



T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SHEEHAN SENDROMLU HASTALARDA İŞİTME
FONKSİYONLARI VE SERUM PRESTİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf Geylani

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN
2019

T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SHEEHAN SENDROMLU HASTALARDA İŞİTME
FONKSİYONLARI VE SERUM PRESTİN DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf Geylani

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Rıfki Üçler

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN
2019

Bu çalışma VAN YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **TTU-2018-7517**
No'lu proje olarak desteklenmiştir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: Yusuf Geylani UZMANLIK DALI: İç Hastalıkları

TEZİN ADI: Sheehan Sendromlu Hastalarda Kiltme fonksiyonları ve serum frestın düzeyinin değerlendirilmesi

- 1- Sayfa Sayısı : (64)
- 2- Tablo Sayısı : (13)
- 3- Şekil Sayısı : (16)
- 4- İstatistik Sayısı : (131)
- 5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : ()
- 6- Yazı Tertibi : (New Times Roman)
- 7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : (Başarılı)
- 8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : (Başarılı)
- 9- Orijinal Olup Olmadığı : (Orijinal)

SONUÇ : (Başarılı)

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanı
Prof. Dr. Mustafa ERGİN
İç Hastalıkları Uzmanı
Tıbbi Genetik Uzmanı
Dip Tes. No: 107023/12250

ÜYE
Doç. Dr. Ruha UCLELİ
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Uzmanı
Dip Tes. No: 107023/12250

ÜYE
Prof. Dr. Cengiz DEMİR
Y.Y.Ü. Orsuz Odaklı Tıp Merkezi
İç Hast. ve Hematoloji Uzmanı

TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Doç. Dr. Rıfki Üçler'e teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Demir, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Prof. Dr. Ramazan Esen, Prof. Dr. Erkan Doğan, Prof. Dr. Ahmet Cumhuri Dülger, Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral, Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Ali Doğan, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Nurhan Ö. Kalkan, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Sinan Demircioğlu, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Naci Aldemir, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Abdullah Sakin, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Murat Alay'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Mesut Aydın, Uzm. Dr. Hüseyin Arıkan, Uzm. Dr. Erkan Bilen çok değerli asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen anneme ve babama, hayatımı varlıklarıyla güzel kılan, zor bir zamanımda dünyaya gözlerini açan ve zaman zaman yalnız bırakmak zorunda kaldığım sevgili oğullarım Asaf Ali, Mustafa Sami ve her koşulda desteği ile bana güç veren kıymetli eşim Asmin'e; her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr. Yusuf Geylani

VAN-2019

ÖZET

SHEEHAN SENDROMLU HASTALARDA İŞİTME FONKSİYONLARI VE SERUM PRESTİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr Yusuf Geylani, Uzmanlık Tezi, VAN, 2019.

Amaç: Hipofiz bezi endokrin sistemde önemli görevler üstlenmiş bir organdır. Tüm vücudun endokrin sistemi burada ayarlanır. Hipofiz yetmezliği hipotalamik uyarının kaybı ya da pitüiter fonksiyonların direkt kaybolması neticesinde meydana gelebilir. Doğum sonu şiddetli kanamalı kadınlarda meydana gelen hipopituitarizm tablosuna Sheehan Sendromu (SS) denir. Sensörinöral işitme kaybı, işitme kayıplarının çoğundan sorumludur. Sensörinöral işitme kaybının ana nedenleri ileri yaş, ototoksik ilaçların kullanımı, gürültüye maruz kalma, kalıtsal ve otoimmün hastalıklardır. Biz bu çalışmamızda; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen SS hastalarında işitme testi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Haziran 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Endokrinoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde takipleri yapılan Sheehan Sendromu tanısı olan 33-81 yaş arasındaki 24 kadın hasta prospektif olarak incelendi. 34-79 yaş arasında herhangi bir kalıtsal, edinsel veya sistemik hastalığı bulunmayan, Sheehan Sendromu olmayan 24 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Hastaların Büyüme hormonu, Tiroid stimüle hormon (TSH), sT3, sT4, prolaktin, somatomedin-C, kortizol, FSH, LH, progesteron, Estradiol, ACTH, DHEA-SO4 ve serum prestin düzeyleri incelendi. İşitme kaybı açısından da saf ses odiyometre ve timpanometre ölçümleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunun tamamı kadın hastalardan oluşmuştur. Vaka grubunun yaş ortalaması 55,13 yıl olup vakaların tanı anındaki ortalama yaşı 47,09 yıl olarak saptandı. Hastalığa sebep olan kanamalı doğumda vakaların ortalama yaşı 32,48 yıl ve ortalama hastalık süresi 22,74 yıl olarak saptandı. Vaka grubunda ACTH 14,42 pg/ml, büyüme hormonu 0,14 ng/ml, DHEA_SO4 34 µg/dl, estradiol 21,58 pg/ml, FSH 5,05 mIU/ml, LH 2,34 mIU/ml, prolaktin 5,30 ng/ml, serbest

T3 2,24 pg/ml, serbest T4 0,79 ng/dl ve somatomedin-c 50,9 ng/ml ortalama değerleri ile kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük llmştr. Saf ses odiyometre sonuçlarında saf seslerin ortalaması olan PTA vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek grlmştr. Vaka grubunda sol kulak yüksek frekansların ortalaması ile hastalık süresi arasında orta Şiddette pozitif korelasyon; sol kulak yüksek frekansların ortalaması ile annenin doğum zamanındaki yaşı arasında orta Şiddette negatif korelasyon olduğu gzlenmiştr. Vaka grubunda serum prestin düzeyi ile serbest T3 ve serbest T4 arasında orta Şiddette negatif korelasyon gzlenmiştr.

Sonuç: Sheehan sendromlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırdığında işitme kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gzlenmiştr. Sheehan sendromu(SS) işitme kaybına yol açabileceğini kanısına vardık. SS takiplerinde işitme takip amaçlı olarak odyometri yapılması önerilebilir ve yüksek frekanslarda işitme kaybı görülmesi durumunda bu hastalara tedavi verilerek işitme kaybının kötüleşmesi engellenebilir.

Anahtar Kelimler: Hipofiz yetmezliği, Sheehan Sendromu, işitme kaybı, serum prestin

ABSTRACT

THE EVALUATION OF HEARING FUNCTIONS AND SERUM PRESTIN LEVEL IN PATIENTS WITH SHEEHAN SYNDROME

Dr Yusuf Geylani, Thesis, VAN, 2019.

Objective: The pituitary gland is an organ that plays important roles in the endocrine system. The endocrine system of the whole body is adjusted here. Pituitary insufficiency can occur as a result of loss of hypothalamic stimulation or direct loss of pituitary functions. Hypopituitarism that occurs in postpartum women with severe bleeding is called Sheehan's Syndrome (SS). Sensorineural hearing loss is responsible for most hearing losses. The main causes of sensorineural hearing loss are advanced age, use of ototoxic drugs, exposure to noise, hereditary and autoimmune diseases. In this study; We aimed to evaluate the hearing test results in SS patients followed up at the Endocrinology Outpatient Clinic of Yüzüncü Yıl University Medical Faculty Hospital.

Material and Methods: In this study, 24 female patients aged 33-81 years with the diagnosis of Sheehan Syndrome who were followed up in the outpatient clinic of the Endocrinology Department of Dursun Odabaş Medical Center, Faculty of Medicine, Yüzüncü Yıl University (YYU) between June 2018 and May 2019 were prospectively evaluated. Twenty-four healthy women aged 34-79 years without any inherited, acquired or systemic disease and without Sheehan's Syndrome were included as the control group. Growth hormone, thyroid stimulated hormone (TSH), sT3, sT4, prolactin, somatomedin-C, cortisol, FSH, LH, progesterone, Estradiol, ACTH, DHEA-SO4 and serum prestin levels were studied. Pure tone audiometry and tympanometer measurements were also evaluated for hearing loss.

Results: In our study, all cases and control groups were female. The mean age of the cases was 55.13 years and the mean age at the time of diagnosis was 47.09 years. The mean age of the hemorrhagic birth cases which cause disease was 32.48 years and the mean duration of the disease was 22.74 years. In the case group, The mean values of ACTH 14.42 pg / ml, growth hormone 0.14 ng / ml, DHEA-SO4 34 µg / dl, estradiol

21.58 pg / ml, FSH 5.05 mIU / ml, LH 2.34 mIU / ml, prolactin 5.30 ng / ml, free T3 2.24 pg / ml, free T4 0.79 ng / dl and somatomedin-c 50.9 ng / ml were significantly lower than the control group. The pure tone audiometer results were significantly higher in the PTA case group, which is the average of pure sounds, compared to the control group. moderately positive correlation between the mean duration of the left ear high frequency and disease duration in the case group; a moderate negative correlation was found between the mean high frequency of the left ear and the mother's age at birth. Moderate negative correlation between serum prestin level and free T3 and free T4 was observed in the case group.

Conclusion: There was a statistically significant difference in hearing loss in patients with Sheehan syndrome when compared with the control group. Sheehan syndrome (SS) may lead to hearing loss. Audiometry may be recommended for auditory follow-up during SS follow-up, and if high-frequency hearing loss occurs, treatment of these patients can be prevented from worsening.

Keywords: Pituitary insufficiency, Sheehan syndrome, hearing loss, serum prestin.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
Giriş ve Amaç	1
1.Genel Bilgiler.....	2
1.1.Hipofiz Bezinin Anatomi ve Fizyolojisi	3
1.1.1.Büyüme Hormonu (BH).....	5
1.1.2.Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH).....	6
1.1.3.Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)	6
1.1.4.Gonadotropik Hormonlar (FSH, LH)	6
1.1.5.Prolaktin (PRL)	7
1.1.6.Nörohipofiz Hormonları.....	7
1.2.Sheehan Sendromu.....	7
1.2.1.Sheehan Sendromunun Patofizyoloji	8
1.2.2.Sheehan Sendromunun Klinik Bulguları	9
1.2.3.Sheehan Sendromunda Tanı	13
1.2.4.Sheehan Sendromunun Tedavisi	14
1.3. Kulak Anatomisi	15
1.3.1.Dış Kulak.....	16
1.3.2.Orta kulak	16
1.3.3.İç kulak	17
1.4.İşitme Fizyolojisi.....	18
1.5. İşitme Testleri.....	19
1.5.1. Odyometri.....	19
1.5.1.1. Saf Ses Odyometrisi.....	19
1.5.1.2. Konuşma Odyometrisi	20

1.5.1.3. Yüksek Frekans odyometrisi	21
1.5.2. Timpanometre.....	21
1.6. Prestin.....	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
2.1.Çalışma Dizaynı ve Hastalar	25
2.2. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	25
2.3. Prestin Ölçümü.....	26
2.4. Demografik Parametreler	28
2.5. İşitme Testlerinin Ölçülmesi	28
2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	30
3. BULGULAR.....	31
4. TARTIŞMA	37
KAYNAKLAR	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hipofizin Anatomisi.....	4
Şekil 2: Hipofiz Bezi Hormonlarının Çalışması.....	5
Şekil 3: Sheehan Sendromunun Etiyopatogenezi	9
Şekil 4: Empty Sella Görüntüsü	10
Şekil 5: Sheehan Sendromu Patofizyolojisi	14
Şekil 6: Kulak Anatomisi	15
Şekil 7: Orta Kulak	16
Şekil 8: İç kulak sıvısı ve iyon bileşimi şematik çizimi. ES; endolenfatik kese	17
Şekil 9: Korti organı	18
Şekil 10: Koklea Ve Hücreleri	22
Şekil 11: Prestin zar topolojisi.....	23
Şekil 12: Numune, Antibadi ve Streptavidin HRP eklendikten sonra platenin görüntüsü.	27
Şekil 13: Chromogen Reagent A ve B kontuktan sonra playtın görüntüsü.....	27
Şekil 14: Stop solüsyonu konduktan sonra playtın görüntüsü.	28
Şekil 15:Yüksek Frekans Odyometri Sonuç Raporu Örneği.....	29
Şekil 16: Vaka Grubunun Doğum Yaptığı Yer	32

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Hipofiz yetmezliği sınıflaması	2
Tablo 2: Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları.....	11
Tablo 3: Prestin standartlarının hazırlanması	26
Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplarında demografik verilerinin karşılaştırılması	31
Tablo 5: Vaka grubuna ait demografik veriler.....	31
Tablo 6: Vaka ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal parametreler	33
Tablo 7: Vaka ve kontrol grubunun arasındaki timpanometri sonuçları	34
Tablo 8: Vaka ve kontrol grubunun arasındaki odiyometre sonuçları.....	34
Tablo 9: Vaka grubunda odiyometre frekans (Hz) ile demografik parametrelerin korelasyonu.....	35
Tablo 10: Vaka grubunda timpanometre ile demografik parametrelerin korelasyonu ..	35
Tablo 11: Vaka grubunda odiyometre frekansı (Hz) ile Biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon	35
Tablo 12: Vaka grubunda biyokimya ile demografik parametrelerin korelasyonu	36
Tablo 13: Vaka grubunda prestin (pg/mL) ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	36

KISALTMALAR

AA	: Aminoasit
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
BH	: Büyüme Hormonu
BOS	: Beyin Omur Sıvısı
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone
DKY	: Dış Kulak Yolu
DTH	: Dış Tüylü Hücre
ESS	: Empty Sella Sendromu
FM	: Fizik Muayene
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GH	: Growth Hormon
GHRH	: Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
HY	: Hipofiz Yetmezliği
IGF	: İnsulin Like Growth Hormone
IGFBP-3	: İnsulin Like Growth Hormone Binding Protein 3
İHT	: İnsülin Hipoglisemi Testi
LH	: Luteinizan Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans
Na	: Sodyum
POMC	: Preopiyomelanokortinin
PRGT	: Progesteron

PRL	: Prolaktin
PTA	: Pure Tone Avarage (Saf Ses Ortalaması)
SNHL	: Sensorineural İşitme Kaybı
SMC	: Somatomedin C
SS	: Sheehan Sendromu
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

Giriş ve Amaç

Hipofiz bezi endokrin sistemde önemli görevler üstlenmiş bir organdır. Tüm vücudun endokrin sistemi burada ayarlanır. Hipotalamustan ve periferik organlardan gelen uyarıcı ve baskılayıcı impulslar doğrultusunda hareket eder. Hipofiz yetmezliği (HY) hipotalamik uyarının kaybı ya da pitüiter fonksiyonların direkt kaybolması neticesinde meydana gelebilir (1).

Sheehan Sendromu (SS), doğumdan sonra değişen derecelerde hipopitüitarizmin ortaya çıkması anlamına gelir (2). Doğum sonu şiddetli kanamalı Kadınların % 32'sinde değişen derecelerde hipopitüitarizm bildirilmiştir (3, 4).

Sensorineural işitme kaybı (SNHL), işitme kayıplarının çoğundan sorumludur. SNHL'nin ana nedenleri ileri yaş, ototoksik ilaçların kullanımı, gürültüye maruz kalma, kalıtsal ve otoimmün hastalıklardır (5). Son zamanlarda aile öyküsü, sigara içme, alkol tüketimi, kafa travması, diyabet gibi hastalıklar, yüksek tansiyon ve bazı böbrek patolojileri gibi diğer faktörlerin de işitme değişikliklerine neden olduğu bildirilmiştir (6-9).

Biz bu çalışmamızda; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen SS hastalarında işitme testi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

1.Genel Bilgiler

Hipofizden sentezlenen hormonların salınmasında tam veya kısmi eksikliğin olmasına Hipofiz yetmezliği (HY) denir. HY nedenleri şöyle sınıflandırılabilir (10, 11):

Tablo 1: Hipofiz yetmezliği sınıflaması	
I.	İzole hormon eksikliği
A.	Konjenital
B.	Edinsel
II.	Tümörler
A.	Hipofiz adenomları
B.	Pitüiter apopleksi
C.	Hipotalamus tümörleri (kraniofaringioma, germinoma, meningioma, glioma ve diğerleri)
III.	İnflamatuvar hastalıklar
A.	Granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, sifiliz, granülomatöz hipofizitis)
B.	Eozinofilik granülom
C.	Lenfositik hipofizitis
IV.	Vasküler hastalıklar
A.	Sheehan'ın postpartum nekrozu
B.	Diyabetik peripartum nekroz
C.	Karotis anevrizması
V.	Destruktif-travmatik olaylar
A.	Cerrahi
B.	Sap kesişi
C.	Radyasyon (konvansiyonel-hipotalamus, ağır partikül-hipofiz)
D.	Kafa travması
VI.	Gelişim anomalileri
A.	Hipofiz aplazisi
B.	Bazal ensefalosel
VII.	infiltrasyon
A.	Hemokromatoz
B.	Amiloidoz
C.	İdiopatik sebepler (otoimmün hastalık)

Bunlar arasında hipofiz tümörleri, cerrahisi ve ışınlanması, kafa travması ve Sheehan sendromu en sık hipopituitarizm sebepleridir (12). Hipopituitarizmin klinik bulguları, eksik olan hormonlara, eksikliğin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişkenlik gösterir.

Klinik bulgular nonspesifik olabilir ve şüphelenilmezse; tanı atlanabilir. Öykü ve klinik bulgulardan yola çıkıldığında, hipofiz yetmezliğinden şüphe edilmesi durumunda,

hipofiz bezinden ve hedef organlardan salınan hormon düzeylerinin eş zamanlı ölçülmesi ve uygun dinamik testlerin yapılması gerekir (13).

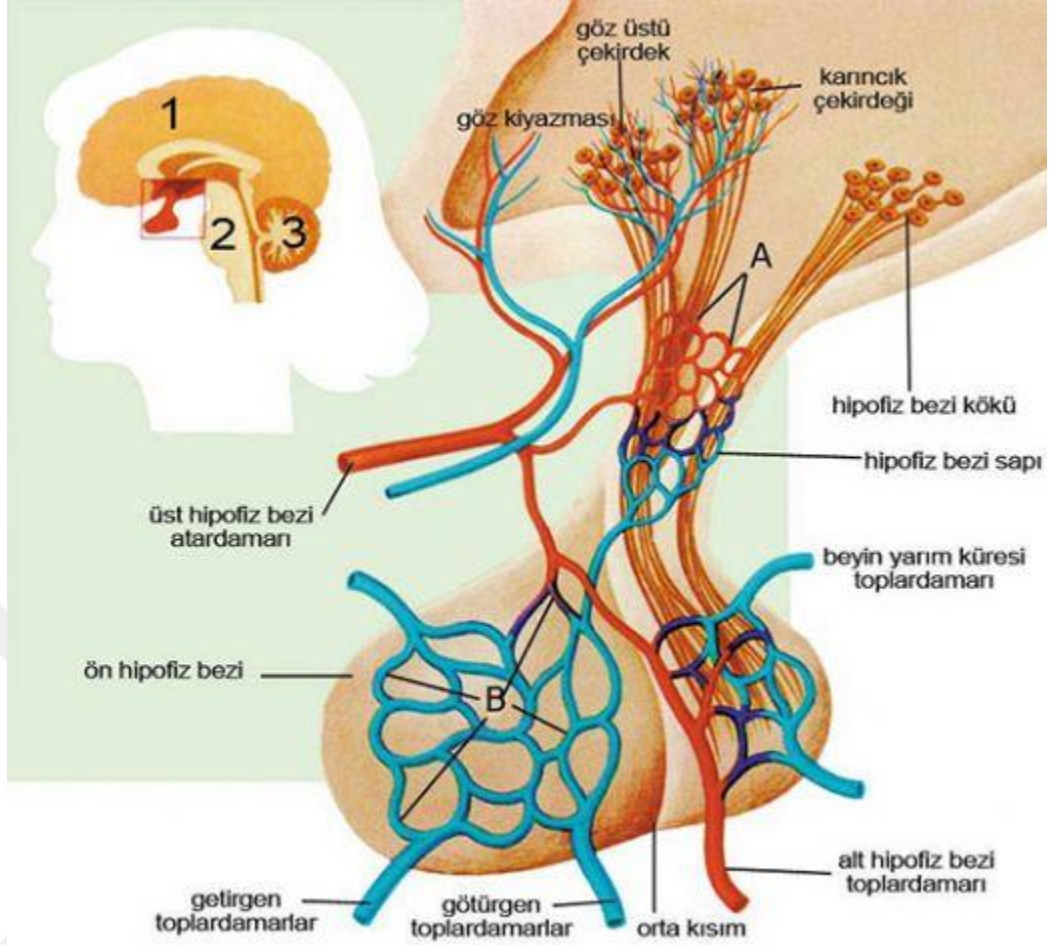
Doğum sonrası HY'nin ilk ve tek bulgusu emzirememe olabilir, fakat emzirmenin olması Sheehan Sendromu(SS) tanısını dışlamaz (14). Bazı vakalarda emzirmenin olduğu ve birkaç ay devam ettiği raporlanmıştır (15, 16).

Sheehan Sendromu, gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir sağlık sorunu olmakla birlikte, az gelişmiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde postpartum bakım şartlarındaki yetersizliği nedeniyle ciddi bir durum olmaya devam etmektedir. SS'nin tanısında iyi alınmış anamnez ve fizik muayene genellikle yeterli olur. Bazal hormon düzeyleri, dinamik testler ve radyolojik incelemeler ile SS tanısı kesinleştirilmelidir. Ucuz ve kolay olan tedavisi ile hayati öneme haiz olan bu hastalığın tanınması çok önemlidir.

1.1.Hipofiz Bezinin Anatomi ve Fizyolojisi

Anterior ve posterior lobtan meydana gelen hipofiz bezi, sfenoid kemikteki pituiter boşluğa yerleşen, yaklaşık olarak 0,5-1 gram ağırlığı olan bir organdır. Sapi aracılığıyla hipotalamus ile hem fonksiyonel hem de yapısal olarak ilişkilidir. Hipofiz bezi superior ve inferior hipofiz arterleri ile beslenmektedir. Anterior ve posterior lob avasküler bir bölüm olan pars intermedia ayrılmıştır (11, 17-19).

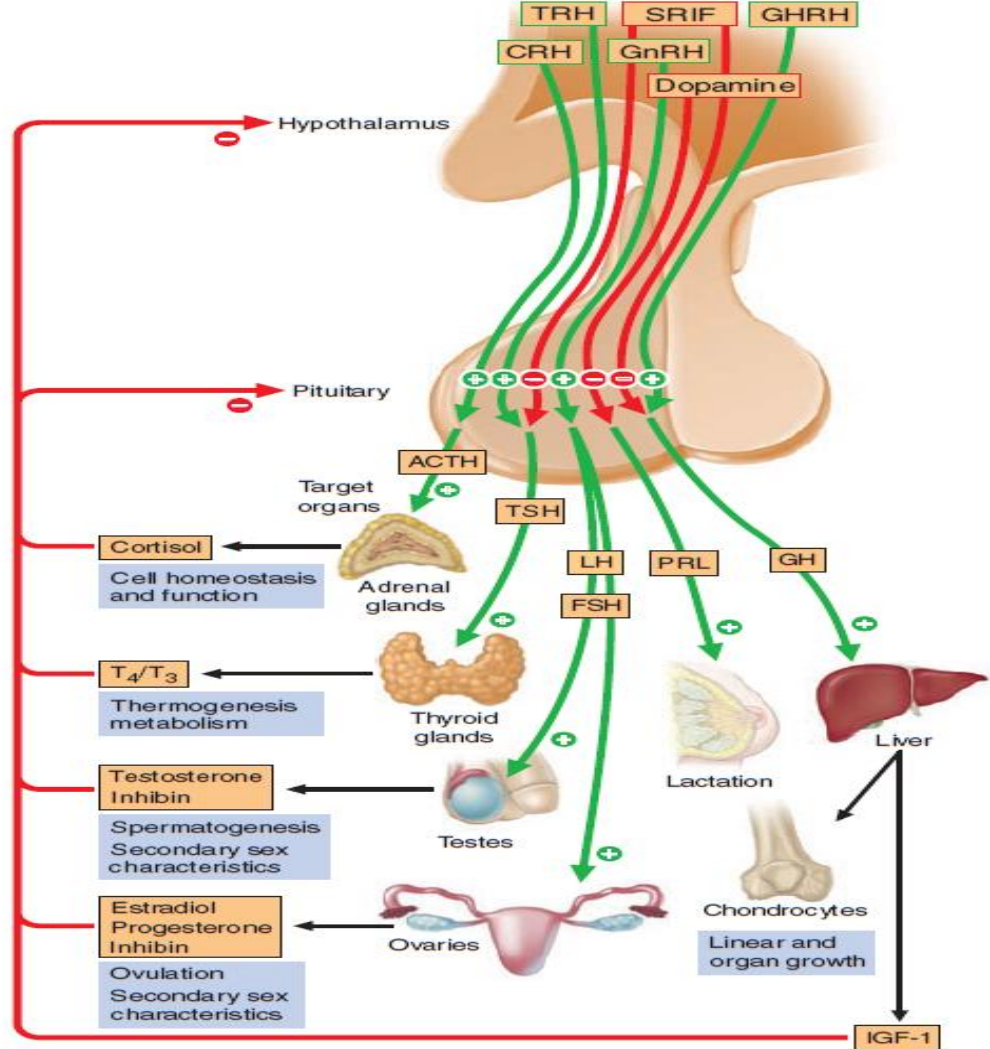
Hipofiz bezinin hormon salgıları hipofiz sapı ile bağlı olduğu hipotalamustan düzenlenir. Anterior lobun hormon salgılaması, hipotalamo-hipofizer portal damarlar tarafından hipotalamik uyarıcı ya da inhibe edici hormonlar tarafından kontrolü sağlanırken; posterior lobun salgısı, hipotalamus-hipofiz sinir lifleri ile kontrol edilir (11, 20).



Şekil 1: Hipofizin Anatomisi (21)

Anterior lobtan; Adrenokortikotrop Hormon (ACTH), Büyüme Hormonu (GH), prolaktin (PRL), Folikül Stimulan Hormon (FSH), Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ve Luteinizan Hormon (LH) salgılanırken, posterior lobtan; Oksitosin ve Antidiüretik Hormon (ADH) salgılanır (33). Bu hormonların birinin veya birkaçının sentezinden eksiklik varsa bu duruma hipopituitarizm, hipofiz hormonları tümü eksik ise panhipopituitarizm denir. Hipopituitarizm primer ve sekonder olarak incelenir. Primer, hipofiz bezi patolojilerine bağlı meydana gelirken Sekonder ise hipotalamus patolojilerine bağlı meydana gelir (11, 22). Hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl olarak bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık yarısında üç ila beş hormon eksikliği bildirilmiştir. hipopituitarizmlili hastalarda mortalite oranınının 1,2-2,2 kat arttığı gösterilmiştir (23, 24). Hipofiz yetmezliğinde hormon eksikliğinin tipine

ve derecesine bağılı olarak klinik görünüm değişir. Vakalar semptomsuz olabileceği gibi, hormon eksikliği veya bası sebebi ile gelişen yakınma ve bulgular görülebilir (25).



Şekil 2: Hipofiz Bezi Hormonlarının alışması (26)

1.1.1. Büyüme Hormonu (BH)

Anterior hipofizin dış kısımlarında Somatotrop hücreler bulunur. BH sekresyonu, büyüme hormonu salgılatıcı hormon ('growth hormone releasing hormone'; GHRH) ile uyarılırken, somatostatin ile baskılanır. BH sekresyonu fiziksel stres durumlarında (hipoglisemi, egzersiz gibi) artarken; hiperglisemi, emosyonel stres gibi durumlarda BH sekresyonu inhibe edilir (27, 28). BH, hedef hücrelerde insüline benzer büyüme faktörlerinin ('insulin like growth hormone'; IGF) yapımını tetikler ve bunlar da

plazmada IGF bağlayıcı proteine, özellikle de bağlayıcı protein 3'e ('insulin like growth hormone binding protein 3; IGFBP-3) bağlanarak üçlü kompleks oluştururlar. İGF hücre büyümesi, hücre bölünmesi ve metabolizması düzenler. İGF-1, hedef dokuları etkileyerek büyümeyi tetikler (29).

1.1.2.Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)

Anterior hipofizin ön-iç kısmında Tirotrop hücreler bulunur (30). TSH, iki subünitten(alfa (α),beta (β)) meydana gelen glikoprotein yapıdadır. Tiroid bezini uyararak tiroksin(T4) ile triiyodotironin(T3) salgılatır. TSH salınımı, kanda dolaşan T3 ve T4 hormonlarının negatif geri bildirim ('feed back') etkisiyle ayarlanmaktadır (31).

1.1.3.Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Kortikotrop salgılatıcı hormon ('corticotropin releasing hormone'; CRH), kortikotrop hücrelerden ACTH salınımını uyarır. ACTH sentezi, preopiyomelanokortinin (POMC)parçalanması ile meydana gelir. Kortizolün ACTH ve CRH üzerine olan negatif feed back etkiyle ACTH sekresyonu baskılanır. ACTH sekresyonu pulsatildir ve sirkadiyen bir ritim gösterir (32).

1.1.4.Gonadotropik Hormonlar (FSH, LH)

Folikül uyarıcı hormon(FSH) ve lüteinize edici hormon(LH), iki alt birimden(α ve β) oluşan glikoprotein yapıdadır. Alfa alt birimleri TSH ile aynıdır. Farklı olan Beta alt birimidir ve hormonal aktif olan kısımdır. FSH ve LH salınımı, gonadotropin salgılatıcı hormonun ('gonadotropin releasing hormone'; GnRH) pulsatil salınımı ile düzenlenir. Kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron olarak bulunan Gonadal steroidler, negatif feed backle gonadotropinleri baskılar (33). Gonadotropik hormonlar; over ve testis üzerindeki reseptörleri aracılığıyla Kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron üretimi ve gametogenezisi sağlar.

1.1.5.Prolaktin (PRL)

Polipeptid yapıda olan PRL laktotrop hücrelerde sentezlenir. Hipotalamustan sentezlenen dopamin PRL sekresyonunu inhibe ederek etki eder. Hipotalamus hasarı ya da hipotalamik hipofizer portal sistemde oluşan bir blokaj, PRL sekresyonunu artışa sebep olurken diğer hipofiz hormonlarının sekresyonunda düşüş meydana gelir. PRL gebelik ve emzirme döneminde süt sekresyonu sağlar. Metabolik ve üreme işlevleri üzerine birçok etkisi de vardır (34).

1.1.6.Nörohipofiz Hormonları

Paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerdeki sekretuar nöronların miyelinsiz aksonlarından oluşmaktadır (35). ADH, su dengesini düzenleyen hipotalamusun supraoptik çekirdeğinde sentezlenir (36, 37). hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde peptid yapılı olarak sentezlenen oksitosin, emzirme sırasında süt bezlerindeki miyoepiteli kasarak süt akışını sağlar (35).

1.2.Sheehan Sendromu

Doğum sonrası ön hipofiz bezinin nekrozu(Sheehan Sendromu) Dr. H. L Sheehan tarafından ilk olarak 1937 yılında doğum sonrası ölümlerin hipofiz bezi hasarına bağlı gelişmesiyle açıklanmıştır(38). Dr. Sheehan'dan önce de 1913 ve 1914 yıllarında Dr.Glinski ve dr.Simmonds doğum sonrası kanama ve sepsis nedeniyle ölen kadın hastaların otopsilerinde hipofiz bezinde yaygın nekrozlu alan olduğunu görmüş ve bu nekrozu hipofize giden arterin sepsise bağlı embolisi veya trombozuna bağlamışlar (39, 40). 1937 yılında Dr. Sheehan'ın tarif ettiği klinik belirtiler ile hastalığın adı Simmond Hastalığı yerine Sheehan Sendromu(SS) olarak anılmaya başlanmıştır (41). İyi obstetrik bakımı olan Gelişmiş ülkelerde nadir görülen buna bağlı olarak da bilinmeyi çok olan hipopituitarizm nedenidir. Diğer taraftan gelişmekte olan ülkelerde hipofiz yetmezliğinin muhtemelen en sık nedenidir. Postpartum kanamaları ağır olan kadın hastaların %32'sinde farklı derecelerde hipopituitarizm oluşmaktadır (42, 43). Pfizer International Metabolic Database'e (KIMS) göre dünyada GH yetersizliğinin %3,1 prevelans ile altıncı sık nedenidir (44). 1995 yılında İngiltere'de 404 tanımlanmış pituitier hastanın sadece birinde SS tanısı konulmuşken (45) İsveç'te tanımlanmış 303 pituitier hastasının

hiçbirinin sebebi SS olmadığı saptanmıştır (46). Bildirilen farklı sıklıklar ve coğrafi farklılıklar nedeni ile gerçek insidansını belirlemek oldukça güçtür ancak milyonda 100-200 arası olduğu düşünülmektedir (47).

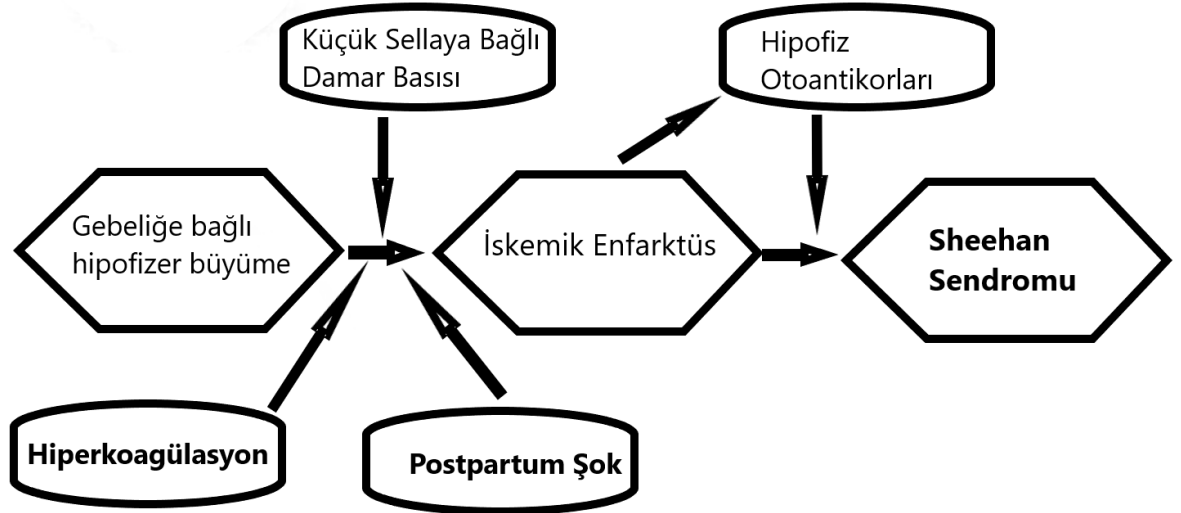
‘Belki de gelişmiş ülkelerde çok sık görülememesi nedeni ile hakkında yeterince çalışma yapılmayan ve hak ettiği kadar önemsenmeyen Sheehan Sendromu, az gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda postpartum maternal bakım koşullarındaki yetersizliklere bağlı olarak halen önemli bir sağlık sorunudur’ (48).

1.2.1.Sheehan Sendromunun Patofizyoloji

Sheehan Sendromu İskemik hipofizer nekroza bağlı hipopituitarizm ile karakterize bir sendromdur. Lenfositik hipofizitis(hipofizin lenfositler ile infiltrasyonu ve yıkımıyla meydana gelen primer hipofizer hastalık) gebelik ilişkili hipofizer hastalıklar içinde sayılabilir. SS'den farkını obstetrik anamnez oldukça önemlidir. Postpartum tiroidit; tiroid fonksiyonları bozuk olduğu otoimmün tiroidit varyantıdır. Postpartum tiroiditte obstetrik anamnez ve tiroid otoantikörleri SS'den farkını ortaya koyabilir. SS, lenfositik hipofizitis ve postpartum tiroidit gebelerde benzer endokrin hastalıklar özellik gösterse de patogenezleri birbirinden oldukça farklıdır.

Hamilelikte oluşan plasenta etkisi ile östrojen ve progesteron sentezlenir. Bu hormonların etkisiyle hipofiz bezinde büyüme olduğu bilinmektedir (49, 50). Hipofiz bezindeki laktotrop hücrelerin yaygın ya da nodüler hiperplazisi büyümeye sebep olmaktadır. Hipofiz bezi %30-100'e ulaşan kitlece genişlemekte ve hamileliğin dördüncü haftasından sonra laktotroplarda sayıca artışa dair veriler bilinmektedir (51, 52). Pituitar genişleme süperior hipofizer artere basıya ve iskemiye sebep olmaktadır (53). Şekil-1'de hipofiz bezinin anatomisi ile damarlanması görülmektedir. Doğumda meydana gelen yoğun hemorajiye bağlı ağır hipotansiyon ya da şok tabloları küçük damarlarda spazmlara ve apopleksiye sebep olmaktadır (52). Kanama dışında bir faktör de SS'li hastaların %63'ünde doğum sonrası hemorajiden yıllar sonra anti-hipofizer antikörler varlığı bulunmuştur. Bu da hipofize karşı gelişen bir otoimmünitenin olduğunu göstermektedir (54). SS sıklıkla doğum sonrası yoğun kanama ve şok ile ilişkili olsa da kanaması olmayan doğumlarda da meydana gelebilir (55, 56). Postpartum hemorajinin eşlik etmediği durumda SS tanısı oldukça zor konulmaktadır. Emzirememe, adet düzensizliği

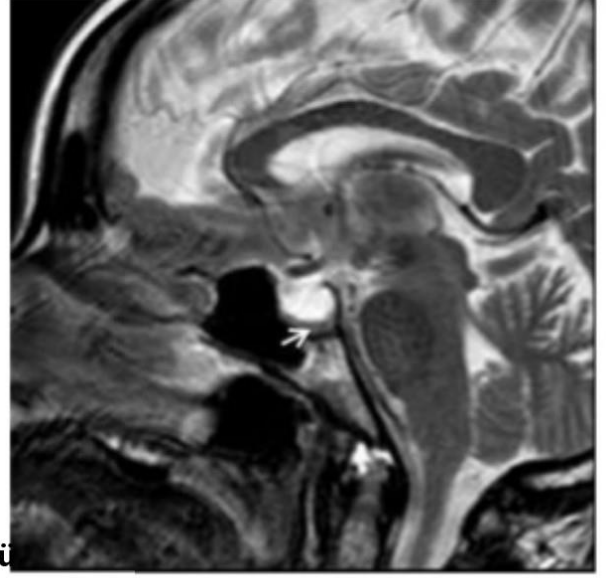
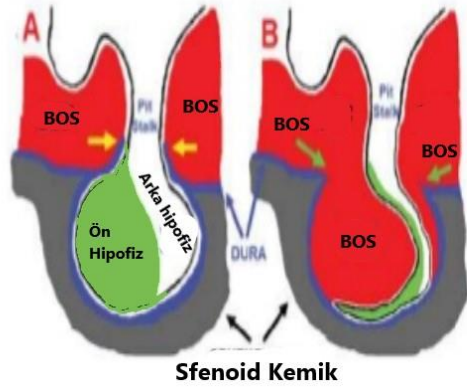
ve postpartum aksilla ve perine kıllarının kaybolması SS akla getirmelidir. Bütün bu bilgiler birlikte değerlendirilince, SS'nin etiopatogenezinde birden çok faktör etkili gibi görünmektedir (Sekil-3).



Şekil 3: Sheehan Sendromunun Etiopatogenezini (57)

1.2.2. Sheehan Sendromunun Klinik Bulguları

Empty sella sendromu (ESS) primer ve sekonder olarak iki başlıkta değerlendirilir. Primer ESS'de hipofiz boşluğuna hernileşen araknoid membranların diyafragma sella defektleri sebep olmuştur (58). Sekonder ESS ise hipofiz nekrozu, cerrahi ya da radyasyon sonucu meydana gelebilmektedir (59).



A) Normal hipofiz bezi
B) Empty Sella gelişmiş hipofiz bezi
Beyaz ok: MRdaki Empty Sella görüntüsü

Şekil 4: Empty Sella Görüntüsü (60)

Doğum sonrası erken dönemde ender olarak SS tanısı konulabilmektedir. Emzirmede yetersizlik ilk bulgu olarak görülebilir. Hastaların çoğunda klinik belirti ve bulgular yavaş yavaş gelişir. Aylar ya da yıllar için meydana gelir. Hafif formlarında SS'li kadınlar genellikle fark edilmiyor ve uygun olmayan tedaviler ile izlenmektedir. Bazen de hastalığın ağır tablosu olmasına rağmen hastaların bazısında stres sebebiyle belirti veren subklinik tabloda olabilmektedir (2).

Sheehan Sendromunu klinik bulguları ön ve arka hipofiz hormonlarının etkilenmesine göre farklı tablolarla meydana gelir. Ön hipofiz bezi etkilenmesine göre klasik klinik tablosu şöyle özetlenebilir (16, 55, 61):

Tablo 2: Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları

- ❖ Doğum sonrasında süt verememe
- ❖ Amenore
- ❖ Genital ve aksiller kıllarda dökülme
- ❖ Meme atrofisi, areolada depigmentasyon
- ❖ Genital atrofi
- ❖ Uterusta superinvolüsyon
- ❖ Libido kaybı
- ❖ Sterilite
- ❖ Sürrenal yetersizliği
- ❖ Hipotiroidi

SS'da nörohipofizyal fonksiyonlar, klinik diyabet insipidusu olmayan hastalarda bile sıklıkla bozulmuştur. SS'de klinik diyabet insipidus sıklığının yaklaşık% 3 olduğu tahmin edilmektedir (62). Parsiyel diyabet insipidus, klinik diyabet insipidusa kıyasla postpartum hipopituitarizmde daha sık bildirilmiştir. Bir çalışmada hastaların yaklaşık% 29'unda kısmi santral diyabet insipidus olduğu ve susuzluk eşiği hepsinde artığı tespit edilmiştir (63). SS'li hastalarda susuzluk merkezinin iskemik hasarı diyabet insipidusta etkili olabilir.

Hipotiroidizm, glukokortikoid yetmezliği ADH bağımsız olarak, serbest su klirensini azaltır ve hiponatremiye sebep olur. HY kendisi ADH salgısını uygunsuz uyararak hiponatremiye sebep olabilir (64). Ayrıca postrema alanı aracılığı nonosmotik ADH salınımına sebep olan bulantı ve kusma hiponatremi yapabilir (65).

Ağız ve göz çevresindeki ince kırışıklıklar Fizik muayene(FM)de fark edilebilir. FM'deki bu özellik SS'li vakalarda diğer etiyolojilere bağlı HY göre fazlasıyla belirgindir. FM'deki bu bulgu daha uzun süre GH, östrojen yetersizliğinin daha ağır düzeyde olmasıyla ilişkilidir (2).

Sheehan Sendromlu 50 hastanın olduğu Haddock ve arkadaşları tarafından yapılan değerlendirmede; incelenen vakaların %86'sında panhipopituitarizm, vakaların

%14'ünde selektif hipofizer yetersizlik geliştiği, sadece vakanın birinde GH sekresyonu koruduğunu bildirmişlerdir (66).40 vakanın olduğu İstanbul'da yapılan bir çalışmada vakaların %6,6'sında yapılan insülin hipoglisemi testine(İHT) normal BH yanıtı görülmüştür (67). SS'li hastalarda

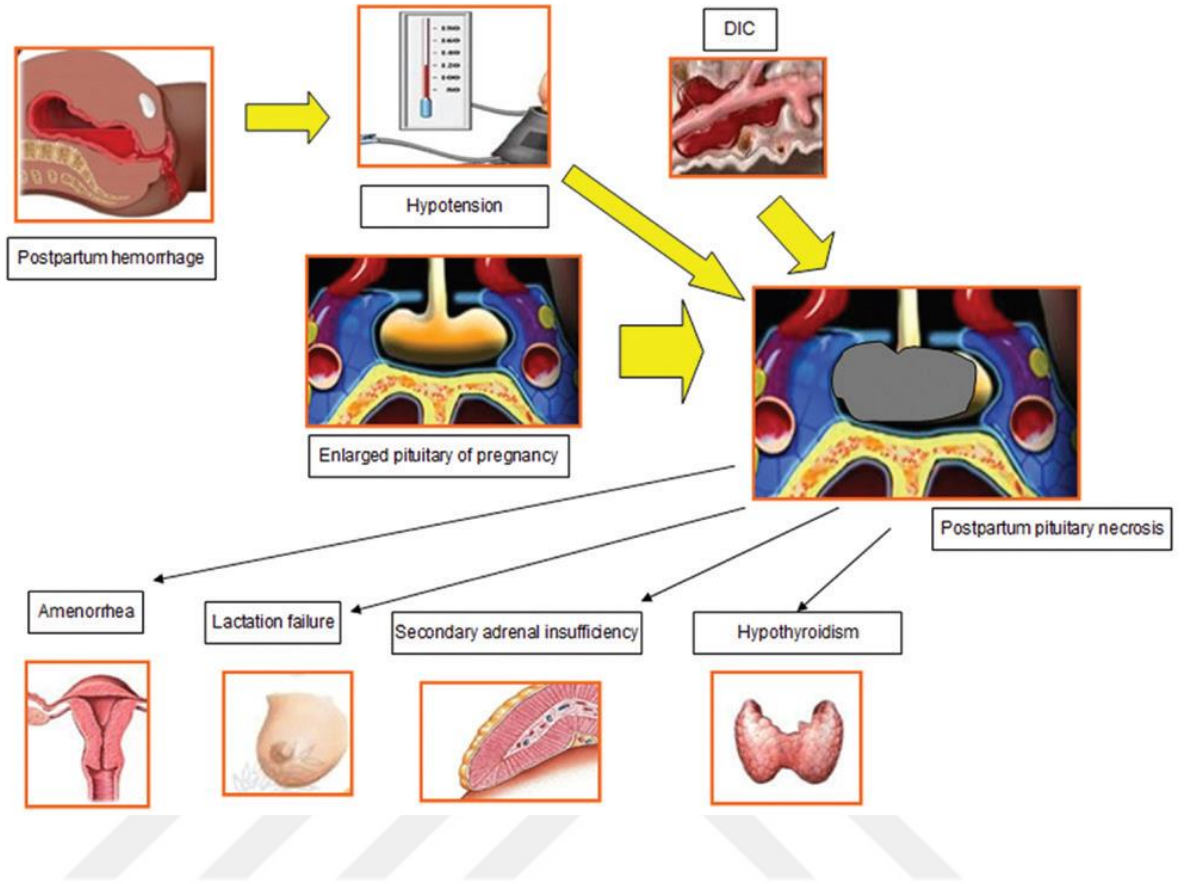
Kayseri'de Keleştimur F.'un yaptığı bir derlemede vakaların %56,2'sinde panhipopituitarizm, kalan vakalarda selektif yetersizlik, vakaların hepsinde GH yetersizliği olduğunu tespit edilmiştir (68).

Hipofiz bezinde Somatotrop hücreler çoğunlukla alt ve yan kısımlara yerleşmiştir. Bu nedenle iskemik nekrozdan en erken ve en çok etkilenen hipofiz hücre gruplarıdır (69). Ortaya çıkan ilk klinik bulgu genellikle emzirme yetersizliğidir. Tipik obstretik öyküsü olan vakalarda doğum sonrası emzirme yetersizliği ve yapılan TRH testine yetersiz PRL yanıtı SS teşhisinde en duyarlı yöntemdir (69). Fakat ender olarak SS'li vakalarda hiperprolaktenemi gelişebilir (70, 71). SS'li vakalarda TSH düzeyi normal ya da bir miktar yükselmiş olabilir. Sekonder hipotirodizmi dışlamak için normal TSH seviyesi yeterli değildir. Diğerlerine göre daha geç gelişen miksödem ve adrenal yetersizlik teşhis edilemezse mortaliteyle sonuçlanabilir (2). SS'li vakalar acile ilk hipoglisemi kaynaklı semptomlar, şuur bulanıklığı ve koma ile başvurabilirler. SS'nun hipogliseminin sık bir sebebi olduğuyla ilgili makaleler yayınlanmıştır (72). SS Bazı nadir vakalarda sessiz, ağrısız ya da subakut tiroidit birlikteliği raporlanmıştır (2, 73, 74). ACTH yetersizliği SS'li vakalarda mortaliteyi etkileyen en önemli tablodur. Adrenal kriz mortaliteye sebep olabilir. Pigmentasyon azalması SS'nin en karakteristik bulgularındandır. Bunun sebebi ACTH ve POMC yetersizliğidir (2).

Doğum sonrası kanamaya bağlı adet düzensizliği ve emzirememe tablosu gelişen 14 vakayı rezidüel hipofizer fonksiyonlar açısından inceleyen Huang ve ark. vakaların hepsinde amenore görülmesine rağmen 7 vakada LH normal seviyede ve GnRH stimulusuna normal LH yanıtı alınmıştır. Buna dayanarak Huang bu vakalardaki adet düzensizliğinin sadece basit bir hipofizer GnRH sekresyonu yetersizliğine bağlı gelişmediğini düşünmektedir (75).

1.2.3.Sheehan Sendromunda Tanı

Sheehan Sendromu bir hipopituitarizm sebebidir. Hikâye ve hastanın kliniğinden HY şüphe edilmesi durumunda, hipofiz hormonları ve bu hormonların hedef organlarından sekrete edilen hormon düzeylerinin aynı dönemde ve uygun dinamik testlerin yapılmalıdır. Perifer hormonların düzeyi düşük olmasına rağmen, pituiter hormonların yeterince yükselmemesi ya da bu hormonların düşük bulunması HY olduğu anlaşılır (13). Epizodik olarak sekrete edilen Büyüme hormonu seviyesini değerlendirmek oldukça meşakkatlidir. Herhangi bir zamanda yapılan BH düzeyi ölçümü en yüksek değerler oluşamayabilir. Bu nedenle BH düzeyinin BH yetmezliğini değerlendirmede tanıda yeri yoktur (76). Bu nedenden dolayı BH yetmezliği dinamik testler ile yapılmalıdır. Fizyolojik veya farmakolojik uyarı testleri yapılabilir. Egzersiz, açlık ve uyku döneminde yapılan testler fizyolojik iken; insülin, klonidin, levodopa, arginin ve glukagon gibi ajanlara yapılan testler farmakolojik uyarılardır. BH için yapılan testlerde BH düzeyi 10 ng/ml ya da üzerinde ise BH yeterli cevap vermiştir. Başka testlerin yapılmasına gerek kalmamıştır (77). Fakat BH yetmezliği demek için tek test yeterli değildir. Yalancı negatifliğe sebep olmaması için iki adet BH uyarı testi yapılmalıdır. BH yetmezliği teşhisi koymak için hastanın klinik bilgileri, IGF-1 ile IGFBP-3 düzeyleri ve BH uyarı testlerinin beraberce değerlendirilmesi gerekmektedir (78). Jialal ve arkadaşları SS için TRH testine prolaktinin yetersiz cevabını tanısal olduğunu düşünmüşlerdir (79). Fakat çok yararlı olan bu test sadece taramada kullanabilmektir (2). Sheehan sendromunda boş sella (%70) veya parsiyel boş sella (%30) radyolojik ana bulgulardır (80). Sherif ve ark. nın, SS tanısı almış 57 hastanın olduğu çalışmada hastaların tamamına yakın empty sella olduğu görülmüştür (81).



Şekil 5: Sheehan Sendromu Patofizyolojisi(82)

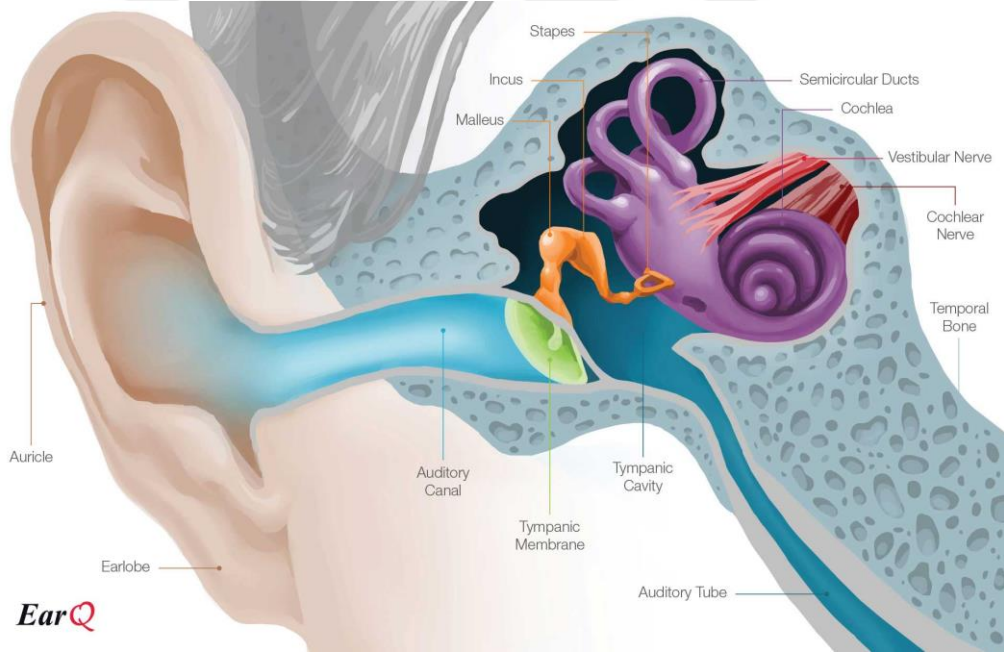
1.2.4.Sheehan Sendromunun Tedavisi

Sheehan Sendromu tedavisinde Hipopituitarizm tedavisinin genel ilkeleri uygulanır. Tedavinin amacı eksik hormonların yerine konulmasıdır. Tedavi sadece endokrin anormalliklerini düzeltmek için değil, aynı zamanda hipopituitarizme bağlı mortaliteyi azaltmak için de önemlidir (2). Hem sekonder hipotiroidizm hem de hipokortizolizmi olan hastalarda, glukokortikoid replasmanı, tiroid hormonunun replasmanından önce yapılmalıdır. Çünkü hastaya başlanacak tiroksin tedavisi glukokortikoid seviyelerini etkileyerek adrenal krize neden olabilir (83).Gonadotropin eksikliği ve hipogonadizm hormon replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir (2, 84). Gebe kalmak isteyen hastalar, ovulasyon indüksiyonu için fertilite hizmetine yönlendirilirler ve bunu başarılı bir hamilelikle izlerler. Diyabet insipiduslu hastalar için tercih edilen tedavi 1-desamino-8-d-arginine vazopressin veya desmopressin'dir (DDAVP) (84). GH

eksikliği olan hastalarda GH'nin replasmanı düşünülmelidir. GH'nin dozu kişiselleştirilmelidir. GH, düşük dozlu bir rejimde (0.1-0,3 mg / gün) başlanmalı ve yaşa uygun aralıkta insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerini koruyacak şekilde dikkatli bir izleme ile ayda 0.1 mg/gün kadar yukarı doğru titre edilmelidir (85). Bu hastalar özellikle kardiyovasküler risk ve vücut kompozisyonu açısından GH replasmanından yararlanabilirler.

1.3. Kulak Anatomisi

Kulak, işitme ve denge merkezlerini içinde bulunduran bir organdır. İç, orta ve dış kulak olmak üzere üç bölümde incelenir (86). Ses dalgalarını dış kulak toplayarak timpanik membran üzerinden orta kulağa iletir. Orta kulakta timpanik membranı etkileyen ses dalgaları kulak kemikçikleri sayesinde enerjileri sıkıştırılarak iç kulağa iletilir. İç kulağa ulaşan ses bu enerji sinir sinyallerine çevrilerek sinir sistemi ile beyne ulaştırılır. Beyinde sinir sisteminden gelen bu uyarıları algılayıp yorumlar (87).



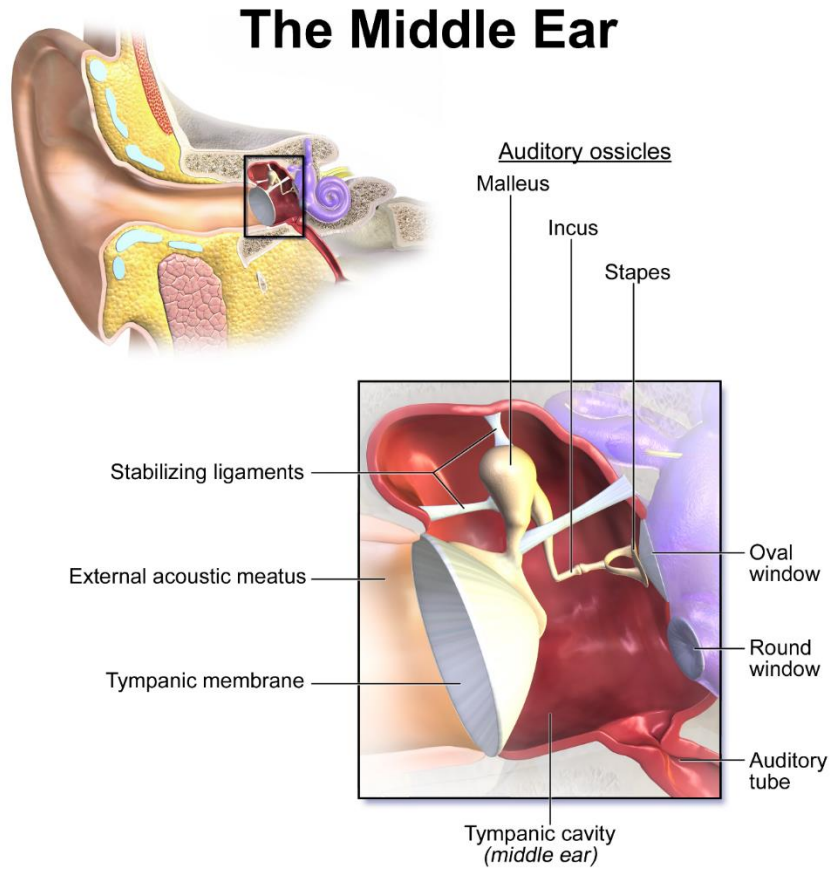
Şekil 6: Kulak Anatomisi (88)

1.3.1.Dış Kulak

Kulak kepçesi, dış kulak yolu ve kulak zarının lateral (epitelyal) yüzü olmak üzere Üç unsurdan oluşur. Kulak kepçesi (aurikula); ses dalgalarının bir araya getirilmesi ve sesin hangi taraftan geldiğinin anlaşılmasında rol oynar (89, 90).

1.3.2.Orta kulak

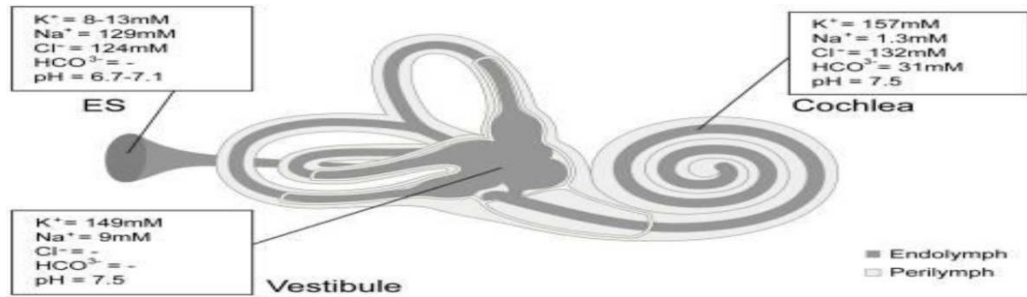
Kulak zarı ile iç kulak arasında yer alan östaki aracılığı ile nazofarinksle bağlantısı bulunan anatomik oluşumdur. Ses dalgalarını enerjisini sıvı ile dolu iç kulağa ulaştırır (91).Orta kulakta havalanma östaki borusu ile sağlanır. Timpanik boşlukta mevcut olan hava azaldığında östaki borusunda hava geçişi sağlanarak timpanik membranın dengede olması sağlanır (92). Orta kulakta yer alan malleus, inkus ve stapes kemikçikleri birbiriyle bağlantı yaparak işitme fizyolojisinde önemli rol oynarlar. En içte yer alan stapes kemikçigi iç kulakta yer alan oval pencereye oturur (86).



Şekil 7: Orta Kulak (93)

1.3.3.İç kulak

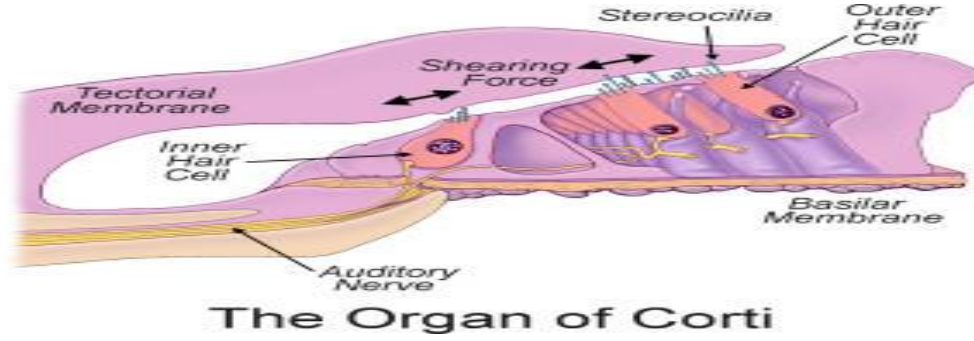
temporal kemiğin, petröz parçasının içinde bulunan iç kulak iki sistemi içinde barındırır. Koklear sistem işitme ile ilgiliyken, vestibüler sistem denge ve postür ile ilgilidir. İç kulaktaki sistemler kemik labirent ve membranöz labirent adı verilen birbirini tamamlayan bir yapının içine yerleşmiştir (86). İki labirent arasında perilenfatik sıvı, membranöz labirent içerisinde endolenfatik sıvı bulunur. Perilenf sıvısı daha fazla sodyum(Na) içerirken, endolenf sıvısı daha fazla potasyum(K) içerir. Kemik labirent koklea, üç semisirküler kanal ve vestibül olmak üzere üç ana unsurdan oluşur. Koklea bazalinde koklear sinir liflerinin geçişine izin veren delikler bulunur (90). Labirentin inferior parçasında yer alan koklea 2.5-2.75 kez sarmalanan helezon şeklindedir. Koklea içerisinde skala vestibuli, skala media ve skala timpani olmak üzere 3 boşluk yer alır (94). skala media ile skala timpani bazal membran ile ayrılırlar. skala media ile skala vestibuliyi ise reissner membranı ayırır. İç kulağın orta kulak ile bağlantısını Skala timpani yuvarlak pencere ile skala vestibuli ise oval pencere ile sağlar (95). Reissner membranı Endolenf ile perilenf arasında aktif transport mekanizması yolu ile iyon ve metabolitlerin değişimini sağlar. Endolenf ve perilenf sıvılarının pH değerleri birbirine benzerdir.



Şekil 8: İç kulak sıvısı ve iyon bileşimi şematik çizimi. ES; endolenfatik kese (96).

Corti organı, işitme fonksiyonun temel birimidir. Perilenfde meydana gelen mekanik titreşimleri elektriksel akımlara çevirerek sinir liflerini uyarır. Transdüksiyonda rol alır (97). Corti organında stereosilia da denilen sensöriyel titreşim tüylü hücreler bulunur. İç ve dış Sterosilialar apikal kısımda yer alır. Bu yerleşim sayesinde ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin, sinir enerjisine dönüşümünde stereosilialar çok önemli göreve sahiptirler. Dönüştürülen uyarılar afferent sinir liflerine aktarılır buna “neural

coding” ya da “relay” denir. İç ve dış stereosilyaları spiral gangliyonda yerleşmiş olan sinir lifleri inerve eder (97).



Şekil 9: Korti organı (98)

1.4.İşitme Fizyolojisi

Ses dalgalarının kulak tarafından mekanik enerjiden elektriksel iletiye çevrilerek, beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan sürece işitme denir. İşitme sistemi 4 evreden oluşur:

1. İletim (Conduction): Ses dalgalarının corti organına ulaşmaya kadar ki süreci kapsar. Ses dalgalarının aurikula ve dış kulak yolu(DKY) ile toplanması, timpanik membran ve kemikçikler sayesinde corti organına iletilme evresidir. Sesin dış ortamdan dış kulak tarafından (aurikula ve DKY) toplanması, timpanik membran(TM) ve kemikçikler aracılığıyla Corti organına iletilmesi safhasıdır. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır.

2. Enerji dönüşümü (Transduction): Corti organına ulaşan mekanik enerjinin sinir sistemini uyaracak elektriksel enerjiye dönüştürüldüğü evredir. Bu dönüşüm biyokimyasal olaylar ile sağlanır.

3. Sinirsel kodlama ve aktarma (Neural coding and relay): Corti organındaki tüylü hücrelerde ortaya çıkan elektriksel uyarı ile sinir liflerine kodlanarak aktarılması evresidir. Bu şekilde elektriksel enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik nöronlara iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre kodlanmış olur.

4. Sesin algılanması ve birleştirilmesi (Cognition and association): Her bir nöron ile işitme merkezine gelen impulsların birleştirilmesi ve çözümlenmesi evresidir. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşıldığı evredir (99).

1.5. İşitme Testleri

Kulak dışında oluşan sesin beyindeki merkeze ulaşmasında bir sıkıntının olup olmadığını değerlendirmek için işitme testleri kullanılır. İşitmede kayıp varsa çeşidini, yerini ve derecesini belirlemek için basitten komplekse doğru işitme değerlendirilir. Geliştirilen testler bir kısmı sübjektif bir kısmıda objektiftir. Bu sayede işitmenin duyarlılığı ve kayıp varsa artırmak için birbirini tamlayan testlerdir (99).

1.5.1. Odyometri

Odyometrik inceleme odyometre cihazı ile yapılmaktadır. Odyometreler odyolog tarafından kalibre edilmiş saf sesleri, konuşma ve çeşitli maskeleme seslerini kullanarak işitme kaybını test eden cihazlardır (100). Odyometre işitme bozukluğunun derecesini ve tipini belirleme için kullanılabilir. Saf ses odyometrisi ve konuşma odyometrisi olarak iki yöntem ile ölçüm yapılmaktadır (86).

1.5.1.1. Saf Ses Odyometrisi

Saf ses odyometrisi, değişik frekanslarda ve şiddetlerde ses enerjisi üretebilen elektronik cihazlardır. Odyometri ile hava ve kemik yolu işitme eşiklerinin kayıt altına alındığı ve grafiklere aktırılmış haline odyogram denir. Saf ses odyometrisi ile sesin algılanmasındaki duyarlılığın tespiti, koklear ve işitsel sinir sisteminde meydana gelebilen birçok patolojinin lokalizasyonu hakkında klinisyeni yönlendirmektedir. Ayrıca işitme kaybı patolojisini belirlenmesindeki katkısından dolayı işitme cihazı endikasyonu için klinisyene yol göstermektedir (101).

İnsanlar arasında sözel iletişimdeki önemi nedeniyle odyometrelerde genellikle 250 Hz - 8000 Hz aralığındaki frekanslarda hava yolu ölçümü, kemik yolunda ise genellikle 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansları ile ölçümler yapılır (99).

Odiyometre kemik yolu iletimini mastoid kemik üzerinden vibratör titreşimleri ile kraniuma ulaştırır, buradan ses dalgaları direk kokleaya ulaştığı için sensörinöral iletim değerlendirilir. Hava yolu iletiminde ise kulaklıklarla verilen saf ses dış kulak yolu, timpanik membran, kemikçikler, koklea ve işitme yollarını takip ederek işitme merkezlerine ulaşır ve tanımlanır (99).

İşitme kaybı tipinin belirlenmesinde hava ve kemik yolu eşikleri arasındaki ilişki oldukça yol göstericidir. Kemik yolu odyogramı normal değerlerdeyken hava yolu ile kemik yolu odyogramı 5 dB'i aşan fark varsa iletim tipi işitme kaybı mevcuttur. Hava ve kemik yolu odyogramları her ikisi de normal sınırların dışında ve birbirleriyle çakışık olduğu durumlarda sensörinöral işitme kaybı olduğu anlaşılır. Hava ve kemik yolu odyogramları normal değerlerin dışında hava kemik aralığı (gap) mevcutsa mikst tip işitme kaybı olduğu anlaşılır (102).

Saf ses odyometrisinin kullanım alanları (99):

- İşitme eşiklerinin bulunması
- İşitme kaybı varsa hangi kulakta olduğunun anlaşılması
- İşitme kaybının derecesinin ve tipinin belirlenmesi
- İşitme kaybının hangi frekansları tuttuğunun saptanması
- İşitmeyle ilişkili patolojinin yerleştiği bölgenin saptanması
- Rehabilitasyon gereksiniminin irdelenmesi

1.5.1.2. Konuşma Odyometrisi

İnsan sesinin seçildiği odyolojik değerlendirmeye konuşma testleri denir(86). Konuşma odyometrisi (speech Audiometry) konuşulanları algılanmasının değerlendirilmesinde yararlıdır (103).

Konuşma odyometrisinin kullanım alanları (103):

- Saf ses işitme eşiklerin güvenilirliğinin desteklenmesinde,

- Hastanın sözel iletişim becerilerinin değerlendirilmesinde,
- İşitme kaybına neden olan lezyonun yerinin tespitinde,
- Non-organik işitme kayıplarının ayırıcı tanısında,
- Koklear ve retrokoklear patolojilerin ayırıcı tanısında,
- Amplifikasyon gereksiniminin belirlenmesinde,
- Hastanın işitme cihazı ve/veya koklear implanttan yararlanım düzeyinde,
- Santral işitsel işleme becerilerinin değerlendirilmesinde.

1.5.1.3. Yüksek Frekans odyometrisi

İnsan kulağı 20 Hz ile 20 kHz arasındaki sesleri algılamaktadır. Standart odyometreler, 125 Hz - 8000 Hz arasındaki frekanslarda test yaparken, 8000-18000 arasındaki yüksek frekansların değerlendirilmesi için yüksek frekans (multifrekans) odyometreler kullanılmaktadır (104). Kohlear hasarın erken zamanda ayırt edilmesi için Yüksek frekans odyometrisi yararlıdır (105).

1.5.2. Timpanometre

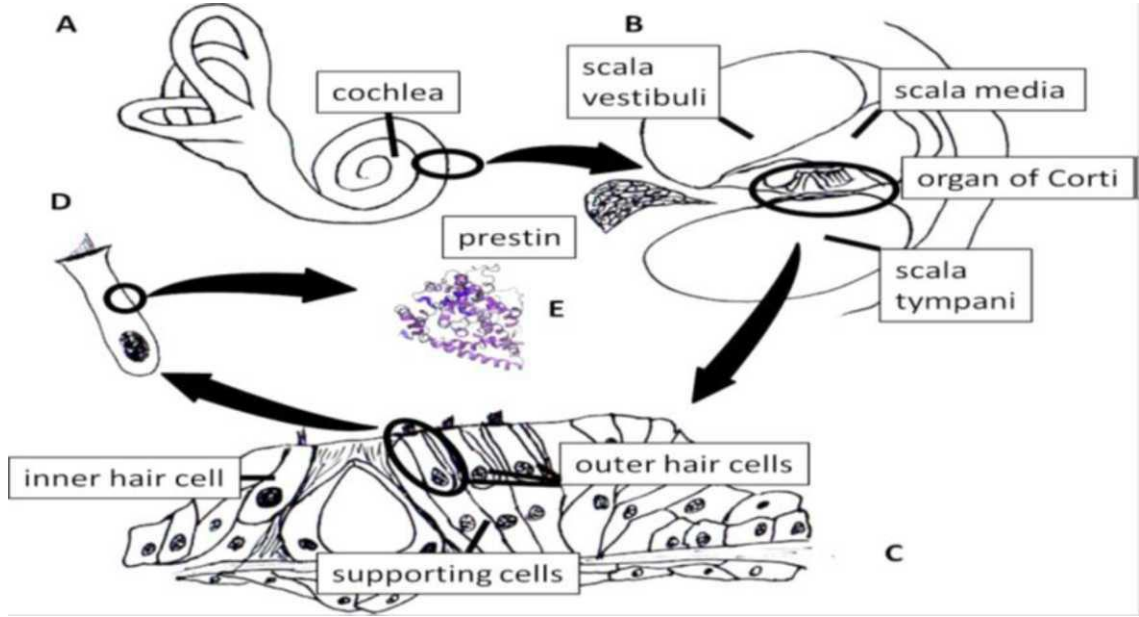
Düşük frekansta 226 Hz ve sabit bir ses basıncı (85 dB) seviyesinde bir prob ile ses kulak kanalına gönderilip değişen basınç seviyelerinde timpanik membranda proba geri dönen enerjiyi ölçen bir testtir. DKY değişen basınçlar ile orta kulağın akustik immitansını ölçer. Yapılan ölçümler orta kulak fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılır. Timpanometri; intratimpanik basınç, östaki borusu fonksiyonu, kulak zarının bütünlüğü ve hareketliliği ile kemikçik zincirin devamlılığı hakkında bilgi sağlar (106).

1.6. Prestin

Ses dalgaların sebep olduğu baziller membranın hareketini dış tüy hücreleri kodlar ve akustik frekanslarda elektrik değişimine göre hareket ederek(elektromotil) boylarını uzatıp ve kısaltabilen hücrelerdirler (107, 108). Membranın meydana gelen polarizasyonu

hücrenin boyunu artmasına, depolarizasyonu da hücrenin boyunda azalmasına neden olur (109).

DTH'lerin yanal membranına yerleşmiş olan voltaja bağlı elektromotoliteden sorumlu motor proteine **prestin** denir (98). DTH hareketliliği, kokleada görülen duyarlılık ve frekans seçiciliğinden prestin görev almaktadır (109).

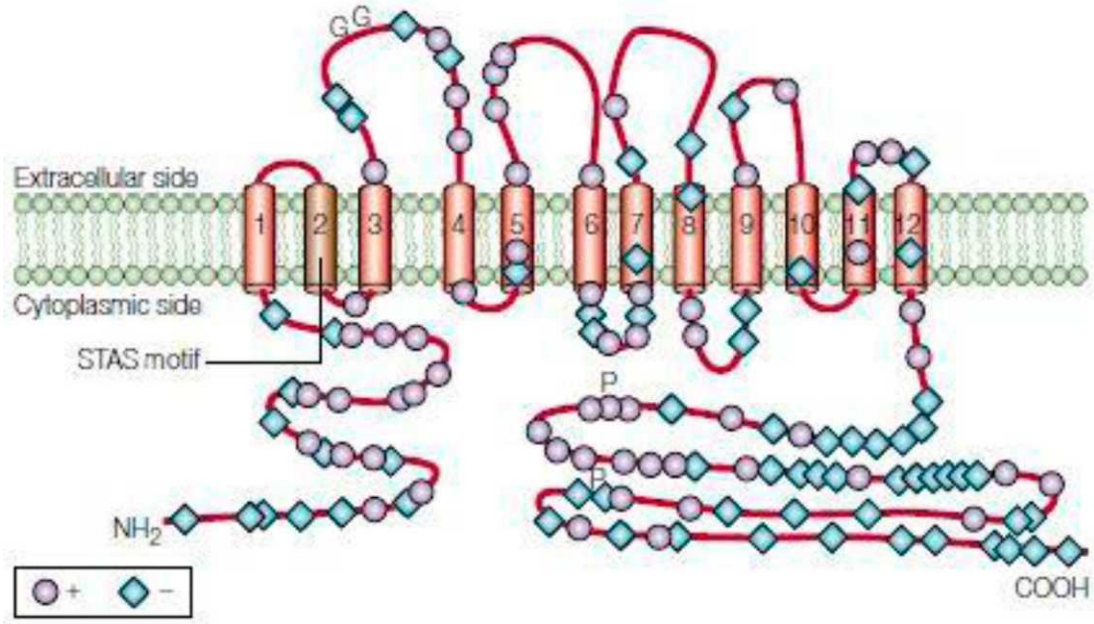


Şekil 10: Koklea Ve Hücreleri

A: Koklea ve yarı dairesel kanallardan oluşan iç kulak. B: Corti organı ile skala media, timpani ve vestibuli arasındaki ilişkiyi gösteren kokleanın bir kesitidir. C: İç ve dış tüy hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkisi ve Corti organındaki destekleyici hücreler. D: Moleküler motorların (yani, prestin) bulunduğu yanal zar üzerinde bir daire bulunan bir dış tüy hücresi. E: prestin'in 3D yapısı (He ve ark. [(109)] uyarlanmıştır) (110).

Prestin anyon taşıyıcı proteinleri ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin SLC26/SulP(Sülfat permeaz) ait olan SLC26A proteinlerin beşinci üyesidir(111). Hayvan, bakteri, bitki ve mantarlarda sıkça görülen ailenin üyeleri 700-1000 aminoasitli yapıdadır. Prestin ise 744 aa oluşur. SLC26 ailesi proteinleri nispeten büyük membran

proteinleridir. Aile üyeleri STAS(sulfate transporter and anti-sigma antagonist) olarak isimlendirilen sitoplazmik C terminal motifi korumuş 10-14 transmembrana benzer topolojiye sahip olduğu görülür (Şekil 11) (111, 112). Prestin benzeri proteinler hayvanlarda bulunmakta fakat elektromotilite özelliği olan tek protein prestindir (113). Prestinin elektromotilitesi mekanik ses amplifikasyonu ile sonuçlanır ve işitme hassasiyetini 40 dB'den fazla artırır (114).



Şekil 11: Prestin zar topolojisi.

Pozitif ve negatif yüklü aminoasitler sırasıyla mor halkalar ve mavi elmaslar kullanılarak gösterilir. Amino bağlantılı glikozilasyon bölgeleri (G) ve fosforilasyon bölgeleri (P) de vurgulanmaktadır (111).

DTH genellikle ototoksin ve gürültüye bağlı hasarlara daha duyarlıdır ve kokleanın tabanından apeksine doğru hasar başlar işitme kaybı öncelikle yüksek frekanslarda görülür daha sonra düşük frekanslara doğru devam eder (115). DTH oluşan hasar, irreversibl işitme kaybına neden olan en erken olaylardan biridir (116). Prestin proteinini yok edilmesi frekans seçiciliği ve duyma duyarlılığının kaybına sebep olduğu gibi DTH ölümüne de neden olur (117).

Erişkin bir insanın kokleasında yaklaşık 11.000 DTH bulunur. DTH meydana gelen yaklaşık % 10'luk bir yıkım, otoakustik emisyon amplitüdlerinde 2.5-4 dB azalma üretebilir (118). DTH'lar düzeyinde hareket ettiği düşünülen, gürültüye veya toksin kaynaklı işitme kaybına karşı bir otoprotektan olan metionin 150 kDa dur. Prestin 80 kDa olduğu için metioninden daha küçük boyuta sahip olduğu için rahatlıkla dolaşıma çıkabilmektedir (114). Prestinin pikogram düzeylerinde Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniğiyle tespit edilmesi DTH erken dönem belki de % 1 'den daha kaybını olduğunu düşündürmektedir (119).

Prestin, b-spektrin ve b-aktin gen ekspresyonu, gürültüye maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde yukarı regüle edildi. Yükseltilmiş gen ifadesi maruziyet sonrası 3. günde zirve yaptı ve gürültüye maruz kalmadan 4 hafta sonra taban çizgisine geri döndü. koklear amplifikasyonun kaybindan sorumlu proteinlerin zarar görmesine tepki olarak yukarı regüle edilmiş gen ekspresyonuna neden olabilir (120). Ölmüş DTH'ler destek hücrelerce apoptoz edilirler. Buna bağlı olarak prestin kontrasyonunda hasardan kısa bir zaman sonra yükselmesi beklenir, apoptoz tamamlandığında prestin düzeyi bazal değerine geriler. Ölmemiş DTH sayısının düşük olması nedeniyle bazal değerinin altına düşmesi de beklenir (116).

DTH'lerin yukarıda tanımlanan rolleri ve karakteristiklerine dayanarak, erken dönem işitme kaybının tespiti için iç kulağın elektromotilite proteini olan prestinin yardımcı biyokimyasal marker olarak ölçülmesi tavsiye edilmektedir (109).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Yaptığımız çalışmada Haziran 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Endokrinoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde takipleri yapılan Sheehan Sendromu tanısı olan 33-81 yaş arasındaki 24 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Sheehan Sendromu tanısı, daha önceki takiplerinde hipofiz MR da empty sella, anamnezlerinde doğum sonucunda aşırı kan kaybı ve bakılan hipofiz hormonlarında eksiklik olması ile konulmuştur.

Çalışmaya katılan olgulardan imzalı onay kâğıdı alındı. Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm kişilerin detaylı anamnez bilgileri, yaş, kilo, boy, tansiyon, odyometri, timpanometre tetkikleri kaydedildi. Hastaların rutin kulak muayeneleri sırasında dış kulak ve orta kulak problemi saptanan hastalar ve daha önce otolojik cerrahi geçiren, son 1 ay içerisinde herhangi bir ototoksik ilaç alım öyküsü olan, işitmeyi bozacak sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu ise YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nin Endokrin AD polikliniğine başvuran, 34-79 yaş arasında herhangi bir kalıtsal, edinsel veya sistemik hastalığı bulunmayan, Sheehan Sendromu olmayan 24 sağlıklı kadın bireyden oluşturuldu.

Bu prospektif araştırma için YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra çalışma yürütülmüştür (Karar No: 03 Tarih: 16/02/2018).

2.2. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm olgulardan bir gece açlığı takiben (8 saat) sabah istirahat halinde saat:8:00 de biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4000 RPM(rounds per minute)'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar ependorf tüplere konularak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

Çalışma günü tüm serumlar oda ısısında bekletilerek erimeleri sağlandı. Bu

serumlardan Büyüme hormonu, Tiroid stimüle hormon (TSH), sT3, sT4, prolaktin, somatomedin-C, kortizol, FSH, LH, E2, DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate), progesteron düzeyleri; plazmadan ACTH YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında ABOTT marka Architect Ci16200 otaanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Serum prestin düzeyi ticari kit kullanılarak Bio-Tex ELX800 marka ELISA okuyucuda çalışıldı.

BH normal değerler; kadınlarda: <10ng/mL, erkeklerde: 1ng/mL. Kortizol normal değerleri; sabah: 6,2- 19,4 ug/dl, öğleden sonra: 2,3-11,9 ug/dL iken, sT4: 0,88-1,72 ng/dL, TSH: 0,57-4,2 µIU/ml, FSH: 0-12,4 mIU/ml, LH:0-8,6 mIU/ml, normal aralık değerleri alındı. IGF-1 düzeyi Normal değerler; 20-25 yaş için; 191-333 ng/ml, 26-30 yaş için; 142-304 ng/ml, 31-35 yaş için; 140-282 ng/ml, 36-40 yaş için; 134-259 ng/ml, 40-45 yaş için; 126-242 ng/mL, 46-50 yaş için; 119-227 ng/mL, 51-60 yaş için; 106-213 ng/mL, > 60 yaş için;80-175 ng/mL olarak alındı. ACTH düzeyi, Normal değerler; 0-46 pg/mL.

2.3. Prestin Ölçümü

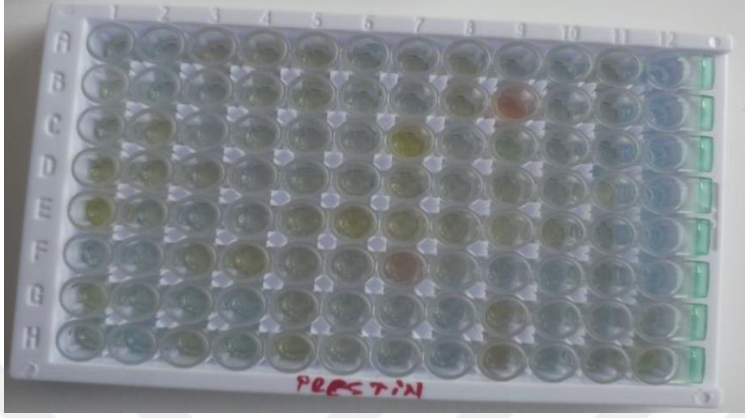
Çalışma gününe kadar -80°C'de ependorf tüplerde saklanan serum çözündü ve prestin düzeyi Eastbiopharm marka (Cat. No: CK-E91826) ELISA kiti kullanılarak Biotekelx800 marka ELISA okuyucuda, üretici firmanın prospektifte belirtilen talimatlarına göre çalışıldı.

Tablo 3: Prestin standartlarının hazırlanması

Standart no	Konsantrasyon	İşlem
Standart no:5	6.4 ng/ml	120 µl orijinal standart + 120 µl standart dilüsyon
Standart no:4	3.2 ng/ml	120 µl standart No:5 + 120 µl standart dilüsyon
Standart no:3	1.6 ng/ml	120 µl standart No:4 + 120 µl standart dilüsyon
Standart no:2	0.8 ng/ml	120 µl standart No:3 + 120 µl standart dilüsyon
Standart no:1	0.4 ng/ml	120 µl standart No:2 + 120 µl standart dilüsyon

Prestinin çalışma prensibi;

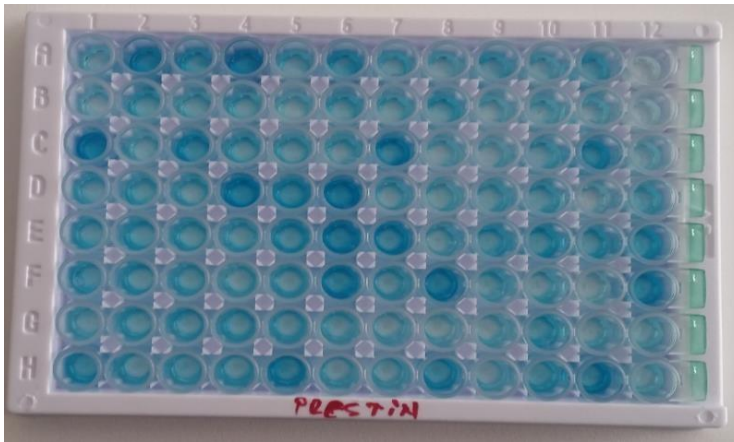
a- İlk 6 kuyucuğa 50 µl standart eklenmiş ve üzerine 50 µl streptavidin HRP eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 µl örnek, daha sonra 10 µl prestin 3 antibadi ve 50 µl streptavidin HRP eklendi (Şekil 12) . Playt yavaşça çalkalandı üzerine kapatılarak 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi.



Şekil 12: Numune, Antibadi ve Streptavidin HRP eklendikten sonra platenin görüntüsü.

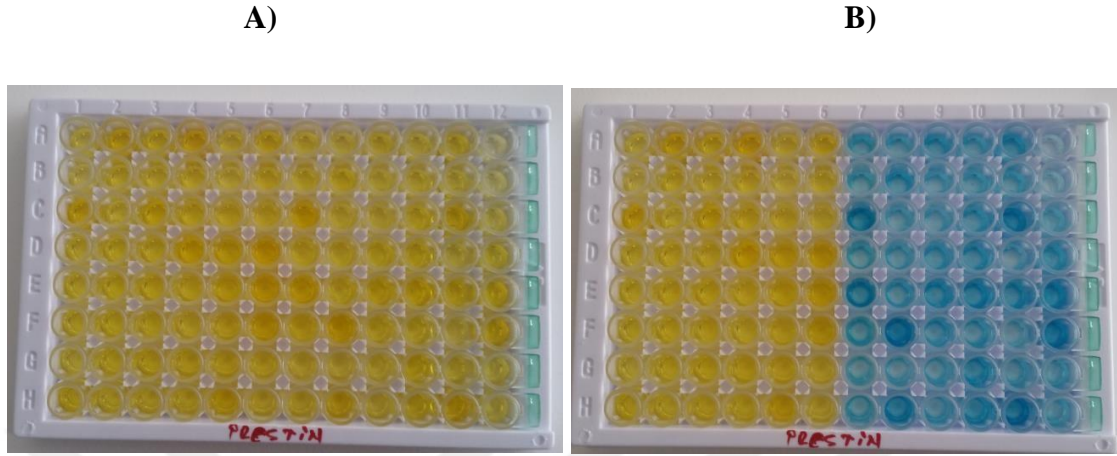
b- İnkübasyondan sonra yıkama işlemi yapıldı. Yıkama işlemi için yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat sulandırıldı. 250 ml solüsyonu ile kuyucuklar yıkandı ve bu işlem 5 defa tekrarlandı.

c- Yıkama işleminden sonra her bir kuyucuğa 50 µl Chromogen Reagent A ve daha sonra Chromogen Reagent B eklendi (Şekil 13). Bu işlemden sonra 37 °C’de 10 dakika inkübasyon yapıldı.



Şekil 13: Chromogen Reagent A ve B kontuktan sonra playtın görüntüsü

d- İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu (Şekil 14) .



Şekil 14: Stop solüsyonu konduktan sonra playtın görüntüsü.

e- 450 nm dalga boyunda her bir kuyucuğun absorbansı ölçüldü. Standart konsantrasyonları ve optik dansitelerine göre curve expert 1.4 programı kullanılarak lineer regresyon standart grafiği çizildi. Bu grafiği kullanarak örnek optik dansitelerine göre örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

2.4. Demografik Parametreler

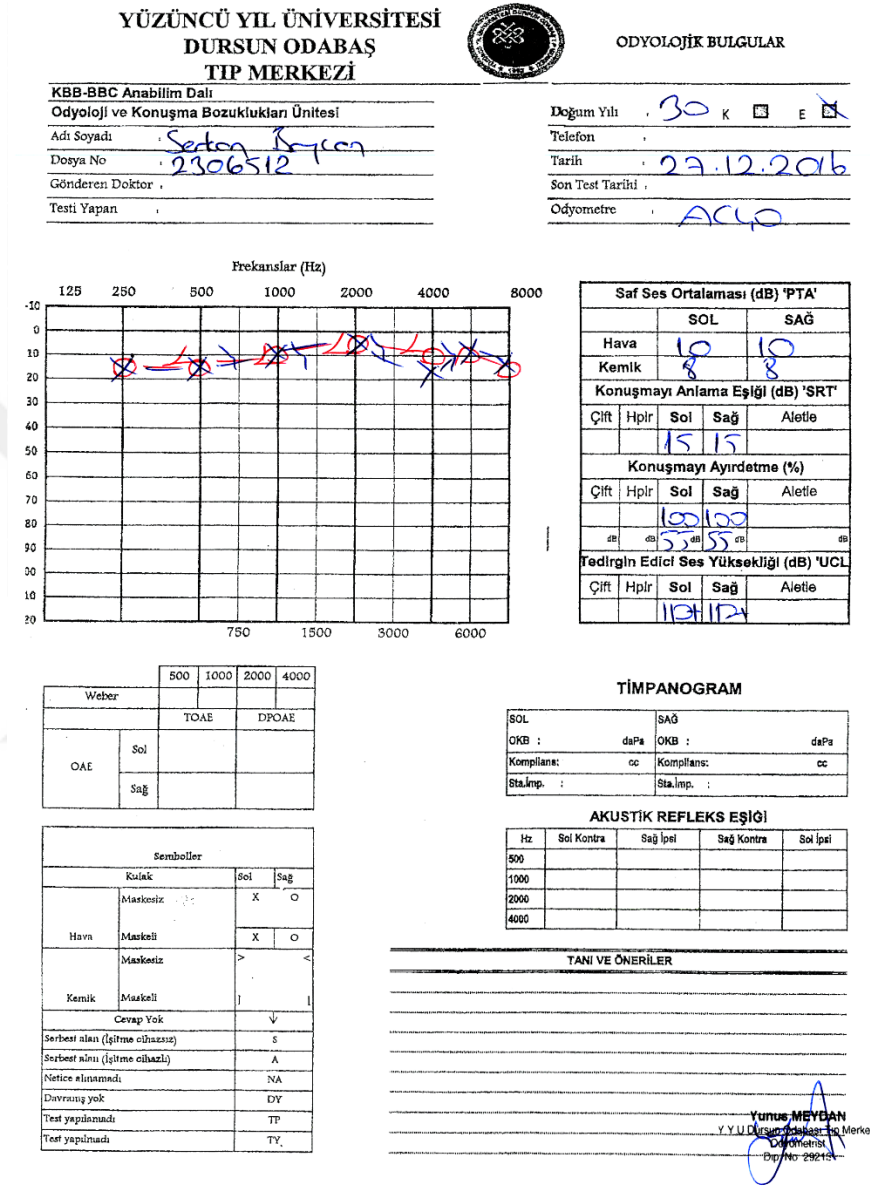
Hastalarda boy ve kilo ölçümleri, sabah ayakta, aç karına ve oda giysileri içinde, ayakkabısız gerçekleştirildi. Ağırlık, denge ayarı yapılmış elektronik tartı ile ölçüldü. Boy, ayakta, duvara sabitlenmiş bir “ stadiometer “ kullanılarak ölçüldü. BMI(Body Mass İndex), ağırlık (kg)/boy² (m²) formülüne göre hesaplandı.

Hastalar 15 dakika dinlendirildi daha sonra, oturur pozisyonda, sağ koldan en az 3 dakika arayla, Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 kez tansiyon ölçümü yapıldı. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının (DKB) ortalaması alındı.

2.5. İşitme Testlerinin Ölçülmesi

Hastaların hava ve kemik iletim eşik değerleri, ISO standartlarına göre kalibre edilen klinik odyometri cihazı (INTERACOUSTICS AC 40 Clinical Audiometer) ile ölçüldü. Bütün odyolojik testler diğer kulak maskelenerek yapıldı. 500, 1000, 2000,

4000, 6000, 8000 Hz frekanslarda her bir kulak için saf ses işitme eşikleri ölçüldü (Şekil 15). 500, 1000, 2000 Hz frekansları alçak frekans; 4000, 6000, 8000 Hz frekanslar yüksek frekans olarak alındı (121).



Şekil 15: Yüksek Frekans Odyometri Sonuç Raporu Örneği

Tüm bireylerin immitansmetrik ölçümleri (INTERACOUSTICS AT235 İmpedance Audiometer) Clinical elektroakustik immitansmetre kullanılarak yapılmıştır.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.



3. BULGULAR

Çalışmamızda 24 kişi kontrol grubu ve 24 kişi vaka grubu olarak seçilmiştir. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, kilo, boy (santimetre) ve BMI(kg /m²) gibi demografik parametreler açısından benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4: Vaka ve kontrol gruplarında demografik verilerinin karşılaştırılması

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p.
Kilo	Kontrol	24	67,9130	7,64504	53,00	80,00	,618
	Hasta	24	66,5217	10,84967	45,00	83,00	
	Total	48	67,2174	9,30690	45,00	83,00	
Boy	Kontrol	24	153,7391	4,77891	148,00	165,00	,180
	Hasta	24	151,9565	4,06178	146,00	163,00	
	Total	48	152,8478	4,47694	146,00	165,00	
BMİ	Kontrol	24	28,7691	3,58504	19,46	35,08	,973
	Hasta	24	28,7287	4,29973	20,54	35,90	
	Total	48	28,7489	3,91437	19,46	35,90	
Yaş	Kontrol	24	53,1739	11,09321	34,00	79,00	,534
	Hasta	24	55,1250	10,22917	33,00	81,00	
	Total	48	54,1702	10,58982	33,00	81,00	
Sistolik Tansiyon	Kontrol	24	119,9565	5,96565	106,00	132,00	,774
	Hasta	24	119,4348	6,28003	98,00	128,00	
	Total	48	119,6957	6,06216	98,00	132,00	
Diyastolik Tansiyon	Kontrol	24	72,7826	7,03211	55,00	82,00	,839
	Hasta	24	73,2174	7,43430	55,00	83,00	
	Total	48	73,0000	7,15852	55,00	83,00	

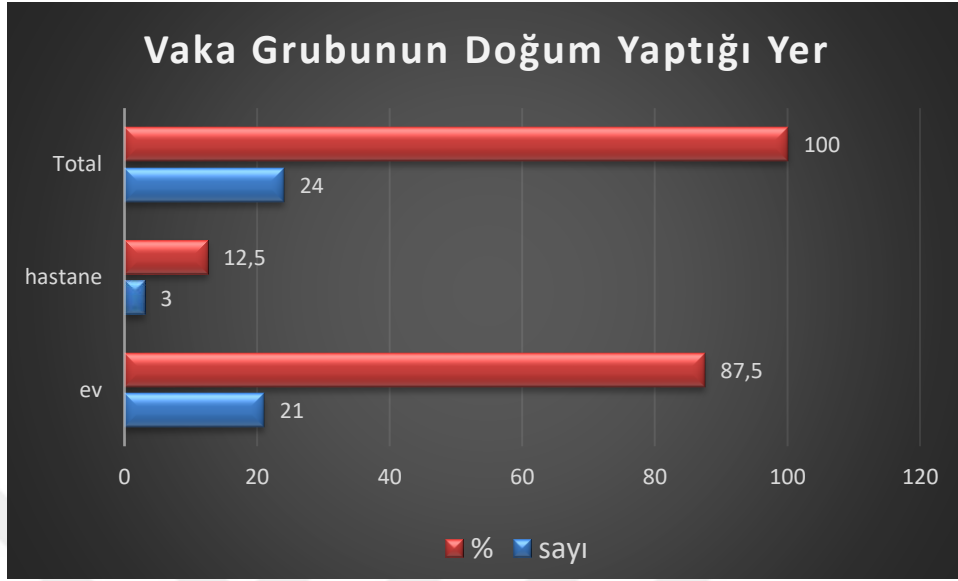
Vaka grubunun yaş ortalaması 55,13±10,23 yıl olup vakaların tanı anındaki ortalama yaşı 47,09±9,65 yıl olarak saptandı. Hastalığa sebep olan kanamalı doğumda vakaların ortalama yaşı 32,48±7,06 yıl ve ortalama hastalık süresi 22,74±10,72 yıl olarak saptandı.

Vakaların yaptığı doğum ortalama sayısı 6,35±2,479 olduğu görülmüştür. Hastanın kanamalı doğumundan tanı konulmasına kadar geçen süre(tanı zamanındaki gecikme) ortalama 14,61±8,167 yıl olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5: Vaka grubuna ait demografik veriler

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Annenin Tanı Anındaki Yaşı	24	28,00	74,00	47,0870	9,65266
Doğumda Annenin Yaşı	24	18,00	47,00	32,4783	7,05736
Tanı Zamanında Gecikme	24	,00	34,00	14,6087	8,16722
Tahmini Hastalık Süresi	24	8,00	45,00	22,7391	10,71625

Vaka grubundaki 24 hastanın 21(%87,5) hastanın son doğumunu evde, 3(%12,5) hastanında hastanede doğum yaptığı tespit edilmiştir (Şekil 16).



Şekil 16: Vaka Grubunun Doğum Yaptığı Yer

Vaka grubu ve kontrol grubunun laboratuvar ölçüm parametreleri Tablo 6'da gösterilmektedir. Vaka grubu sadece sodyum mEq/l düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,016$). Vaka grubunda ACTH $14,4216\pm 9,00$ pg/ml ($p=0,014$), büyüme hormonu $0,1401\pm 0,24$ ng/ml ($p=0,013$), DHEA_SO4 $34,1917\pm 64,22$ µg/dl ($p=0,001$), estradiol $21,5833\pm 47,00$ pg/ml ($p=0,022$), FSH $5,0567\pm 4,24$ mIU/ml ($p=0,001$), LH $2,3408\pm 2,36$ mIU/ml ($p=0,001$), prolaktin $5,30\pm 3,03$ ng/ml ($p=0,004$), serbest T3 $2,24\pm 0,80$ pg/ml ($p=0,001$), serbest T4 $0,79\pm 0,22$ ng/dl ($p=0,002$), ve somatomedin-c $50,9\pm 28,47$ ng/ml ($p=0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ölçülmüştür.

Glukoz ($p=0,1$), progesteron ($p=0,107$), kortizol ($p=0,15$), TSH ($p=0,83$) ve serum prestin ($p=0,49$) düzeyleri vaka grubu ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Vaka ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal parametreler

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	*p.
ACTH	Kontrol	23	22,0609	10,13032	10,2	53,1	0,014
	Hasta	19	14,4216	9,00554	5	38,5	
	Total	42	18,605	10,27039	5	53,1	
BH	Kontrol	23	0,9928	1,59776	0,05	7,65	0,013
	Hasta	24	0,1401	0,24929	0,05	1,23	
	Total	47	0,5574	1,19902	0,05	7,65	
DHEA-SO4	Kontrol	22	133,1455	102,0942	32,6	383,3	0,001
	Hasta	24	34,1917	64,22144	1,5	241	
	Total	46	81,5174	97,31304	1,5	383,3	
Estradiol	Kontrol	22	62,0455	67,17034	10	208	0,022
	Hasta	24	21,5833	47,00131	10	239	
	Total	46	40,9348	60,43377	10	239	
FSH	Kontrol	22	27,89	25,95505	1,97	103,9	0,001
	Hasta	24	5,0567	4,24305	0,15	16,8	
	Total	46	15,977	21,36734	0,15	103,9	
Glukoz	Kontrol	23	89,1739	7,05596	75	99	0,1
	Hasta	24	85,375	8,36563	65	96	
	Total	47	87,234	7,9049	65	99	
Kortizol	Kontrol	22	11,1406	7,20348	4,17	34	0,158
	Hasta	24	7,2836	10,55238	0,24	44	
	Total	46	9,1283	9,2154	0,24	44	
LH	Kontrol	22	13,5905	10,55265	1,8	40,71	0,001
	Hasta	24	2,3408	2,36278	0,09	9,5	
	Total	46	7,7211	9,3328	0,09	40,71	
Progesteron	Kontrol	22	0,8636	2,17355	0,1	8,3	0,107
	Hasta	24	0,1333	0,09168	0,1	0,5	
	Total	46	0,4826	1,53135	0,1	8,3	
Prolaktin	Kontrol	22	8,825	4,75082	2,71	17,82	0,004
	Hasta	24	5,3088	3,03108	1,6	13,6	
	Total	46	6,9904	4,28746	1,6	17,82	
Serbest T3	Kontrol	22	3,095	0,36254	2,68	3,96	0,001
	Hasta	24	2,2475	0,80454	1	3,79	
	Total	46	2,6528	0,75854	1	3,96	
Serbest T4	Kontrol	23	0,9539	0,07285	0,82	1,13	0,002
	Hasta	24	0,7946	0,22714	0,4	1,24	
	Total	47	0,8726	0,18659	0,4	1,24	
Sodyum	Kontrol	23	139,2609	1,68462	137	144	0,016
	Hasta	24	141	2,88926	135	146	
	Total	47	140,1489	2,51066	135	146	
Somatomedin-C	Kontrol	23	143,1652	45,26759	92,8	263	0,001
	Hasta	21	50,9429	28,47967	15	138	
	Total	44	99,15	59,97374	15	263	
TSH	Kontrol	23	1,3375	0,595	0,42	2,54	0,817
	Hasta	24	1,2545	1,60902	0	5,9	
	Total	47	1,2951	1,2106	0	5,9	
Serum Prestin	Kontrol	20	75,4495	17,4035	50,68	131,82	0,49
	Hasta	21	79,0548	15,7152	59,31	115,18	
	Total	41	77,2961	16,4524	50,68	131,82	

Kontrol grubu ile vaka grubu arasında timpanometre sonuçları Tablo 7’de gösterilmektedir. Bakılan timpanometrik ölçümlerde vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7: Vaka ve kontrol grubunun arasındaki timpanometri sonuçları

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	*p.
Timpanometrik İnceleme Sağ DAPA	Kontrol	22	-35,5000	81,82138	-400,00	-2,00	,755
	Hasta	17	-28,8824	32,82888	-136,00	-3,00	
	Total	39	-32,6154	64,53339	-400,00	-2,00	
Timpanometrik İnceleme Sağ CC	Kontrol	21	,8776	,82971	,23	3,25	,880
	Hasta	17	,8282	1,16297	,10	5,13	
	Total	38	,8555	,97857	,10	5,13	
Timpanometrik İnceleme Sol DAPA	Kontrol	22	-18,4545	7,28813	-38,00	-8,00	,103
	Hasta	17	-29,7647	30,77038	-113,00	3,00	
	Total	39	-23,3846	21,45450	-113,00	3,00	
Timpanometrik İnceleme Sol CC	Kontrol	22	,9782	,81884	,27	3,56	,189
	Hasta	17	,6906	,38206	,21	1,44	
	Total	39	,8528	,67296	,21	3,56	

Tablo 8’de Vaka ve kontrol grubu arasındaki odiyometre sonuçlarında Saf seslerin ortalaması olan PTA vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görülmüştür.

Tablo 8: Vaka ve kontrol grubunun arasındaki odiyometre sonuçları

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	*p.
PTA Sağ Alçak	Kontrol	21	15,2381	5,50973	8,33	28,33	,029
	Hasta	20	20,9167	9,96302	11,67	56,67	
	Total	41	18,0081	8,40155	8,33	56,67	
PTA Sağ Yüksek	Kontrol	21	21,5079	10,08168	8,33	48,33	,001
	Hasta	20	37,1667	17,55609	18,33	71,67	
	Total	41	29,1463	16,12504	8,33	71,67	
PTA Sol Alçak	Kontrol	21	16,5079	8,06062	10,00	43,33	,099
	Hasta	20	21,5000	10,71835	11,67	58,33	
	Total	41	18,9431	9,66635	10,00	58,33	
PTA Sol Yüksek	Kontrol	21	21,2698	10,39370	8,33	55,00	,001
	Hasta	20	38,0000	17,07911	20,00	71,67	
	Total	41	29,4309	16,25581	8,33	71,67	

Tablo 9’da gösterildiği gibi, vaka grubunda sol kulak yüksek frekansların ortalaması(PTA_SOL_YÜKSEK) ile hastalık süresi arasında orta şiddette pozitif korelasyon(p=0,001) annenin doğum zamanındaki yaşı ile orta şiddette negatif korelasyon(p=0,05) olduğu gözlenmiştir.

Tablo 9: Vaka grubunda odyometre frekans (Hz) ile demografik parametrelerin korelasyonu

	Yaş	Sistolik Tansiyon	Diastolik Tansiyon	Kilo	Boy	BMI	Tanı Anınıdaki Yaşı	Doğumda Annenin Yaşı	Tanıda Gecikme	Hastalık Süresi	Doğum Sayısı
PTA Sağ Alçak	,103	,297	,077	,120	,186	,058	-,008	-,049	,026	,133	,131
PTA Sağ Yüksek	,274	,009	,288	,099	,273	,017	,002	-,183	,136	,400	,018
PTA Sol Alçak	,159	,319	,119	,106	,201	,038	,017	-,044	,055	,191	,115
PTA Sol Yüksek	,287	,301	,348	,208	,308	,132	-,067	-,430*	,293	,564**	-,358

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı
**. Korelasyon 0,01 düzeyinde düzeyinde anlamlı

Tablo 10’da gösterildiği gibi, vaka grubunda, timpanometre ve demografik parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 10: Vaka grubunda timpanometre ile demografik parametrelerin korelasyonu

	Yaş	Sistolik Tansiyon	Diastolik Tansiyon	Kilo	Boy	BMI	Tanı Anınıdaki Yaşı	Doğumdaki Yaşı	Tanıda Gecikme	Hastalık Süresi	Doğum Sayısı
Sağ dapa	-,31	-,03	-,133	-,374	,09	-,45	-,093	,228	-,299	-,450	-,039
Sağ CC	,05	-,09	,258	-,021	-,26	,08	-,046	-,049	-,027	,088	-,421
Sol dapa	-,14	,04	,254	-,056	,47 2	-,25	,007	-,154	,124	-,073	-,087
Sol CC	,05	,12	,194	-,124	,16	-,20	-,016	,200	-,171	-,004	,027

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı
**. Korelasyon 0,01 düzeyinde düzeyinde anlamlı

Vaka grubunda odyometre ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Vaka grubunda odyometre frekansı (Hz) ile Biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

	acth	BH	DHEA-SO4	Estra-Diol	FSH	Glu-koz	Korti-zol	lh	PRGST	PRL	T3	T4	Na	SMC	TSH	Prestin Düzeyi
PTA Sağ Alçak	-0,09	-0,20	0,02	-0,04	-0,20	-0,16	0,04	-0,11	-0,03	0,03	0,22	0,28	-0,16	-0,23	-0,13	-0,18
PTA Sağ Yüksek	-0,06	-0,12	-0,18	-0,25	-0,18	-0,37	-0,05	-0,25	0,15	0,06	-0,02	0,07	-0,12	-0,40	0,03	-0,08
PTA Sol Alçak	-0,14	-0,20	-0,01	-0,05	-0,24	-0,20	0,03	-0,15	-0,01	0,05	0,23	0,29	-0,15	-0,24	-0,15	-0,18
PTA Sol Yüksek	-0,40	-0,31	-0,21	-0,34	-0,27	0,01	0,02	-0,32	-0,02	-0,13	-0,21	0,17	0,05	-0,32	-0,28	-0,05

*. korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı
**. korelasyon 0,01 düzeyinde düzeyinde anlamlı SMC: Somatomedin-C Na:Sodyum PRGT: Progesteron

Vaka grubunda biyokimya ve demografik parametreler karşılaştırıldığında yaş ile ACTH ve DHEA-SO4 arasında orta şiddette negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. sistolik tansiyon ile TSH arasında orta şiddette negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Kilo ve BMİ ile glikoz arasında yüksek korelasyon, kilo ve BMİ ile serbest T4 arasında orta şiddette korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastalık süresi ile ACTH arasında negatif yüksek korelasyon, FSH ve LH arasında orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. Hastanın yaptığı doğum sayısı ile ACTH, büyüme hormonu, estradiol, progesteron ve TSH arasında orta şiddette korelasyon; serbest T4 ile arasında ise orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo 12).

Tablo 12: Vaka grubunda biyokimya ile demografik parametrelerin korelasyonu

	ACTH	BH	DHEA-SO4	E2	FSH	Glu-Koz	Kortizol	LH	PRGT	PRL	T3	T4	Na	SMC	TSH	Prestin
Yas	-,48*	-0,13	-,49*	-0,12	-0,22	-0,28	0,03	-0,34	0,00	-0,13	-,0,22	0,01	0,02	-0,26	-0,04	-0,05
Sistolik Tansiyon	0,14	-0,1	0,02	-0,05	-0,15	0,32	0,01	-0,13	0,09	0,04	0,21	0,13	0,30	-0,06	-,52*	0,16
Diastolik Tansiyon	-0,12	-0,07	-0,16	-0,08	-0,38	0,09	0,14	-0,31	0,23	0,06	0,13	0,16	0,01	-0,23	-0,36	0,19
Kilo	0,13	-0,10	0,29	-0,15	-0,13	,62**	0,25	-0,01	-0,07	-0,1	0,28	,50*	0,28	-0,19	-0,25	-0,18
Boy	-0,18	-0,04	0,06	-0,05	-0,10	0,10	0,05	-0,02	0,12	0,03	0,01	0,37	-0,10	-0,13	-0,22	-0,08
BMİ	0,20	-0,09	0,29	-0,14	-0,11	,65**	0,25	-0,01	-0,11	-0,18	0,31	,43*	0,35	-0,16	-0,21	-0,17
Tani Anındaki Yas	-0,01	0,09	-0,16	0,07	0,01	-0,17	-0,02	-0,01	-0,07	-0,14	-,0,12	-0,20	0,05	-0,06	0,02	0,05
Doğumdaki Yas	0,32	0,33	-0,14	0,32	0,30	-0,30	-0,20	0,25	0,32	0,11	0,17	-0,27	-0,03	0,11	0,27	0,08
Tanida Gecikme Süresi	-0,30	-0,17	-0,07	-0,19	-0,24	0,05	0,14	-0,23	-0,37	-0,26	-,0,29	0,00	0,06	-0,18	-0,20	-0,05
Hastalık Süresi	-,71**	-0,33	-0,39	-0,33	-,42*	-0,08	0,168	-,51*	-0,21	-0,21	-,0,32	0,20	0,02	-0,33	-0,23	-0,11
Doğum Sayısı	,53*	,49*	-0,08	,44*	0,37	-0,25	-0,19	0,25	,48*	0,06	-,0,10	-,43*	-0,35	-0,20	,53**	0,41

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı
 **. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı
 SMC: SOMATOMEDİN C Na: Sodyum BH: Büyüme hormonu PRGT:PROGESTERON

Vaka grubunda prestin ile serbest T3 ve serbest T4 arasında orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Vaka grubunda prestin (pg/mL) ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	ACTH	BH	DHEA-SO4	Estradiol	FSH	Glukoz	Kortizol	LH	PRGST	PRL	T3	T4	Na	SMC	TSH
Prestin Duzeyi	0,39	-0,06	-0,29	-0,25	0,16	-0,38	-0,23	-0,06	0,24	0,15	-,46*	-,52*	-0,16	-0,30	0,22

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı
 **. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı
 SMC: SOMATOMEDİN C Na: Sodyum BH: Büyüme hormonu PRGT: PROGESTERON

4. TARTIŞMA

Hipofiz yetmezliği (HY) hipotalamik uyarının kaybı ya da pitüiter fonksiyonların direkt kaybolması neticesinde meydana gelebilir (1). Hipofizden sentezlenen hormonların salınmasında tam veya kısmi eksikliğin olmasına Hipofiz yetmezliği (HY) denir. Doğum sonrası ön hipofiz bezinin nekrozu ile meydana gelen HY ne Sheehan Sendromu denir (38). İyi obstretik bakımı olan gelişmiş ülkelerde nadir görülen buna bağlı olarak da bilinmeyen çok olan hipopituitarizm nedenidir. Diğer taraftan gelişmekte olan ülkelerde hipofiz yetmezliğinin muhtemelen en sık nedenidir. Postpartum kanamaları ağır olan kadın hastaların %32'sinde farklı derecelerde hipopituitarizm oluşmaktadır (42, 43). Bildirilen farklı sıklıklar ve coğrafi farklılıklar nedeni ile gerçek insidansını belirlemek oldukça güçtür ancak milyonda 100-200 arası olduğu düşünölmektedir (47).

Çalışmamızda sodyum $141 \pm 2,88$ mEq/L ($p=0,016$) ile vaka grubunda yüksek bulundu. Literatür tarandığında Sheehan Sendromlu hastalarda hiponatremi daha sık görölmektedir. Özellikle ilk tanılarının bazıları postpartum derin hiponatremi sonrası konulmuştur (122-124). Çalışmamızda normal sodyum düzeyleri çıkmıştır. Sert ve ark yaptığı 28 vakalık bir çalışmada 9 vakada hiponatremi görölmüş, geri kalan hastalar normal sodyum değerleri ölçölmüştür (125). Kronik hiponatremi gelişiminde yer alan kabul görmüş mekanizmalar hacim kaybı, kortizol eksikliği, hipotiroidi ve olası uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromudur. Ayrıca, hiponatreminin serum fizyolojik infüzyonuna levotiroksin ve kortizol tedavisi olmadan yanıt vermediği öne sürölmüştür (126). Çalışmamızdaki hastaların çoğu tanılı ve hormon replasmanı (Levotiroksin ve prednizolon) altında olması bu durumu açıklayabilir.

Çalışmamızda vaka grubunda ACTH $14,4216 \pm 9,00$ pg/ml ($p=0,014$), büyüme hormonu $0,1401 \pm 0,24$ ng/ml ($p=0,013$), DHEA_SO4 $34,1917 \pm 64,22$ µg/dl ($p=0,001$), estradiol $21,5833 \pm 47,00$ pg/ml ($p=0,022$), FSH $5,0567 \pm 4,24$ mIU/ml ($p=0,001$), LH $2,3408 \pm 2,36$ mIU/ml ($p=0,001$), prolaktin $5,30 \pm 3,03$ ng/ml ($p=0,004$), serbest T3 $2,24 \pm 0,80$ pg/ml ($p=0,001$), serbest T4 $0,79 \pm 0,22$ ng/dl ($p=0,002$) ve somatomedin-c $50,9 \pm 28,47$ ng/ml ($p=0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ölçölmüştür. Literatürde benzer sonuçlar görölmüştür (66, 67, 124, 127).

Vaka grubunda biyokimya ve demografik parametreler karşılaştırıldığında yaş ile ACTH ve DHEA-SO4 arasında orta şiddette negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. sistolik tansiyon ile TSH arasında orta şiddette negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Kilo ve BMİ ile glikoz arasında yüksek korelasyon, kilo ve BMİ ile serbest T4 arasında orta şiddette korelasyon olduğu gözlenmiştir. Hastalık süresi ile ACTH arasında negatif yüksek korelasyon; FSH ve LH arasında orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. Hastanın yaptığı doğum sayısı ile ACTH, büyüme hormonu, estradiol, progesteron ve TSH arasında orta şiddette korelasyon; serbest T4 ile arasında ise orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. (Tablo 12).

Vaka grubunda prestin ile serbest T3 ve serbest T4 arasında orta şiddette negatif korelasyon gözlenmiştir. Tablo 13’da gösterilmiştir.

Yüksek frekans odyometrisi, kohlear hasarın erken dönemde fark edilmesi mümkün kılar (105). Kokleayı ve koklear siniri ilgilendiren patolojilerin büyük bir kısmı kokleanın bazal bölgesini daha fazla etkilemektedir (128). Kokleanın bazal bölgesi apikal bölgesine göre ileri yaş, metabolik değişiklikler, akustik travma, ototoksik ajanlar gibi olumsuz etkenlere daha hassastır. Bunun sonucu olarak, işitme kayıpları önce yüksek frekanslarda izlenmektedir (129).

Malik ve ark. yaşları 10-57 arasında olan 45 hipotroidi hastasında yüksek derecede işitme kaybının olduğunu rapor etmişlerdir. Çeşitli işitme testlerine dayanarak hipotroidizmin çeşitli yollarla duyma fonksiyonu etkilediğini ve iletimin yanı sıra sensörinöral ya da miks tip işitme bozukluğu ile sonuçlanabileceğini belirtmişlerdir. T4 tedavisi ile duyma eşiğinin düzeldiği görülmüştür (130). Thornton ve Jarvis’in yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotroidili bireylerin işitme eşiklerin frekansının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (131).

Prestin, yaklaşık 80 kDa dur, kana geçebilecek ve dolaşıma girecek kadar küçüktür (117). Dolaşımda % 1’den az DTH kaybında bile saptanabildiğini düşünülmektedir (110). He ve ark. işitme kaybının erken tespiti için iç kulağın spesifik proteini olan prestinin biyokimyasal belirteç olarak ölçülebileceğini önermişlerdir (109). Çalışmamızda vaka grubunda serum prestin seviyesi kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç olarak, SS hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında işitme kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiş olduk. SS işitme kaybına yol açabileceğini kanısına vardık. SS takiplerinde işitme takip amaçlı olarak odyometri yapılması önerilebilir ve yüksek frekanslarda işitme kaybı görülmesi durumunda bu hastalara tedavi verilerek işitme kaybının kötüleşmesi engellenebilir. Bu durumun değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak yeni çalışmalar konunun açıklığa kavuşmasında yardımcı olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine Elsevier Health Sciences; 2011.
2. Keleştimur F. Sheehan's syndrome. Pituitary. 2003;6(4):181-8.
3. Laway B, Mir S, Gojwari T, Shah T, Zargar A. Selective preservation of anterior pituitary functions in patients with Sheehan's syndrome Indian. J Endocrinol Metab. 2011;15(Suppl 3):S238–41.
4. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom C. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. Clin Endocrinol. 1997;46:75–81.
5. Li L, Chao T, Brant J. Advances in nano-based inner ear delivery systems for the treatment of sensorineural hearing loss. Adv Drug Deliv Rev, 2016 [Epub ahead of print].
6. Shargorodsky J, Curhan S, Eavey R. A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. Laryngoscope, 2010;120: 1887–91.
7. Sogebi O. Assessment of the risk factors for hearing loss in adult Nigerian population. Niger Med J, 2013; 54: 244–49.
8. Hong J, Jeon J, al: KCe. The prevalence and factors associated with hearing impairment in the Korean adults: the 2010–2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (observational study). Medicine (Baltimore), 2015; 94(10): e611.
9. Musani M, Rauf A, Ahsan M. Frequency and causes of hearing impairment in tertiary care center. J Pak Med Assoc, 2011; 61: 141–44.
10. Daniels G, Martin J. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. "Harrison's Principles of Internal Medicine. . Wilson JD BE, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, editor. New York, : Mc GrawHill Inc.; 1991. 1655-78. p.
11. Melmed S, Jameson JL. Disorders Of The Anterior Pituitary And Hypothalamus. In: J. Larry Jameson DLL, Anthony S. Fauci, editor. Harrison's Endocrinology 3baskı: McGraw-Hill Education; 2013. p. 17.

12. Tanriverdi F, Dokmetas H, Kebapçı N, Kiliçli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *J Endocrine*. 2014;47(1):198-205.
13. Altun B. Endokrinolojide Temel ve Klinik ve Temel Bilgiler. Nobel Tıp Kitapevleri, 2011; 2-10.
14. Frohman L. The anterior pituitary. In: Wyngaarden JB SL, editor. *Cecil Textbook of Medicine* 18 baskı: W.B. Saunders Company; 1988. p. 1294-5.
15. Drury M, Keelan D. Sheehan's syndrome. *J Obstet Gynaec Brit Cwlth* 1966; 73: 802-807.
16. Purnell D, Randall R, Rynearson E. Postpartum pituitary insufficiency: (Sheehan's syndrome): Review of 18 cases. *Mayo Clin Proc* 1964; 39:321-331.
17. Carlos J, Carneiro J, Kelley R. Nöroendokrin Hipotalamo-Hipofizer Sistem. Aytekin Y. (çeviri editörü). *Basic Histology*. Seventh Edition, İstanbul, 1993;20:462-471.
18. Dyson M. Endocrine System in: Williams PC, Bannister LH, Berry MH. *Gray's anatomy* 38th ed. Newyork: Churchill Livingstone 1995; 1882-1891.
19. Hald J, Brunberg J, Chong B. Pituitary gland and parasellar region in: Edelman RR, Hesselink RJ Zlatkin BM, Cruess VJ. *Clinical magnetic resonance imaging*. Volume 2, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 1181-1186.
20. Guyton A. Hipofiz hormonları ve hipotalamus tarafından denetlenmeleri. Gökhan N, Çavuşoğlu H (eds). *Textbook of medical physiology*. 7. Edition, İstanbul, 1986;75:1275-1291.
21. Arka Hipofiz Hormonları [Available from: <https://www.hipofiz.gen.tr/arka-hipofiz-hormonlari.html>].
22. Tetiker N. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. İstanbul, 2006, S:39-40.
23. Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor, Ricardo V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *J Clinical endocrinology*. 2001;55(6):735-40.
24. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009 [Available from: <http://www.turkendokrin.org/files>].

25. Saygılı F, Zengi A. Hipopitüitarizm. J Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2006;2(37):19-25.
26. Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus [Available from: https://harrisons.unboundmedicine.com/harrisons/view/Harrisons-Manual-of-Medicine/623089/all/Disorders_of_the_Anterior_Pituitary_and_Hypothalamus].
27. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, Filetti S, Branca S, Polosa P. Growth hormone levels in diabetes: correlation with the clinical control of the disease. J Diabetes. 1976;25(3):167-72.
28. Bilezikjian L, Seifert H, Vale W. Desensitization to growth hormone releasing factor (GRF) is associated with down regulation of GRF-binding sites. Endocrinology 1986; 118: 2045-2052.
29. Cohen P, Rosenfeld R. Growth regulation in: Griffin JE and Ojeta SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford: Oxford University Press, 2002:1001-1008.
30. Pierce J, Parsons T. Glycoprotein hormones: structure and function. Annu Rev Biochem 1981; 50: 465-495.
31. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH)-releasing hormone receptor: interaction with TSH and autoantibodies. J Endocrine Reviews. 1998;19(6):673-716.
32. Fenger M, Johnsen AH. α -Amidated peptides derived from pro-opiomelanocortin in normal human pituitary. J Biochemical Journal. 1988;250(3):781-8.
33. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. J Endocrine reviews. 1990;11(1):177-99.
34. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. J Endocrinology. 1985;116(1):359-63.
35. Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. Basic Histology. Çev.ed.Aytekin Y.İstanbul:Barış kitapçılık Ltd. Şti. 1998; 380-385.
36. Guyton AC HJ. Textbook Of Medical Physiology. Çev.ed.Çavuşoğlu H.İstanbul: Nobel tıp kitabevi. 1996; 933-1045.

37. Carpenter C, Griggs R, Loscalzo J. Cecil Essentials Of Medicine 5th Ed. Philadelphia: The Curtis Center. 2001; 545-550.
38. Sheehan HL. Post-Partum Necrosis of the Anterior Pituitary. Transactions Edinburgh Obstetrical Society. 1938;58:13-28.
39. Glinski L. Z. Kazuistki zmian anatomo-patologicznych w przysada mozgowej. Przegl Lek 1913;52:13-14.
40. Simmonds M. Ueber Hypophysisschwund mit tOdlichem Ausgaug, Deutsch. med. J Wchnschr. 1914;2:322.
41. Sheehan HL. Simmond disease due to postpartum necrosis of the anterior pituitary following postpartum hemorrhage. 1939;8(4):277-309.
42. Dizerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. J American Journal of Obstetrics Gynecology 1978;132(4):348-53.
43. Cook JE, Bean WB, Franklin M, Embick JF. Postpartum necrosis of the anterior lobe of the pituitary gland: Sheehan's disease. J AMA archives of internal medicine. 1951;87(4):517-32.
44. Abs R, Bengtsson BÅ, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. J Clinical endocrinology. 1999;50(6):703-13.
45. Toogood A, Shalet S. GH deficiency and the degree of hypopituitarism. J Clinical Endocrinology. 1995;42(4):443-4.
46. Rosen T, Bengtsson B-A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. J The Lancet. 1990;336(8710):285-8.
47. Sheehan HL. The frequency of postpartum hypopituitarism. The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth. 1965;72:103-11.
48. Paşa S. "Sheehan Sendromlu Hastalarda Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi Ve Growth Hormon Dışı Hormon Replasman Tedavisinin Endotel Fonksiyonlarına Etkileri" uzmanlık tezi. 2006.

49. Comte L. Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde: G. Fischer; 1898.
50. Goluboff LG, Ezrin C. Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 1969;29(12):1533-8.
51. Molitch ME. Pituitary diseases in pregnancy. *Seminars in perinatology*. 1998;22(6):457-70.
52. Bergland RM, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J Journal of neurosurgery*. 1968;28(2):93-9.
53. Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *J The American journal of the medical sciences*. 2010;340(5):402-6.
54. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2002;87(9):4137-41.
55. Roberts D. Sheehan's syndrome. *American family physician*. 1988;37(1):223-7.
56. Gupta D, Gaiha M, Mahajan R, Daga M. Atypical presentation of Sheehan's syndrome without postpartum haemorrhage. *J The Journal of the Association of Physicians of India*. 2001;49:386.
57. Diri H. "Sheehan Sendromunun Etiyolojisinde Kranial Kemiklerin Gelişimi Ve Trombofili İle İlgili Genetik Faktörlerin Rolünün Değerlendirilmesi" uzmanlık tezi 2014.
58. Dattani MT, Robinson IC. HESX1 and Septo-Optic Dysplasia. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2002;3(4):289-300.
59. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I. Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *%J Acta radiologica*. 2002;43(6):556-9.
60. Shefin S, Qureshi N. Empty Sella Syndrome in a Postmenopausal Woman. *BIRDEM [Internet]*. 24Oct.2012 [cited 10Jun.2019];2(1):52-5. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/BIRDEM/article/view/12362>.
61. Ratarasarn C, Rajatanavin R, Himathongkam T. Salient clinical features of Sheehan's syndrome. *J Med Assoc Thai* 1989; 72:41-47. (Abstr.).

62. Banzal S, Ayoola E. Sheehan's syndrome in Saudi Arabia. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66:181-2.
63. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, al. e. Posterior pituitary function in Sheehan's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:563-7.
64. Schragar S, Sabo L. Sheehan syndrome: A rare complication of postpartum hemorrhage. *Madison J Am Board Fam Med* 2001;14(5):390.
65. Yatagai T, Kusaka I, Nakamura T, al. e. Close association of severe hyponatremia with exaggerated release of arginine vasopressin in elderly subjects with secondary adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology* 2003;148(2):221-6.
66. Haddock L, Vega L, Aguilo F, Rodriguez O. Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome. *John Hopkins Med J* 1972;131:80-99.
67. Özbey N, İnanç S, Aral F, Azezli A, Orhan Y, Sencer E, et al. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-9.
68. Keleştimur F. GH deficiency and the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:443-4.
69. Bakiri F, Bendib S, Maouri R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14:193-6.
70. Laway B, Ganie MA, Iftikhar M, Shahnaz M. Hyperprolactinemia in a Patient with Sheehan's Syndrome. *Turk Jem* 2010; 14: 47-9.
71. Keleştimur F. Hyperprolactinemia in patient with Sheehan's syndrome. *South Med J* 1992;85:1008-10.
72. Güven M, Bayram F, Güven K, Keleştimur F. Evaluation of patients admitted with hypoglycemia to a teaching hospital in Central Anatolia. *Postgrad Med J* 2000;76:150-2.
73. Sasaki H, Shijyo H, Cugini P, Kawasaki T, Okumura M. Simultaneous occurrence of postpartum hypopituitarism (Sheehan's syndrome) and transient resolving thyrotoxicosis due to postpartum painless thyroiditis. *South Med J* 1992;85:660-2.

74. Dökmetaş H, Yöner Ö, Korkmaz S. A case of hypopituitarism diagnosed simultaneously with subacute thyroiditis. *Fırat Tıp Dergisi* 2002;7:4,889-892.
75. Huang Y, Ting M, Hsu B, Tsai J. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:99-104.
76. Rosenfelt R, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin like growth factor secretion and action IN: sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Third edition. Philadelphia, Saunders, 2008: 254-335.
77. Kandemir N. Büyüme hormonu uyarı testleri. In: Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A, Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara, Güneş Kitapevi, 2006: 49-63.
78. Shalet S, Toogood A, Rahim A, Brennan B. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998;19:203-23.
79. Jialal I, Naidoo C, Norman R, Rajput M, Omar M, Joubert S. Pituitary function in Sheehan's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984;63:15-19.
80. Kaplun J, Fratila C, Ferenczi A, Yang W, Lantos G, Fleckman A, et al. Sequential pituitary MR imaging in Sheehan syndrome: report of 2 cases. *Am J Neuroradiol* 2008;29(5):941-3.
81. Sherif I, Vanderley C, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30(6):613-8.
82. Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. 2011;15(7):203-7.
83. Orrego J, Barkan A. Pituitary disorders. Drug treatment options. *Drugs* 2000; 59:93-106.
84. Soares D, Conceição F, Vaisman M. Clinical, laboratory and therapeutics aspects of Sheehan's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:872-8.
85. Tessnow A, Wilson J. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 2010;340:402-6.
86. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.

87. Abbas PJ, Miller CA. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3 rd ed; St. Louis: Mosby-Year Book. 1998.
88. Anatomy of the Ear 12.03.2019 [Available from: <https://www.earq.com/hearing-loss/ear-anatomy>].
89. Cummings C, Flint P, Harker L, ark. Cummings Otolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi. Koç, C. (Çeviri Editörü). 4. Cilt, Ankara: Öncü Basımevi 2007: 2801- 2814.
90. Glasscock, Michael E, Gulya AJ. Glasscock-Shambaugh Surgery of the Ear, fifth edition. Hamilton, Ont: BC Decker, 2003;35-57.
91. Johnson JT, Rosen CA. Bailey's Head and Neck Surgery – Otolaryngology, fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014; 2253-2274.
92. Granström G, Bergstrom K, Tjellström A. The bone-anchored hearing aid and bone-anchored epi thesis for congenital ear malformations. Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 109 (1): 46-53.
93. Medical gallery of Blausen Medical 2014 2019 [Available from: https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014].
94. Akyol M, Saraç S, Sennaroglu G. Sorularla Kulak Burun Bogaz Hastalıkları. Ankara: Günes Kitapevi, 2001: 175-220. Önerci M, editor.
95. Clark W. Macromechanichs: basilar membran responses. Clark WW, Ohlemiller KK. (Editors). Anatomy and Physiology of Hearing for Audiologists. Canada: Cengage Learning 2008: 123-136.
96. Marcus D, Wangemann P. The Oxford handbook of auditory science: The ear. David R. Moore editor. Inner ear fluid homeostasis. . 2009:213–30.
97. Akyıldız N. İşitme ve denge organlarının morfolojisi. In: Akyıldız N.Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:3-73.
98. Hearing and Hair Cells [Available from: <https://www.bcm.edu/healthcare/care-centers/center-hearing-balance/for-patients/hearing-hair-cells>].
99. Çelik O, Şerbetçioğlu M, Göktan C. Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Çelik O. (Editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, İzmir: Asya Tıp Kitapevi 2007: 1-35. .

100. Esmer N, Akıner N, Karasalioglu A, Saatçi M. Klinik Odyoloji. 1.Baskı, Ankara: Özısık Matbaacılık, 1995. .
101. Akdas F. Çocuklarda sensörinöral isitme kayıpları. Çelik O. (Editör). Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, izmir: Asya Tıp Kitapevi 2007: 63-76.
102. Belgin E. İşitme kayıpları. Akyol U (ed). Pediatrik Kulak Burun Boğaz Hastalıkları 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 31-34.
103. Şahlı S. Konuşma Odyometrisi. Belgin E.(Editör). Temel Odyoloji 1.Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara:2015;S.77-82.
104. Belgin E, Şahlı S. Saf ses odyometrisi ve İmmitansmetrik değerlendirme yöntemleri. Temel Odyoloji. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara:2015.S.69-112.
105. Güngör N, Böke B, Belgin E, Tunçbilek E. High frequency hearing loss in Ullrich Turner syndrome. Eur J Pediatr 159:740-744, 2000.
106. Brown C. isitmenin elektrofizyolojik olarak belirlenmesi. Cummings CW, Flint PW, Harker LA ve ark. (Editors). Koç C. (Çeviri Editörü). Cummings Otolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi. 4. Cilt, Ankara: Öncü Basımevi 2007: 3466-3482.
107. Brownell W, Bader C, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. Science 1985;227(4683):194-6.
108. Zenner H, Zimmermann U, Schmitt U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. Hear Res 1985;18(2):127-33.
109. He DZ, Lovas S, Ai Y, Li Y, Beisel KW. Prestin at year 14: progress and prospect. Hearing research. 2014;311:25-35.
110. Parham K. Prestin as a biochemical marker for early detection of acquired sensorineural hearing loss. Med Hypotheses, Aug 2015;85(2):130-3.
111. Dallos P, Fakler B. Prestin, a new type of motor prortein, Nature Reviews Molecular Cell Biology 3,February 2002;104-111.
112. Alper S, Sharma A. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. Mol Aspects Med. Apr-Jun 2013;34(2-3):494-515.

113. Schaechinger T, Oliver D. Nonmammalian orthologs of prestin (SLC26A5) are electrogenic divalent/chloride anion exchangers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 1;104(18):7693-8.
114. Schanzler M, Fahlke C. Anion transport by the cochlear motor protein prestin, *The Journal of Physiology*, 2012; 590(2), pp 259–272.
115. Schacht J, Talaska A, Rybak L. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec* 2012;295(11):1837–50.
116. Parham K, Dyhrfjeld-Johnsen J. Outer Hair Cell Molecular Protein, Prestin, as a Serum Biomarker for Hearing Loss: Proof of Concept, *Otology & Neurotology*;2016;37: 1217–1222.
117. Sengupta S, Miller K, Homma K, Edge R, Cheatham M, Dallos P, et al. Interaction between the motor protein prestin and the transporter protein VAPA. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Jul;1803(7):796-804.
118. Hofstetter P, Ding D, Powers N, Salvi R. Quantitative relationship of carboplatin dose to magnitude of inner and outer hair cell loss and the reduction in distortion product otoacoustic emission amplitude in chinchillas. *Hear Res* 1997;112(1–2):199–215.
119. İkiz A. İşitme fizyolojisi ve Ses fiziği ve orta kulak mekaniği. *Otoloji ve Nörö-Otoloji*. Çelik O. (Editör).Elit Ofset Matbaacılık, İstanbul: 2013;59-84, 113-129.
120. Chen GD. Prestin gene expression in the rat cochlea following intense noise exposure. *Hearing research*. 2006;222(1-2):54-61.
121. Turan M, Ucler R, Garca MF, Kurdoglu Z, Cankaya H, Ayral A, et al. The Relationship Between Hearing Thresholds and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:4380-5.
122. Ozkan Y, Colak RJNL. Sheehan syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. 2005;26(3):257-60.
123. Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, Chen-Ku CH. Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011;17(3):337-44.

124. Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine*. 2016;51(1):22-31.
125. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocrine journal*. 2003;50(3):297-301.
126. Pham PC, Pham PA, Pham PT (2001) Sodium and water disturbances in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Kidney Dis* 38: E14.
127. Kelestimur F, Jonsson P, Molvalilar S, Gomez JM, Auernhammer CJ, Colak R, et al. Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS - Pfizer International Metabolic Database. *European journal of endocrinology*. 2005;152(4):581-7.
128. Bilgen V. Yüksek frekans odyometri. *Medikal Magazin* 1994; 98:17- 18.
129. Muş N, Abaylı E, Uçar C. Diabetes mellitustaki santral nöropatinin prognozunun tayininde işitsel beyin sapı cevaplarının yeri. *KBB Dergisi* 1992; 2:21-24.
130. Malik V, Shukla G, Bhatia N. Hearing profile in hypothyroidism. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. Oct 2002;54(4):285-90
131. Thornton ARD, Jarvis SJ. Auditory brainstem response findings in hypothyroid and hyperthyroid disease. *Clinical Neurophysiology*; 2008, (119), 786- 790.