karaciğer yetersizliğinde karaciğerin glukoneogenezis ve glukojenolizis yoluyla glukoz üretme kapasitesi kritik bir dereceye kadar azalmıştır (4). Ayrıca, insülin metabolizması yavaşladığı için göreceli bir hiperinsülinemi söz konusudur. Hiperinsülinemi, karaciğer nekrozu sonucunda gelişen portosistemik şant nedeniyle de ortaya çıkabilir (5).

Reye sendromunda, mitokondriyal hasar sonucunda piruvat karboksilaz ve piruvat dehidrogenaz enzimlerindeki azalmaya bağlı olarak hipoglisemi görülür. Bu durumda karaciğerin alanin ve piruvat gibi glukoneojenik öncüllerden glukoz sentezlemesi bozulmuştur (6).

Benzer mekanizmayla, gebelikte akut yağlı karaciğer sonucu hipoglisemi gelişebilir. Hepatotoksinlere bağlı (fosfor, kloroform, karbon tetraklorür, propilen glikol ve halotan gibi) karaciğer hastalığı benzer nedenlerle hipoglisemiye neden olabilir. Karaciğerin glukoneogenez rezervi oldukça yüksektir ve klinik olarak önemli hipoglisemi görülmeden önce karaciğerin %85-95 inin fonksiyonunu kaybetmesi gerekir. Bu durum gerçekleştiği zaman çoğunlukla sadece glukoneogenez bozulmamıştır; ayrıca insülin yıkımı ve glukojenolizis de etkilenmiştir. Hepatoselüler karsinoma genellikle fazla miktarda insülin-benzeri büyüme faktörü sentezlediği için hipoglisemiye neden olur (6).

Karaciğer yemekten sonra glukozu glikojen olarak depolar veya trigliseridlere çevirir; bir yandan da portal vendeki insülin ve glukagonu temizler. Bu olayların normal şekilde sürmesi için portal vende yüksek insülin, düşük glukagon ve sağlam bir karaciğer gereklidir (5). Son dönem karaciğer yetersizliğinde glikojen sentezi ve glukoneogenezis azalması ve beslenmenin bozulması sonucunda hipoglisemi gelişir. Ayrıca hipoglisemi kötü prognozu gösterir.

Diğer taraftan, sirozlu hastalarda değişen sıklıkta (%54-92) glukoz intoleransı da görülebilir (7). Diyabet sıklığı ise %40 gibi yüksek oranlara ulaşabilir (8). Diyabetin patogenezi kesin olarak anlaşılmamakla

birlikte hem insülin sekresyonunun hem de insüline duyarlılığın azalması ile açıklanmaktadır. Ayrıca oral glukoz yüklemesine insülin yanıtının gecikmesi bazı intestinal faktörlere bağlanmaktadır (9).

C-peptid, insülinin aksine karaciğerde parçalanmaz. Sirozlu hastalarda hem C-peptid ve hem de insülin düzeyleri, açlıkta ve glukoz yüklemesinden sonra artar. Fakat hepatic insülin tutulumunun bir göstergesi olan C-peptid/insülin oranı sirozlu hastalarda normale göre daha yüksektir. Bu bulgu sirozlu hastalarda insülin tutulumu ve yıkımının azaldığını göstermektedir (10). Bu durumdan hem karaciğer hücresinin fonksiyon bozukluğu ve hem de intrahepatik ve ekstrahepatik portal-sistemik şantlar sorumludur. Glukagon-benzeri peptid-1'in (GLP-1), karaciğer sirozunda görülen insülin sekresyon kusurunu düzelttiği gösterilmiştir (11).

Sirozda görülen hiperinsülineminin bir diğer nedeni de pankreasta gelişen rezistans nedeniyle dolaşımdaki insülinin beta hücrelerini baskılayamamasıdır (12). Sirozda tip 1 diyabete kıyasla tip 2 diabetes mellitus daha sık görülür. Bu hastalarda görülen insülin reseptör kusurları insülin rezistansına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca glukoz transport mekanizmalarında da bazı kusurlar ortaya çıkabilmektedir (13). Sirozlu hastalarda söz edilen 'glukoz rezistansı', insülin bağımsız olarak dokuların glukoz tutmasındaki azalmayı ifade etmektedir. İnsülin rezistansına katkıda bulunan bir diğer olay da periferde insülin etkisini antagonize eden faktörlerdir (GH, glukagon, kortizol, katekolaminler). Sirozda sık görülen malnutrisyon, glukoz metabolizmasında rol oynayan bazı enzimlerin kofaktörlerinde yetersizliğe neden olabilir. Sirozda görülen hiperglukagonemi, glukoz üretiminde artmaya yol açarak glukoz intoleransına katkıda bulunabilir. Buna karşın, artmış glukagona rağmen, hepatosit fonksiyonlarındaki azalma ve belki de portokaval şantlar nedeniyle hepatositlerin daha az glukagon etkisine maruz kalmaları nedeniyle, sirozda glukoz üretimi azalmıştır (14).

Sirozda artan kortizol düzeyi ve glukoz intoleransı arasında bir ilişki saptanamamıştır (15). Diğer taraftan, serbest yağ asitlerindeki (FFA) artışın derecesi insülin rezistansı ile ilişkili bulunmuştur. Ne yazık ki, siroz olmayan tip 2 diyabetli hastalarda nikotinik asid tedavisiyle serbest yağ asitlerinin azaltılmasının insülin duyarlılığını artırıcı etkisi, sirozlu hastalarda görülmemektedir (15).

Hem kolestazisli hastalarda ve hem de parankimal karaciğer hastalıklarında, yağ malabsorpsiyonu görülür. Ayrıca lipid sentezi ve transportu da azalmıştır. Dolayısıyla, FFA ve VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) sentezi yavaşlamıştır. Sirozda, plazma trigliserid konsantrasyonu artmıştır ve trigliseridler VLDL yerine LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ile taşınır. Buna karşın, ileri karaciğer hastalığında hem trigliserid, hem de VLDL düzeyleri azalır (15).

İlginç olarak, retinopati gibi diyabete bağlı kronik vasküler komplikasyonlar, kronik karaciğer hastalığı olanlarda daha nadirdir. Siroz hipotansif bir durumdur ve hipertansiyon sıklığının daha düşük olması, bu hastalarda vasküler komplikasyonların daha az görülmesini izah edebilir (16).

Karaciğer Hastalıklarında Kemik ve Kalsiyum Metabolizması

Kronik karaciğer hastalığında hem osteoporoz hem osteomalazi görülür. GH-bağlayan protein ve IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1) konsantrasyonlarındaki değişiklikler bu soruna katkıda bulunur.

Sirozda görülen hipoalbuminemiye bağlı olarak total kalsiyum düzeyi genellikle düşüktür. Buna karşın iyonize kalsiyum normaldir. Beslenme yetersizliği ve malabsorpsiyon da kalsiyum eksikliğine katkıda bulunur.

Sirozda paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonu genellikle normaldir. Buna karşın primer bilier sirozda, PTH'un proteolitik bir ürünü olan C-terminal PTH peptidi artmıştır. Bunun biyolojik önemi bilinmemektedir (17).

Karaciğer hastalığında genellikle 1,25-dihidroksivitamin D ve 25-hidroksivitamin D düzeyi normaldir. Ancak ağır karaciğer yetersizliği olan hastaların küçük bir bölümünde 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu azalabilir. Buna karşın primer bilier sirozda 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu daha sıklıkla düşük bulunmaktadır (6).

Sirozda 25-hidroksivitamin D konsantrasyonunun azalması 25 hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlıdır. Karaciğerde vitamin D'yi bağlayan protein sentezi de azalmıştır. Katkıda bulunan diğer faktörler içinde güneş ışığından mahrum kalma, yetersiz beslenme, D vitamininin intestinal malabsorpsiyonu ve vitaminin enterohepatik dolaşımının bozulması sayılabilir (18).

İleri karaciğer hastalığında en sık görülen kemik sorunu (%21-39) osteoporozdur (19). Uzun süren immobilizasyon, yetersiz beslenme, kas kitlesinde azalma sirozda beklenen sorunlardır. Bu faktörlerin herbiri osteoporozu neden olabilir. Ayrıca, primer bilier sirozda osteoblastların proliferasyonu konjuge bilirubin tarafından inhibe edilebilir. Bu nedenle, uzun süren hiperbilirubinemi, kolestatik karaciğer hastalığında görülen kemik kaybının patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir (20). Sirozda, kemik rezorpsiyonu genellikle normalden kemik formasyonunun azaldığı bildirilmektedir (18).

Karaciğer Hastalığının Büyüme Hormonu (BH) Homeostazı Üzerine Etkisi

Karaciğer, BH yıkımından asıl sorumlu organ olduğu için, karaciğer hasarı BH klerensinde azalmaya ve serum BH düzeyinde yükselmeye neden olur. Bu nedenle, serum BH düzeyi hastalığın derecesiyle ilişkilidir (21). Sirozlu hastalarda birçok olağan dışı uyarı (TRH ve oral glukoz gibi) hipofizer BH sekresyonunda artmaya neden olur. Buna karşın, kronik karaciğer hastalığında IGF-1 konsantrasyonu düşüktür ve serum albumin, alkalen fosfat ve bilirubin konsantrasyonu gibi birçok biyokimyasal parametre ile birlikte hastalığın derecesi ile ilişkilidir (22).

Karaciğer Hastalığının Tiroid Hormonu Homeostazı Üzerine Etkisi

Akut karaciğer hastalığı

Akut hepatitli hastalarda klinik hipertiroidi olmaksızın serum T4 konsantrasyonu yüksektir (23). Bu yükselmenin nedeni tiroid bezi tarafından yapılan tiroid hormonunun klerensindeki azalma ve akut faz yanıtının bir parçası olarak artan TBG'dir (tiroksin bağlayan globulin) (24). Klinik iyileşme ile birlikte hem T4 ve hem de TBG normale döner. Akut karaciğer hasarında TBG'nin yükselmesi, kısmen hasarlı hepatositlerden açığa çıkmasına bağlıdır (25). Serum TBG konsantrasyonu ile serum AST (aspartat aminotransferaz) düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Serum T4 düzeyindeki artış TBG'deki yükselmeye pa-

raleldir ve 'T3 resin uptake'deki azalma ve serbest tiroksin indeksinin normal kalması hastanın ötiroid olduğunu gösterir. Eğer, yine de hipertiroidizm şüphesi varsa, TRH stimülasyonuna normal TSH yanıtının gösterilmesi bu olasılığı ekarte eder. Akut hepatitte serum T3 konsantrasyonu oldukça değişkendir. rT3 ('reverse T3') artar ve iyileşme sonrasında normale döner. Serum TSH konsantrasyonu ise genellikle normaldir. Bu nedenle, akut karaciğer hastalığında tiroid fonksiyonlarının en iyi göstergesi TSH düzeyidir (25).

Akut karaciğer yetersizliğinde T4'ün T3'e dönüşümü azalmıştır (26). rT3 yükselmekle birlikte hem T3 hem de serbest T3 düzeyleri düşer. Ağır karaciğer nekrozunda ve fulminan karaciğer yetersizliğinde T3,T4 ve TSH düzeyleri azalabilir. T3/T4 oranı karaciğer yetersizliğinin derecesini belirlemekte, fulminan karaciğer yetersizliğinde ve transplantasyon bekleyen hastalarda prognostik bir faktör olarak önerilmektedir (27).

Kronik karaciğer hastalığı

Birçok kronik hastalıkta T4'ün T3'e dönüşümünde azalma ile birlikte rT3 düzeyinde yükselme görülür. Bu değişiklikler 5-monodeiyodinaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak T3 yapımının ve rT3 atılımının azalması sonucunda ortaya çıkar (28).

Kronik karaciğer hastalığında birkaç farklı hormon tablosu karşımıza çıkabilir. Serum TBG düzeyindeki artışa paralel olarak total T4 konsantrasyonunun yükselmesi primer bilier siroz ve otoimmün kronik aktif hepatitte görülebilir (24). Birçok kronik pankimal karaciğer hastalığı ve primer bilier siroz otoimmün olaylarla birlikte olabilir ve bu hastaların %18-20'sinde Hashimoto tiroiditi görülebilir. Hashimoto tiroiditi ile birlikte primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmün kronik aktif hepatit görülen hastaların çoğu HLA A1, B8 ve DR3 doku tiplerine sahiptir (6).

Kronik karaciğer hastalığının en istikrarlı sonuçlarından biri serum T3 düzeyindeki düşmedir. En düşük düzeyler son dönem sirozda görülür. Bu düşük tiroid dışında ve özellikle de karaciğerde 5-monodeiyodinaz enzimindeki azalmaya bağlı hepatik T4-T3 dönüşümündeki azalmaya bağlanmaktadır (29). Sirozlu hastalarda T3'e dönüşen T4 oranı %35.7'den %15.6'ya düşmektedir (30). Bunun yanında, muhtemelen 5-monodeiyodinaz aktivitesinin düşmesi sonucunda klerensin azalması rT3 konsantrasyonunda artmaya neden olmaktadır. Serum rT3 konsantrasyonu transplantasyon bekleyen hastalarda ve alkolik hepatitte sağkallımla ilgili bir prognostik faktör olarak kullanılmıştır (31).

Ağır kronik karaciğer hastalığında, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi sıklıkla total T4 ve T3 düzeyleri düşmektedir. Total T4 serbest T4'e göre daha fazla düşer ve serbest T4 genellikle normaldir (32). Ağır sirozda total T3 ve T4 ile serbest T3 ve T4 konsantrasyonlarının arttığı veya azaldığı karışık sonuçlar bildirilmiştir. Bu hastalarda istikrarlı bir tablonun bulunmaması son dönem karaciğer hastalarındaki metabolik değişikliklerin karmaşıklığını göstermektedir (6).

Sirozlu hastalarda tiroid hormonlarındaki bütün değişimlere karşın, açık tiroid hastalığı olmadıkça, TSH konsantrasyonunda değişiklik beklenmez. Bazal düzeyler normaldir veya hafif yükselmiştir (33). Benzer şekilde TRH stimülasyonuna TSH yanıtı normaldir veya hafif artmıştır. Bu bulgular, tiroid fonksiyonları ile ilgili olarak hipotalamik-hipofizer eksenin normal çalıştığını göstermektedir. Bununla beraber, düşük T3 konsantrasyonuna yetersiz TSH yanıtı, sirozlu hastalarda artmış bulunan kortizola ve

ya yetersiz beslenmeye bağlı olabilir (34). Siroz ve diğer kronik hastalıklarda çok düşük T3 konsantrasyonlarına rağmen ötiroid durumun nasıl korunabildiği tam olarak bilinmemektedir. T3'ün doku düzeyindeki etkisi T3 nükleer reseptör proteinleri tarafından düzenlenir. Bu proteinler c-erbA genleri tarafından kodlanır. İnsanda, c-erbA-alfa ve c-erbA-beta olmak üzere iki çeşit T3 reseptörü bulunmaktadır. Sirozlu hastaların monositlerinde ve karaciğer dokusunda c-erbA-alfa ve c-erbA-beta mRNA'larında artış görülür. Bu bulgular, T3 düzeyindeki düşüşe karşın reseptör sentez hızındaki artışı ima etmektedir. Sonuç olarak, T3 reseptörlerinin bulunduğu hedef dokularda ötiroid durum korunmaktadır (35).

Tiroid hormonlarında ilaca bağlı değişiklikler

Burada hepatologlar açısından bahsedilmesi gereken en önemli ilaçlar glukokortikoidler, propranolol ve hepatobilier sintigrafi ve diğer görüntüleme yöntemlerinde kullanılan bazı iyotlu kontrast ajanlardır. Mikrozoimlarda iki farklı monodeiyodinaz enzimi bulunmaktadır. Tip I karaciğer ve böbrekte bulunur. Tip II ise hipofizde yer alır. Bu enzimleri bloke ederek hipertiroksine miye neden olan ilaçlar ikiye ayrılır: sadece tip I'i bloke edenler ve her iki enzimi bloke edenler (6).

Sadece tip I monodeiyodinaz enzimini bloke edenler yüksek doz propiltiourasil, deksametazon ve propranololdür (36). İlginç olarak, propranolol T4-T3 dönüşümünü inhibe eden tek beta adrenerjik blokerdir. Hem tip I ve hem de tip II enzimi bloke eden ilaçlar içinde amiodaron ve kolanjiografi için kullanılan radyografik kontrast ajanlar iopanoik asid ve ipodat bulunur (37) Bu ilaçların hepsi iyot içerir ve yapıları tiroksine benzer. Bu ilaçların net etkisi periferik dönüşüm ve klerensin azalmasına bağlı olarak serum T4 konsantrasyonunda artma ve T3'te azalma, T4-T3 dönüşümünün azalmasına bağlı olarak serum rT3 ve TSH konsantrasyonunda artmadır. Kolesistografik ajanlar T4'ün hepatik tutulumu ve bağlanması azaltarak da T4 konsantrasyonunun yükselmesine neden olabilirler (37). Kronik viral hepatitli hastalarda alfa-interferon tedavisinden sonra Hashimoto tiroiditi geliştiği bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda interferon tedavisi başlanmadan önce antitiroid antikör titreleri düşüktür (38). Buna karşın, immün disfonksiyonu olan hastalarda, antitiroid antikörlerin pozitif olduğu hastalar dahil, interferon tedavisinin güvenli olduğu bildirilmektedir (39).

Karaciğer Hastalıklarının Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal Eksene Etkisi

Hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenin fonksiyonları karaciğer hastalığında sıklıkla bozulmuştur. Ağır sirozda erkeklerin fenotipik feminizasyonu plazma seks hormonlarındaki değişikliklere işaret etmektedir. Alkoliklerde gonadal hasarın da etkisiyle bu değişiklikler daha belirgindir. Sirozlu hastalarda serum estrogen/androjen oranı genellikle artmıştır. Plazma testosteron ve dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) düzeyleri azalmış, estradiol konsantrasyonu normal veya orta derecede yükselmiştir (40). Estrojenler tümör 'promoter' veya en azından hepatosit proliferasyonu için bir uyarıcı olarak hareket edebileceği için sirozlu erkeklerde hepatoselüler karsinoma gelişmesinde 'ko-karsinogen' rolü oynayabilir (41). Hemokromatoziste, demirin hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda birikmesine bağlı olarak normal hormonal fonksiyonlar etkilenebilir. Bazı hastalarda ağır gonadal

yetmezliğe rağmen gonadotropinlerin artmaması hipotalamik-hipofizer tutulumu göstermektedir (42). Hemokromatoziste siroz gelişen hastaların serbest testosteron ve estradiol konsantrasyonları siroz olmayanlara göre daha düşüktür (43).

Sirozlu erkeklerde spironolakton kullanımı jinekomasti sıklığını artırmaktadır. Spironolakton testosteron reseptörlerine bağlanabildiği gibi testosteron düzeyinde azalmaya ve estradiol düzeyinde artmaya da neden olabilir (44). Hepatik ensefalopatinin geliştiği ileri siroz hastalarında dopamin ve norepinefrin gibi santral nöromedyatörlerin salgılanması etkilenmekte ve dolayısıyla hipotalamik 'gonadotropin-releasing' faktörlerin pulsatil sekresyonu bozulmaktadır. Ayrıca, santral dopamin konsantrasyonunun azalması sirozlu hastalarda bilinen hiperprolaktinemiye ve bu nedenle gonadotropinlerin azalmasına neden olabilir (45).

Karaciğer Transplantasyonu ve Endokrin Fonksiyonlar

Son dönem karaciğer hastalığında kesin tedavi yöntemi ortotopik karaciğer transplantasyonudur. Transplantasyondan sonra karaciğer fonksiyonları hızla düzelirken metabolik ve hormonal dengesizliklerin düzelmesi zaman alır. Rejeksiyonun önlenmesi için kullanılan immunosupresif tedavi bu gecikmede önemli bir rol oynar. Yüksek doz kortikosteroid, takrolimus veya siklosporin hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi ile birlikte görülen insülin rezistansının sürmesine neden olur.

Transplantasyondan sonra birkaç ay süreyle, muhtemelen pankreastaki yapımın artmasına bağlı olarak insülin ve glukagon düzeyleri yüksek kalır. İnsülin ve glukoz metabolizmasının düzelmesi iki yıl sürebilir. Buna karşın protein metabolizmasındaki değişiklikler kalıcı olabilir. Hepatositlerdeki aminoasit transport sistemleri normalde nöral kontrol altındadır ve nakledilen karaciğer denerverdir.

Testosteron ve gonadotropin düzeyleri genellikle altı ay içinde normale döner. Siklosporin ve kortikosteroidlerin testosteron konsantrasyonunu azaltabileceği unutulmamalıdır.

Transplantasyondan sonra iki ay içinde normal menstruasyon başlayabilir. Transplantasyondan üç hafta sonra gebelik bildirilmiştir. Standard immunosupresif tedaviye rağmen gebelik anne ve bebek için genellikle normal sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, prematür doğum, preeklampsi ve perineal enfeksiyon sıklığı arttığı için bu gebeliklerin daha yakın izlenmesi gerekmektedir (6).

Hormon Salgılayan Gastrointestinal Tümörler

Bu gruptaki tümörler çocukluk çağında son derece nadir olmasına karşın, otozomal dominant kalıtım gösteren multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile ilişkisi nedeniyle çocuk hekimlerini de ilgilendirmektedir.

Gastrointestinal sistemin endokrin tümörleri genellikle pankreastan kaynaklanırlar ve genel olarak fonksiyon gören ve görmeyen tümörler olarak ikiye ayrılırlar. Fonksiyon gören tümörler salgıladıkları hormona göre özgül klinik sendromlara neden olurlar. Genellikle yavaş büyüdükleri için metastatik hastalıkta bile hormon sekresyonu veya etkisi bloke edilerek palyasyon sağlanabilir. Fonksiyon görmeyen tümörler daha kötü prognoz gösterirler ve primer tümör ya da metastatik kitlenin basısı ya da anoreksi ve kilo kaybı gibi semptomlarla tanı alırlar.

Fonksiyon gören tümörler genellikle tek hormon salgılamakla birlikte hastalığın seyri sırasında klinik tablo değişebilir. Özellikle tümör kitlesinin cerrahi olarak küçültülmesinden sonra yeniden çoğalan hücreler farklı bir hormon salgılayabilirler.

Gastrointestinal endokrin tümörler MEN1 ile birlikte görülebileceği için pankreas tümörü ile birlikte paratiroid ve hipofiz tümörü de düşünülmeli ve ayrıntılı aile öyküsü alınmalıdır. Ayrıca, bu hastalarda belli aralarla hipofiz fonksiyonları ve kan kalsiyum düzeyi izlenmelidir (46).

Karsinoid Tümör ve Karsinoid Sendrom

Karsinoidler otopsilerde %1 olarak bildirilmekle birlikte klinik veriler senelik insidansın 100,000'de 2 olduğunu göstermektedir. Subklinik gastrik karsinoidlerin insidansı bilinenden daha sık olabilir. Birçok karsinoid lokalizedir ve klinik olarak önemli değildir. Bu tümörlerin ilgi çeken özelliği bir kısmının 5-hidroksitriptamin ve başka maddeler salgılayarak ateş basması ('flushing'), ishal, kalp hastalığı ve astma gibi bulgulardan oluşan karsinoid sendroma yol açmasıdır (47-50).

Karsinoidler genellikle barsaklar ve ana bronşların submukozasında bulunan enterokromaffin (EK) hücrelerden kaynaklanan nöroendokrin tümörlerdir. EK hücrelerin histolojik özellikleri (argentaffin veya argirofilik gibi) dolayısıyla klinik özellikleri değişiklik gösterebilir. Ayrıca bazı EK hücreler 'substance P', enkefalinler veya motilin gibi farklı maddeler içerebilir. Birçok gastrik karsinoid, histamin salgılanmasında önemli olan, EK değil, enterokromaffin-like' (EKL) hücrelerden kaynaklanır (48-51).

Karsinoid tümörler genellikle benindir veya malinite derecesi düşüktür. Bazı yazarlara göre birtakım malin nöroendokrin tümörler de 'atipik' karsinoidler olarak sınıflanmaktadır (52). Bir araştırmada 8000 karsinoid olgusu incelenmiş ve bu tümörlerin en sık apendiksten olmak üzere %75'inin barsaklardan, %24'ünün akciğerlerden, sadece %1'inin diğer bölgelerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Orta barsak karsinoidleri barsak çeperinde fibrosis yaratarak intestinal obstrüksiyon ve vasküler okluziyona neden olabilir. Tümör çevre lenf nodlarına, periton ve karaciğere yayılabilir ve hemen her tür uzak metastaza yol açabilir. Osteolitik ve osteoplastik kemik metastazları görülebilir (49,53,54).

Birçok gastrik EKL karsinoidi gastrinin etkisi altındadır. Gastrik atrofi nedeniyle (pernisyöz anemi ile birlikte veya değil) hiper-gastrinemisi olan hastalarda veya MEN1 ile birlikte olabilen Zollinger-Ellison sendromunda EKL hücrelerinde jeneralize hipertrofi nedeniyle multipl karsinoidler gelişebilir.

İnsülin, büyüme hormonu, kortikotropin, melanosit stimulan hormon, gastrin, kalsitonin, 'substance P', GHRH ve 'bombesin-like peptid' salgılayan karsinoidler tanımlanmıştır. Karsinoidlerin çoğu, birçok nöroendokrin tümör gibi, kromogranin salgılayıcıdır (55).

Midenin gastrik karsinoidleri MEN1 ile birlikte olabilir. Bir tümör supresör gen olan MEN1 geni 11. kromozomda bulunur (11q13). Gastrik karsinoidli MEN1 hastalarında (paratiroid ve adacık hücre tümörlerinde olduğu gibi) 11q13 geni, delesyon sonucunda heterozigot özelliğini kaybeder ve homozigot hale gelir (56).

Karsinoid sendrom karsinoid tümörlere göre çok daha nadirdir; senelik insidansı 3/1,000,000 olarak tahmin edilmektedir. Karsinoid sendromlu hastaların çoğu karaciğere metastaz yapmış ileal tümöre sahiptir. Sendromun ortaya çıkması için vazodilatör

maddelerin dolaşıma ulaşması gerekir. Bu nedenle barsak karsinoidlerinin çoğu karaciğer metastazı geliştikten sonra bulgu verir. Over ve bronşlardan kaynaklanan tümörler doğrudan dolaşıma drene oldukları için metastaz olmaksızın bulgu verirler. Nadiren tiroidin medüller karsinomu ve akciğerlerin küçük hücre tümörleri de bu sendroma neden olabilir (57).

Karsinoid sendrom ateş basması ('flushing'), ishal ve kalp hastalığından oluşur (49,50,53,54). Ateş basmasının nedeni açık olmamakla birlikte bazı hastalarda salgılanan kininlere bağlı olabilir. Karsinoidlerden salgılanan kallikrein adlı enzim spontan olarak veya alkol ya da katekolaminlerin stimülasyonu sonucunda plazma kininojenlerine etkiyerek bradikinin oluşmasına neden olur. Gastrik karsinoidlerde ise ateş basmasının nedeni histamindir. Ateş basması eritematözdür ve vücudun üst yarısını ilgilendirir. Ateş basması kısa veya uzun süreli olabilir. Spontan olabildiği gibi alkol, abdominal palpasyon veya anksiyete ile de ortaya çıkabilir. Gastrik karsinoidlerde ateş basması parlak kırmızı renktedir, yemek yedikten sonra belirir ve coğrafik dağılım gösterir (58). Bronşial karsinoidlerde ise uzun süren şiddetli ateş basması lakrimasyon, terleme, salivasyon, fasial ödem, palpasyon, ishal ve hipotansiyonla birlikte. Ateş basması ataklarından aylar sonra sabit fasial telanjiektazi, ödem ve siyanotik plethora görülebilir (57).

İshal birçok hastada görülmekle birlikte gastrik karsinoidlerde daha nadirdir. Bazı hastalarda ateş basması ve ishal birlikte iken bazılarında farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Sekretuar diyare malabsorpsiyondan daha siktir ve motilite ve intestinal sekresyonun artmasına bağlıdır. İshalin nedeni genellikle barsak motilitesini artıran 5-hidroksitriptamindir (serotonin). Ayrıca intermitan intestinal obstrüksiyon, geçirilmiş intestinal tümör rezeksiyonuna bağlı hızlı pasaj, vasküler yetersizlik ve lenfatik obstrüksiyon da ishal patogeneziye katkıda bulunabilir. Karın ağrısı bu anomalilere veya karaciğer metastazlarındaki nekroza bağlı olabilir (57).

Kalp hastalığı hastaların %30'unda vardır. Subklinik sağ kalp yetmezliği ateş basması sırasında kötüleşebilir. Bu hastalarda triküspid yetmezliği veya stenozu tipiktir. Daha az sıklıkla pulmoner stenoz da görülebilir. Sol kalbin tutulması genellikle bronşial karsinoidle birlikte. Kalp hastalığının nedeni endokard ve kapakları tutan fibrozistir (59). Fibrozisin sorumlusu olarak yine 5-hidroksitriptamin gösterilmektedir. Fibrozis ayrıca restriktif perikardit, retroperitoneal fibrozis, plevral kalınlaşma ve Peyronie hastalığına da neden olabilir (60).

Hastaların %10'unda hışıltı ('wheezing') görülebilir ve bu hastanın başvuru yakınması olabilir. Bu olayda da 5-hidroksitriptamin suçlanmaktadır. Triptofanın tümör dokusunda 5-hidroksitriptamin sentezinde kullanılması sonucunda albumin ve nikotinik asid düzeylerinde azalma nedeniyle pellegra-benzeri bir sendrom görülebilir. Barsak karsinoidlerinde konfüzyon hali tanımlanmıştır. Hastalar nadiren artralji veya myopati den yakınabilir (61).

Hastalığın tanısı, klinik olarak düşünülmesinden sonra zor değildir. İdrarda 5-hidroksitriptaminin ana metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) atılımının ölçülmesi, nadiren de epinefrinle ateş basmasının provoke edilmesi tanıyı koydurabilir (49,50,53,54). Hepatomegali ve ateş basmaları olan bir hastanın idrarında 5-HIAA ekskresyonu günde 30 mg'ın üzerinde ise (normali <10 mg/gün) tanı açıktır. Ancak, günlük 5-HIAA atılımının 25 mg'a kadar çıktığı Whipple hastalığı, çölyak hastalığı, tropikal

sprue ve karsinoid olmayan pankreas adacık hücre tümörlerinde de bildirilmiştir. Ayrıca ananas, muz ve ceviz gibi pekçok besin ve ilacın 5-HIAA atılımını artırdığı unutulmamalıdır (62).

Tedavide lokal rezeksiyon yapılabilen bütün hastalarda cerrahi düşünülmelidir (63). Ayrıca kemoterapi, radyoterapi ve semptomlara yönelik tedavi yöntemleri kullanılabilir (64).

Gastrinoma

Zollinger ve Ellison 1955 yılında 'non-beta' hücrelerden kaynaklanan pankreas tümörü ve daha sonra mide G hücrelerinden kaynaklanan tümöre ikincil gastrik asid hipersekresyonu ve tedaviye dirençli peptik ülser hastalığını tanımladılar (65). Daha sonra bu tümörlerin gastrin salgıladığı anlaşıldı. Gastrinin asid sekresyonunu uyarması dışında mide mukozası üzerinde trofik rolünün de bulunduğu ortaya çıktı (4). Bu tümörlerin yıllık insidansı 1/1,000,000 civarındadır, erkeklerde daha sık görülür ve semptomların ortaya çıkmaya başladığı yaş ortalama 50'dir. Çocuk hekimlerinin ilgi alanına ise MEN ile ilişkisi nedeniyle girer. Gastrinomaların 1/3'ü MEN1 ile birlikte. MEN1 tanısı alan hastaların ise yarıya yakınında gastrinoma gelişir. Hastaların %50'sinde tanı anında, başta karaciğere olmak üzere, metastaz vardır (46).

Helikobakter pilori eradikasyonu dahil, uygun tedaviye rağmen dirençli seyir gösteren, endoskopik veya radyolojik olarak gastrik mukozal hipertrofi saptanan, duodenal veya antral multiple ülser lezyonları görülen veya peptik ülserle birlikte ösefajit ya da ishali olan hastalarda Zollinger-Elison sendromu mutlaka düşünülmelidir (66). İshal aşırı asid sekresyonunun sindirim enzimlerini parçalaması ve intestinal mukozaya zarar vermesi sonucunda ortaya çıkar. İshalin asid sekresyonunu azaltan ilaçlarla azalması önemli bir ipucu olabilir. Gastrinoma tanısının konması için yüksek gastrin düzeylerinin gösterilmesi gerekir. Ancak gastrin konsantrasyonunu yükselten, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, stres, H2 bloker ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı, pernisiyöz anemi, Helikobakter pilori enfeksiyonu, hiperkalsemi, intestinal rezeksiyon ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir (46).

VİPoma

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) salgılayan bir pankreas tümörünün ishale neden olabileceği 1958 yılında tanımlandı (67). Bu nadir sorunun senelik insidansı 1/10 milyon olarak tahmin edilmekte ve en sık görüldüğü yaş 49 olarak bildirilmektedir. Genellikle (%90) pankreastan kaynaklanmakla birlikte otonom sinir sistemi, retroperitoneal bölge, akciğer, jejunum, karaciğer ve adrenal bezlerden de gelişebilir. VIPoma sendromunun klinik ve biyokimyasal bulguları VIP ve benzeri peptidlerin fizyolojik etkileri konusunda önemli bilgiler kazandırmıştır (Tablo 1) (46).

Glukagonoma

Glukagonomalar genellikle pankreastan kaynaklanırlar ve glukagon ile birlikte preproglukagon geninin diğer ürünlerini salgırlar. Bu tümörlerin sıklığı yılda 1/20 milyondur ve en sık görüldüğü yaş 62 civarındadır (68). Çoğunlukla sporadik olmakla birlikte %20 oranında MEN1 sendromunun parçasıdır. Semptomla-

rın özgül olmaması nedeniyle tanı 10 yıl kadar gecikebilir. Bu nedenle tanı anında hastaların %70'inden fazlasında başta karaciğer ve bölgesel lenf nodları olmak üzere metastaz vardır. Glukagonoma sendromunun en karakteristik özelliği nekrotik migratuar eritematöz bir deri döküntüsüdür. Döküntü genellikle inguinal ve perineal bölgeden başlayıp alt ekstremitelere yayılır. Lezyonlar aşırı derecede ağrılı ve kaşıntılıdır ve ikincil bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar sıklıdır. İyileşirken yerlerinde hiperpigmente alanlar bırakır. Kaşıntının nedeni açık olmamakla birlikte glukagonun cild üzerindeki doğrudan etkisine, aminoasit ve yağ asidi yetersizliklerine ve çinko eksikliğine bağlı olabilir. Glukagonomaya eşlik edebilen diğer klinik bulgular stomatitis, şeilitis, glossitis, kaşeksi, bozulmuş glukoz toleransı ve hafif diyabet, normokrom normositer anemi, tırnaklarda distrofi, ishal, venöz tromboz ve pulmoner emboliye eğilim, nöropsikiyatrik semptomlar ve optik atrofi gibi paraneoplastik sendromlardır.

Barsakların Diğer Endokrin Tümörleri

Somatostatinoma son derece nadirdir; yıllık insidansı 1/40 milyon civarındadır (69). Genellikle pankreas kaynaklı olmakla birlikte duodenumdan da gelişebilir. Duodenal somatostatinomalar nörofibromatozis (tip 1) ve feokromositoma ile birlikte görülebilir (70). Pankreatik tümörler kolelitiazis, diyabet ve steatore triadı ile ortaya çıkabilir. Hipoglisemi görülebilir (71). Diğer semptom ve bulgular içinde anemi, hipoklorhidri, postprandiyal dolgunluk ve kilo kaybı vardır. Nadiren ACTH salgılayarak Cushing sendromuna neden olabilir.

PPoma, pankreatik polipeptid (PP) salgılar. Birçok endokrin pankreas tümörü tarafından salgılandığı için, PP pankreas tümörlerinin tanısı için belirteç olarak kullanılabilir (72). Bazı nadir tümörler sadece PP salgılar, fakat bu duruma özgü bir klinik ya da biyokimyasal tablo tanımlanmamıştır.

Nörotensinoma, nörotensin salgılayan nadir bir tümördür. Nörotensin, ince barsakların N hücrelerinden salgılanan 13 aminoasitlik bir peptiddir. Ayrıca enterik nöronlarda da saptanmış-

tır. Aynı zamanda VIP salgılayan bazı pankreas tümörleri tarafından salgılanabilir (73). VIPoma sendromunda görülen ishale katkısı olabilir; ancak tek başına salgılandığında ishal görülmez (74). Nörotensinin gastrointestinal traktusun non-endokrin tümörlerinde de görülmesi pankreas ve kolonda büyümeyi regüle eden bir role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Enteroglukagonoma, glukagon benzeri bir peptid salgılar. Proglukagon kaynaklı peptid terminal ileum ve kolonun L hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır (75). Proglukagonun pankreasta işlenmesi ile ortaya çıkan son ürün glukagon ve 'glisentin-related pankreatik polipeptid'dir (GRPP). Barsakta ise, son ürün 'glukagon-like peptid-1' (GLP-1), 'glukagon-like peptid-2' (GLP-2) ve glisentindir (enteroglukagon).

Gastrointestinal endokrin tümörler PTHrP salgılayarak hiperkalsemiye neden olabilir. Hiperkalsemi, düzenli bisfosfonat infüzyonu, hepatik tümör embolizasyonu ve kitle küçültme ameliyatları ile tedavi edilebilir. Ayrıca akromegaliye neden olan ve 'growth hormone-releasing hormone' (GHRH) salgılayan; Cushing sendromuna neden olan ve ACTH salgılayan tümörler tanımlanmıştır. Bunlar yalnız olarak bulunabilecekleri gibi diğer gastrointestinal endokrin tümörlerle birlikte de olabilir. Gastrointestinal endokrin tümörlerde plazma veya dokuda nöropeptid Y (NPY), nöromedin B, 'kalsitonin gene-related peptid' (CGRP), motilin ve bombesin gibi birçok peptidin arttığı gösterilmiştir; ancak, bu peptidlere bağlı özgül klinik sendromlar tanımlanmamıştır (46).

Tümör Belirteçleri

Gastrointestinal endokrin tümörler için genel bir tarama yöntemi yoktur. Önerilen yöntemler arasında kromograninler ve 'nöron-spesifik enolaz' vardır (76). Nöroendokrin tümörlerde tümör yükü ve dolaşımdaki kromogranin A düzeyi arasında bir korelasyon vardır (77). Buna karşın küçük gastrinomalar yüksek kromogranin düzeyine neden olabilir; çünkü gastrin, kromogranin A salgılayan enterokromaffine benzer hücrelerin hiperplaziye uğ-

Tablo 1: VIPoma sendromunda görülen klinik bulgu ve semptomların mekanizmaları.

Bulgu/semptom	Mekanizma
Sekretuar diare	VİP, siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılığı ile intestinal klor sekresyonunu stimüle eder. VİP pankreatik ve hepatobilier sekresyonları stimüle eder.
Hipokalemi	Gaita ile pasif kayıplar Sekonder hiperaldosteronizm
Hipomagnezemi	Gaita ile kayıp
Hiperkalsemi	Asidoz Hiperparatiroidizm VİP'in doğrudan kemiklere etkisi
Metabolik asidoz	Gaita ile bikarbonat kaybı
Hipoklorhidri/aklorhidri	VİP tarafından gastrik asid sekresyonunun inhibisyonu
Hiperglisemi	VİP'in karaciğer üzerindeki glikojenolitik etkisi Kronik hipokaleminin pankreas Beta hücreleri üzerine etkisi Hiperkalsemi
Ateş basması ('flushing')	VİP'in periferik vazodilatasyon etkisi

ramasına neden olur. Ayrıca, ağır böbrek yetmezliği kromogranin A düzeyinin nöroendokrin tümörlerde beklenen konsantrasyonlara yükselmesine yol açar. Kromogranin A'nın en yararlı olduğu tümörler non-fonksiyonel tümörlerdir. Tümör belirteci olarak önerilen diğer peptidlerden GAWK (kromogranin B ürünü) ve sekretonörin halen tanı ve izlem amacıyla rutin kullanıma girmemiştir (78).

Kaynaklar

- Halline AG. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1865-82.
- Kaneko K, Arai M, Funatomi H, et al. Change in immunoreactive insulin, C-peptide immunoreactivity, and immunoreactive glucagon in acute viral hepatitis. *J Gastroenterol* 1995;30:624-31.
- Bucher ML, Swaffield MN. Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:1157.
- Arky RA. Hypoglycemia associated with liver disease and ethanol. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:75-93.
- Van Thiel DH. The liver and the endocrine system. In: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, et al., eds. The liver: biology and pathobiology. New York: Raven Press, 1988;1007-28.
- De Maria N, Colantoni A, Van Thiel DH. The liver and endocrine function. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1870-912.
- Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis nad cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;87:688-704.
- Collins JR, Crofford OB. Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1969;124:142-56.
- Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:103-11.
- Ballmann M, Hartmann H, Deacon CF, et al. Hypersecretion of proinsulin does not explain the hyperinsulinemia of patients with liver cirrhosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25:351-8.
- Siegel EG, Seidenstucker A, Gallwitz B, et al. Insulin secretion defects in liver cirrhosis can be reversed by glucagon-like peptide 1. *J Endocrinol* 2000;164:13-8.
- Petrides AS, Schulze-Berge D, Vogt C, et al. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:284-92.
- Taylor R, Heine RJ, Collins J, et al. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:64-9.
- Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-27.
- Riggio O, Merli M, Cangiano C, et al. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Metabolism* 1982;31:627-34.
- Vidal J, Ferrer JP, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;25:19-26.
- Rittinghaus EF, Juppner H, Burdelski M, Hesch RD. Selective determination of C-terminal (70-84) hPTH: elevated concentrations in cholestatic liver disease. *Acta Endocrinol* 1986;111:62-9.
- Bouillon R, Auwerx J, Dekeyser L, et al. Serum vitamin D metabolites and their binding proteins in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:86-91.
- Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. Effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:47-54.
- Janes C, Dickson ER, Bonde S, Riggs BL. Bilirubin inhibits proliferation in cultured normal human osteoblast-like cells: a possible mechanism for bone loss in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:A827-36.
- Ilan Y, Oren R, Tur-Kaspa R. Elevated growth hormone levels in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:448-54.
- Moller S, Gronbaek M, Main K, et al. Urinary growth hormone (U-GH) excretion and serum insulin-like growth factor 1(IGF-1) in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1993;17:315-23.
- Ross DS, Daniels GH, Dienstag JL, Ridgway EC. Elevated thyroxine levels due to increased thyroxine binding globulin in acute hepatitis. *Am J Med* 1983;74:564-70.
- Schlusser GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 1978;299:510-6.
- Gardner DF, Carithers RL, Utiger RD. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B virus infection. *Ann Intern Med* 1982;96:450-8.
- Hepner GW, Chopra IJ. Serum thyroid hormone levels in patients with liver disease. *Arch Intern Med* 1979;139:1117-22.
- Kano T, Kojima T, Takahashi T, Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn* 1987;22(3):344-9.
- Chopra IJ, Hershman JM, Partridge WM, Nicoloff JT. Thyroid function in nonthyroidal illness. *Ann Intern Med* 1983;98:946-53.
- Itoh S, Matsuo S, Oda T, et al. Triiodothyronine level and triiodothyronine/thyroxine ratio in HbAg-positive chronic hepatitis patients treated with prednisolone-withdrawal. *Dg Did Sci* 1990;35:1110-6.
- Nomura S, Pittman CS, Chambers JB, et al. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1975;56:643-7.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Tarter RE, et al. Pituitary and thyroid hormone levels before and after orthotopic hepatic transplantation and their responses to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:569-74.
- Woeber K, Maddux B. Thyroid hormone binding in nonthyroid illness. *Metabolism* 1981;30:412-6.
- Van Thiel DH, Tarter R, Gavaler JS, et al. Thyroid and pituitary hormone responses to TRH in advanced nonalcoholic liver disease. *J Endocrinol Invest* 1986;9:479-86.
- Borst GC, Osburne RC, O'Brian JT, et al. Fasting decreases thyrotropin responsiveness to thyrotropin-releasing hormone: a potential cause of misinterpretation of thyroid function tests in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:380-6.
- Williams GR, Franklyn JA, Neuberger JM, Sheppard MC. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid" syndrome. *Lancet* 1989;2:1477-83.
- Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Ridgeway EC. Hyperthyroxinemia in patients treated with high dose propranolol. *Am J Med* 1982;73:867-72.
- Felicetta JV, Green WL, Melp WB. Inhibition of hepatic binding of thyroxine by cholestylographic agents. *J Clin Invest* 1980;65:1032-9.
- Taniguchi Y, Murakami T, Nakanishi K, et al. Two cases of hypothyroidism associated with alpha-interferon therapy. *Intern Med* 1992;31:373-9.
- Barreca T, Picciotto A, Franceschini R, et al. Long term therapy with recombinant interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis C: effects on thyroid function and autoantibodies. *J Biol Regul Homeost Agents* 1993;7:58-64.
- Demelia L, Solinas A, Poma R, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal function in liver cirrhosis of viral etiology. *Ann Ital Med Int* 1991;6:203-9.
- Frezza EE, Gerunda GE, Farinati F, et al. Sex hormones and trace elements in rat CCL4-induced cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:357-66.
- Walton C, Kelly WF, Laing I, Bullock OE. Endocrine abnormalities in idiopathic hemochromatosis. *Q J Med* 1983;52:99-105.
- Piperno A, Rivolta MR, D'Alba R, et al. Preclinical hypogonadism in genetic hemochromatosis in the early stage of the disease: evidence of hypothalamic dysfunction. *J Endocrinol Invest* 1992;15:423-33.
- Rose LI, Underwood RH, Newmark SR, et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecostasia. *Ann Intern Med* 1977;87:398-406.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Semin Liver Dis* 1985;5:35-44.
- Taheri S, Meeran K, Bloom S. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. In: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and

- Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2015-38.
47. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-29.
 48. Rindi G, Luinetto O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinical pathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
 49. Maton PN, Hodgson HJF. Carcinoid tumours and the carcinoid syndrome. In: Bouchier IAD, Allan RN, Hodgson HJF, Keighly MRB, eds. *Textbook of gastroenterology*. London: Bailliere-Tindall, 1984:620-48.
 50. Feldman JM, Zakin D, Dannenberg AJ. Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987;14:237-49.
 51. Maton PN, Dayal Y. Clinical implications of hypergastrinemia. In: Zakim DH, Dannenberg AJ, eds. *Peptic ulcer disease and other acid-related disorders*. New York: Academic Research Associates, 1991:213-28.
 52. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C, et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1075-91.
 53. Grahame-Smith DG. *The carcinoid syndrome*. London: William Heinemann, 1972.
 54. Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1503-9.
 55. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2622-7
 56. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 gene locus is involved in the pathogenesis type II gastric carcinoids. *Gastroenterology* 1997;113:773-86.
 57. Maton PM. Carcinoid tumor and the carcinoid syndrome. In: Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2021-37.
 58. Roberts LJ, Marney SR, Oates JA. Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined H1 and H2 receptor antagonists: evidence for an important role of H2 receptors in human vasculature. *N Engl J Med* 1979;300:236-44.
 59. Sakai D, Mukakami M, Kasazoe K, Tsutsumi Y. Ileal carcinoid tumor complicating carcinoid heart disease and secondary retroperitoneal fibrosis. *Pathol Int* 2000;50:404-13.
 60. Moss SF, Lehner PJ, Gilbey SG, et al. Pleural involvement in the carcinoid syndrome. *QJ Med* 1993;86:49-55.
 61. Lederman RJ, Bukowski RM, Nickelson P. Carcinoid myopathy. *Cleve Clin J Med* 1987;54:299-307.
 62. Young DS, Pestaner LC, Gibberman V. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Clin Chem* 1975;21:398D-417D.
 63. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 1994;31:77-99.
 64. Moertel CG, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991;67:33-8.
 65. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955;142:709-18.
 66. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma*. *Balliere's Clin Gastroenterol*. 1996;10(4):673-7.
 67. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958;25:374-8.
 68. Frankton S, Bloom SR. Gastrointestinal endocrine tumours. *Glucagonomas*. *Balliere's Clin Gastroenterol* 1996;10(4):673-9.
 69. Kreihls GJ, Orci L, Conlon JM, et al. Somatostatinoma syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:285-91.
 70. Griffiths DF, Williams Gt, Williams ED. Duodenal carcinoid tumors, pheochromocytoma and the Von Hippel-Lindau complex: two distinctive neuroendocrine syndromes. *QJ Med* 1987;64:769-75.
 71. Bloom SR, Polak JM. Somatostatin. *BMJ* 1987;295:288-96.
 72. Adrian TE, Lettenthall LO, Williams SJ, Bloom SR. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med*. 1986;315:287-95.
 73. Blackburn AM, Bryant MG, Adrian TE, Bloom SR. Pancreatic tumors producing neurotensin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:820-5.
 74. Calam J, Unwin R, Peart WS. Neurotensin stimulates defaecation. *Lancet* 1983;1:737-42.
 75. Holst JJ. Enteroglucagon. *Ann Rev Physiol*. 1997;59:257-64.
 76. Bishop AE, Polak JM. Gastrointestinal endocrine tumours. *Pathology*. *Balliere's Clin Gastroenterol* 1996;10(4):555-74.
 77. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, et al. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumors. *Eur J Clin Invest* 1998;28:431-8.
 78. Sekiya K, Ghatei MA, Salahuddin MJ, et al. Production of GAWK (Chromogranin-B 420-493)-like immunoreactivity by endocrine tumors and its possible diagnostic value. *J Clin Invest* 1989;83:1834-42.