

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

**HİPOFİZ YETMEZLİKLİ HASTALARIN  
ÇOK YÖNLÜ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ali KARAKAŞ**

**SİVAS  
2009**

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

**HİPOFİZ YETMEZLİKLİ HASTALARIN  
ÇOK YÖNLÜ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ali KARAKAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.Hatice Sebila DÖKMETAŞ**

**SİVAS  
2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlü'ğünün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım klavuzuna göre hazırlanmıştır.

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Tıp Fakültesi Dekanı ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Şencan'a, tez hocam sayın Prof. Dr. Hatice Sebila Dökmetaş'a, birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma ve tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Bioistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına ve gerek eğitimimin gerekse tezimin hazırlanışının her aşamasında desteğini esirgemeyen sevgili eşim Serpil'e, her zaman yanımda olduklarını bildiğim aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipopituitarizm.....	3
2.1.1. Giriş.....	3
2.1.2. Hipopituitarizm nedenleri.....	3
2.1.3. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri .....	3
2.1.4. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri.....	5
2.1.4.1. Pituitar tümörler.....	7
2.1.4.2. Suprasellar tümörler.....	7
2.1.4.3. Radyasyon.....	7
2.1.4.4. Travmatik beyin hasarı .....	8
2.1.4.5. İnfeksiyonlar.....	9
2.1.4.6. İnfiltratif.....	10
2.1.4.7. Fonksiyonel bozukluklar, ilaçlar.....	11
2.1.4.8. Boş sella sendromu (Empty sella).....	12
2.1.4.9. Vasküler bozukluklar.....	12
2.2. Sheehan sendromu.....	13
2.2.1. Sheehan sendromunun patofizyolojisi.....	13
2.2.2. Sheehan sendromunun klinik özellikleri .....	15
2.2.3. Sheehan sendromunun tanısı.....	18
2.2.4. Sheehan sendromunun tedavisi.....	18
2.3. Hipopituitarizmin klinik özellikleri .....	19
2.3.1. GH yetersizliği .....	20
2.3.2. Gonadotropin yetersizliği.....	20
2.3.3. ACTH yetersizliği.....	21
2.3.4. TSH yetersizliği.....	21

2.3.5. PRL yetersizliği.....	22
2.4. Hipopituitarizmde tanı.....	22
2.4.1. GH rezervinin değerlendirilmesi.....	22
2.4.2. Gonadotropin rezervinin değerlendirilmesi.....	23
2.4.3. TSH rezervinin değerlendirilmesi.....	24
2.4.4. ACTH rezervinin değerlendirilmesi ve yapılan testler.....	24
2.5. Hipopituitarizmde tedavi.....	27
2.5.1. GH yetersizliği tedavisi.....	27
2.5.2. Gonadotropin yetersizliği tedavisi.....	28
2.5.3. TSH yetersizliği tedavisi.....	29
2.5.4. ACTH yetersizliği tedavisi.....	29
2.6. Hipopituitarizm uzun dđnem sonuçları ve hastaların takibi.....	30
3. MATERYAL ve METOD.....	32
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇLAR.....	77
7.KAYNAKLAR.....	82

## ÖZET

Hipopituitarizm, hipofiz veya hipotalamusa ait bozukluklarla ilişkili olarak hipofizer hormonların salgılanmasının azalması sonucu meydana gelen klinik bir durumdur. Bu çalışmada yaş ortalaması  $56.12 \pm 11.79$  yıl, ortalama hastalık süresi  $20.37 \pm 8.34$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $34.31 \pm 7.63$  yıl olan 32 Sheehan sendrom'lu (SS) hasta ile yaş ortalaması  $46.57 \pm 16.67$  yıl, ortalama hastalık süresi  $4.75 \pm 5.16$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $41.80 \pm 18.29$  yıl olan 40 SS olmayan (20 erkek, 20 kadın) hasta çok yönlü olarak değerlendirildi.

Hipofiz yetmezliği tanısı için; TRH testi, LH-RH testi, kısa ACTH stümlasyon testi veya kontrendike olmayan hastalara insülin tolerans testi (ITT) yapıldı. TRH testine prolaktin (PRL) cevabı SS olmayan hastalara göre, SS'lu hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu. SS'lu 32 hastanın tamamında gonadotropin düzeyleri olması gerekenden düşüktü, LH-RH testi yapılan 25 hastanın hiçbirisinde FSH ve LH cevabı oluşmadı. SS'lu 28 hasta (%87.5) total hipopituitarizm, 4 hasta (%12.5) parsiyel hipopituitarizm, SS olmayan 32 hasta (%80) total hipopituitarizm, 8 hasta (%20) parsiyel hipopituitarizm olarak değerlendirildi.

SS'lu grupta ortalama adet kesilme yaşı  $33.78 \pm 6.76$  yıl, ortalama sistolik kan basıncı  $108.12 \pm 20.23$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $69.21 \pm 14.81$  mmHg olup SS olmayan gruba göre bu ortalama değerler daha düşük bulundu. SS'lu hastalardan 7 hasta (%21.9) son doğum sonrası 6-30 ay arasında adet gördüğünü, 19 hasta (%59.4) son doğumunda kan transfüzyonu yapıldığını, 19 hasta (%59.4) ölü doğumu olduğunu, 7 hasta (%21.9) son doğum sonrası çocuğunu emzirdiğini belirtmiştir.

Hipofiz yetmezlikli hastalarımız hastaneye; %94.4 halsizlik-yorgunluk, %54.1 bulantı-kusma, %43 kilo kaybı, %59.7 baş ağrısı, %22.2 kan basıncı düşüklüğü, %70.8 saç ve kaşlarda dökülme, %51.3 ciltte solukluk, %62.5 kabızlık, %83.3 uykuya meyil, %76.3 üşüme, %81.9 libido kaybı, %33.3 postoperatif hipofiz bazal hormonlarında düşüklük, %22.2 diabetes insipidus (DI), %59.6 kadınlarda son doğumdan sonra adet düzensizliği veya amenore, %57.6 laktasyon kaybı, %70.8 koltuk altı ve pubik kıllarda dökülme gibi şikayetlerle başvurdu. Hipotansiyon ve/veya şuur kaybı, hipoglisemi, hiponatremi gibi belirtilerden en az birisi ile acile gelen hasta sayısı SS'da 17 hasta (%53.1), SS olmayan grupta 5 hasta (%12.5)'dir.

Bu belirtilerden en az biri/birkaçı ile acile gelen hastaların SS'lu grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalarda kronik hastalık anemisi SS'lu grupta daha fazla bulunmuştur. SS'lu hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi  $11.99 \pm 1.49$  g/dL, ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi  $84.25 \pm 25.16$  mg/dL olup, bu değerler SS olmayan hastalara göre anlamlı daha düşük bulundu. Her iki hasta grubumuzda da bazal hipofiz hormonları düşük bulunmuş, bunlardan özellikle ortalama PRL SS'lu hastalarda  $4.92 \pm 4.04$  ng/mL, SS olmayan hastalarda  $36.83 \pm 84.71$  ng/mL olup fark anlamlı bulunmuştur.

SS'lu 30 hastaya L1-L4 lumbal vertebra ve femur boynu Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) yapıldı, 7 hastada (%23.3) osteopeni, 17 hastada (%56.6) osteoporoz vardı. SS olmayan 39 hastaya DEXA yapıldı, 14 hastada (%35) osteopeni, 16 hastada (%41) osteoporoz vardı. Hipofiz manyetik rezonans (MR) görüntülerinde; SS'lu grubun %100'ünde empty sella, SS olmayan grubun ise %65'inde hipofiz adenomu ve yer kaplayan lezyonlar olduğu görüldü.

Sonuç olarak; hipofiz yetmezliği hastaları geniş bir klinik semptom ve belirti yelpazesi ile gelebilirler. Özellikle acil servise hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon ile gelen hastalarda, hipofiz yetmezliği mutlaka düşünülmelidir. SS için bazal PRL hormonu düzeyleri ve TRH testine PRL cevabının anlamlı düşük bulunması ile hastalarda bazal gonadotropin düzeyleri ve LH-RH testine FSH, LH cevabının düşük bulunması, SS'nun belirleyici özelliği olarak öne çıkmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sheehan sendromu, hipopituitarizm, DEXA



## SUMMARY

Hypopituitarism is a clinical condition characterized by decrease in secretion of pituitary hormones related to pituitary and hypothalamic disorders. In this study 32 Sheehan syndrome (SS) patients with an average age of  $56.12 \pm 11.79$ , average disease duration  $20.37 \pm 8.34$  year, and average clinical onset  $34.31 \pm 7.63$  years and 40 Non-SS patients (20 men, 20 women) with an average of  $46.57 \pm 16.67$ , average disease duration  $4.75 \pm 5.16$  year, and average clinical onset  $41.80 \pm 18.29$  years joined our study.

For the diagnosis of pituitary insufficiency; TRH test, LH-RH test, short ACTH stimulation test were ran in patients as well as Insulin Tolerance Test were ran in patients with no contraindications. Prolactine (PRL) response to TRH test was significantly lower in SS patients compared to non SS patients. Gonadotropin levels were lower than it should be all of the 32 patients with SS, FSH and LH response were not observed in none of the 25 patients in whom LH-RH test were performed. 28 SS patients (%87.5) diagnosed with total hypopituitarism, 4 patients (%12.5) diagnosed with partial hypopituitarism. 32 non-SS patients (%80) diagnosed with total hypopituitarism, 8 patients (%20) diagnosed with partial hypopituitarism.

In SS group average menopause age range was  $33.78 \pm 6.76$  years, mean systolic blood pressure was  $108.12 \pm 20.23$  mmHg, mean diastolic blood pressure was  $69.21 \pm 14.81$  mmHg and these values were lower compared to non SS group. Of SS patients 7 patients (%21.9) had menstruation between 6-30 months after last birth, 19 patients (%59.4) had blood transfusion at last birth, 19 patients (%59.4) delivered dead birth, and 7 patients (%21.9) breastfed their own children.

Our patients with pituitary insufficiency had symptoms of weakness-fatigue (%94.4), nausea-vomiting (%54.1), weight loss (%43), headache (%59.7), low blood pressure (%22.2), hair fall and loss of eyebrows (%70.8), pale skin (%51.3), constipation (%65), lethargy (%83.3), cold feeling (%76.3), decrease in libido (%81.9), decrease of pituitary basal hormones (%33.3), diabetes insipidus (%22.2), irregular menstruation or amenorrhea (%59.6), loss of lactation (%57.6), loss of armpit and pubic hair (%70.8). Patients who came to emergency with at least one of the symptoms of hypotension and/or loss of consciousness, hypoglycemia, and hyponatremia were 17 in SS group (%53.1) and 5 in non SS group (%12.5). Patients

who consulted in emergency with at least one/few of these symptoms were significantly higher in SS group. Chronic disease anemia was higher in SS group. Mean hemoglobin value was  $11.99 \pm 1.49$  g/dL, mean fasting blood sugar value was  $84.25 \pm 25.16$  mg/dL in SS patients and these values were significantly lower compared to non SS patients. In both patient groups, basal pituitary hormone levels were found low, of these PRL was  $4.92 \pm 4.04$  ng/mL in SS patients and in non-SS patients it was  $36.83 \pm 84.71$  ng/mL and thus significantly different.

Lumbar vertebrae and femur neck Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) test ran in 30 SS patients; 7 patients (%23.3) had osteopenia, 17 patients (%56,6) had osteoporosis. 39 non SS patients had taken DEXA test; 14 patients (%35) had osteopenia, 16 patients (%41) had osteoporosis. Magnetic resonance images of pituitary gland showed that %100 of SS group had empty sella, %65 of non SS group had pituitary adenoma and mass lesions.

As a result; patients with pituitary insufficiency may consult with wide range clinical symptoms and signs. Pituitary insufficiency should especially considered in patients who come to emergency with hyponatremia, hypoglycemia, and hypotension. Low basal PRL hormone levels, and the finding of low FSH, LH response to LH-RH test significant decrease in PRL response to TRH stimulation are characteristics of SS

**Keywords:** Sheehan syndrome, hypopituitarism, DEXA

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>ADH</b>	Anti Diüretik Hormon
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>ALT</b>	Alanin Amino Transferaz
<b>AST</b>	Aspartat Amino Transferaz
<b>ANA</b>	Anti Nükleer Antikor
<b>Anti-dsDNA</b>	Çift Sarmal DNA Antikor
<b>Anti-HTA</b>	Anti Hipotalamik Antikor
<b>Anti M</b>	Anti Mikrozomal Antikor
<b>Anti Tg</b>	Anti Tiroglobulin Antikor
<b>BUN</b>	Kan Üre Nitrojeni
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRH</b>	“Corticotropin Releasing Hormon”
<b>CRP</b>	C-Reaktif Protein
<b>DEXA</b>	“Dual Energy X-Ray Absorptiometry”
<b>DI</b>	Diabetes Insipidus
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>E2</b>	Östradiol
<b>FSH</b>	Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>GH</b>	Growth Hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Releasing Hormon
<b>HDL</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HCG</b>	Human Korionik Gonadotropin
<b>Hgb</b>	Hemoglobin
<b>HK</b>	Hidrokortizon
<b>HMG</b>	Human Menopozal Gonadotropin
<b>HPA</b>	Hipotalamo-Pituiter-Adrenal aks
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HY</b>	Hipofiz Yetmezliği
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6

<b>IGF-1</b>	“İnsülin-like Growth Factor-1”
<b>ITT</b>	İnsülin Tolerans Testi
<b>Kre</b>	Kreatinin
<b>KMY</b>	Kemik Mineral Yoğunluğu
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrogenaz Enzimi
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinize Edici Hormon
<b>LH-RH Testi</b>	Gonadotropin Releasing Hormon Testi
<b>MCV</b>	“Mean Corpuscular Volume”
<b>MCH</b>	“Mean Corpuscular Hemoglobin”
<b>MCHC</b>	“Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration”
<b>MR</b>	Magnetik Rezonans
<b>Pit-Ab</b>	Anti-Pituiter Antikor
<b>PRL</b>	Prolaktin
<b>SDBK</b>	Serum Demir Bağlama Kapasitesi
<b>SS</b>	Sheehan Sendromu
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>ST4</b>	Serbest T4 Hormonu
<b>ST3</b>	Serbest T3 Hormonu
<b>T</b>	Testosteron
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>TRH</b>	Tirotropin Releasing Hormon
<b>TSH</b>	Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VLDL</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## TABLolar ve ŞEKİLLER

<b>Tablo 2.1.</b> Hipopituitarizm kalıtsal nedenleri.....	5
<b>Tablo 2.2.</b> Hipopituitarizm edinsel nedenleri .....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Sheehan sendromunda rol oynayan risk faktörleri.....	15
<b>Tablo 2.4.</b> Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları .....	17
<b>Tablo 4.1.</b> Hipofiz yetmezliği hasta grupları .....	37
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların yaşı, VKİ, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, kan basıncı değerleri.....	39
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların adet kesilme yaşı, son doğum yaşı ve çocuk sayısı.....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların adet görme, kan nakli, ölü doğum, emzirme değerleri .....	40
<b>Tablo 4.5.</b> Hastaların klinik özellikleri yönünden karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların hastaneye geliş ve sevk nedenleri.....	43
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların anemi nedenlerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.8.</b> Hastaların hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4.9.</b> Hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4.10.</b> Hastaların bazal hormonları ve otoantikolarlarının karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4.11.</b> Grupların hipotiroidili, hipogonadizimli ve adrenal yetmezlikli hasta sayıları.....	47
<b>Tablo 4.12.</b> Grupların adrenal bez fonksiyon testleri .....	50
<b>Tablo 4.13.</b> Gruplarda bazal hormon değeri ve test sonrası hormon cevaplarına göre hormon eksikliği olan hasta sayıları .....	50
<b>Tablo 4.14.</b> Hastalarda dinamik testlerin ortalama değerleri karşılaştırması.....	51-52
<b>Tablo 4.15.</b> Gruplarda DEXA değerlerine göre osteopeni, osteoporoz ve normal olan hasta sayıları.....	53
<b>Tablo 4.16.</b> Hastaların ortalama DEXA değerleri.....	53
<b>Tablo 4.17.</b> Hastaların hipofiz MR bulguları karşılaştırılması.....	54
<b>Şekil 2.1.</b> Hipofizin anatomisi .....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Empty sella .....	15

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz yetmezliği (HY) ön ve/veya arka hipofiz hormonlarının salınmasında tam veya kısmi eksikliğin olmasıdır. HY nedenleri genel olarak kalıtsal ve edinsel nedenler olarak ayrılır. Edinsel nedenler arasında; neoplastik, travmatik, infiltratif/inflamatuvar, infeksiyon, vasküler (Sheehan sendromu, pituiter apopleksi, anevrizma), postoperatif, radyasyon maruziyeti, ilaçlar, fonksiyonel ve diğer nedenler sayılabilir (1,2).

Gelişmiş cerrahi tekniklere ve ileri görüntüleme yöntemlerine rağmen halen HY'nin en sık nedeni hipofiz adenomlarıdır (3,4). Bunun yanında Sheehan sendromu (SS), gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir sağlık sorunu olmakla birlikte, az gelişmiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde postpartum bakım şartlarındaki yetersizlik nedeniyle devam eden bir sorundur (5). SS'nun tanısında genellikle iyi bir anamnez ve fizik muayene yeterli olup, bazal hormon düzeyleri, dinamik testler ve radyolojik incelemeler ile tanı kesinleştirilmelidir. Tedavisi ucuz ve kolay olup hayati öneme sahip bu hastalığın tanınması çok önemlidir.

Hipofiz yetmezlikli hastalarının hastaneye geliş şekilleri; hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon, şuur kaybı ve konfüzyon olabildiği gibi, hastalar nonspesifik nedenler; halsizlik, yorgunluk, üşüme, kadınlarda adet düzensizliği veya amenore, laktasyon kaybı, infertilite, kansızlık, erkek hastalarda cinsel fonksiyonlarda bozulma ve erektil disfonksiyon, infertilite, çocuklarda puberte gecikmesi ve büyüme kaybı ile de gelebilirler (2,5).

Anamnez, fizik muayene, bazal hormonlardaki düşüklük HY'den şüphelenmemizi sağlar. Tanıyı koymada ACTH sitümülasyon testi veya kontrendike olmayan hastalarda yapılan insülin tolerans testi (ITT), TRH testi, LH-RH testi sıklıkla kullanılır. Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın değerlendirilmesinde ITT altın standart kabul edilmektedir (6,7). HY olan hastalarda hemogram ve biyokimyasal parametre değişiklikleri, bazal hormon değişiklikleri bulunabilir (2,8). Özellikle lenfositik hipofizit vakaları otoimmün kökenli olmakla birlikte (8), SS'lu hastalarda da anti-pituiter antikor ve anti-hipotalamik antikorun kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (9). HY'nde osteopeni ve osteoporoz riskinin teorik olarak hormon eksiklikleri nedeniyle artması beklenir (10). Hipofiz ve çevresindeki patolojilerin görüntülenmesinde sıklıkla kullanılan hipofiz manyetik rezonansı (MR)

görüntülemesinde SS'lu hastalarda en sık empty sella görünümü mevcutken, hipofizde kitlesel nedenli HY hastalarında en sık hipofizer makroadenom görüntüsü mevcut olduğu bildirilmiştir (11).

Biz bu çalışmayla hastalarımızı daha iyi değerlendirmek ve karşılaştırmak için HY hastalarımızı SS ve SS olmayan diye ikiye ayırdık. Böylece hastalarımızın hastaneye hangi klinik tablo ile geldiği, hemogram ve biyokimya değerleri, otoantikörleri, bazal hormon düzeyleri, yapılan dinamik testlere hastaların cevabı, hastaların Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) değerleri, hipofiz MR görüntülerini alarak bu değerlerin gruplar arası farklılığını karşılaştırdık. Bu şekilde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1999-2009 yılları arasında takip edilen HY hastalarında bir veritabanı oluşturmayı, HY hastasını çok yönlü görüp daha ince ayrıntılardan tanıya ulaşabilmeyi, bu şekilde daha yeni kazanımlar elde etmeyi ve gelecek hastalarımıza bu deneyimlerimizi uygulayabilmeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipopituitarizm

#### 2.1.1. Giriş

Hipofiz bezi ön ve arka lobtan meydana gelen, sfenoid kemikteki pituitar fossada yerleşik olan, yaklaşık olarak 0.5-1 gr ağırlığında bir organdır. Hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamusa, yapısal ve fonksiyonel olarak bağlıdır. Hipofiz bezinin beslenmesi superior ve inferior hipofiz arterleri tarafından sağlanmaktadır. Ön ve arka lob arasında avasküler bir bölüm olan pars intermedia bulunur (12). Hipofiz bezinin tüm hormonal sekresyonu hipotalamus tarafından kontrol edilir. Ön lobun hormon sekresyonu, hipotalamo-hipofizer portal damarlar aracılığıyla hipotalamik serbestleştirici yada inhibe edici hormonlar tarafından kontrol edilirken; arka lobun sekresyonu, hipotalamusta başlayarak hipofiz arka bezde sonlanan sinir lifleri ile kontrol edilir (13). Hipofiz ön lobundan; Büyüme Hormonu (GH), prolaktin (PRL), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Folikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Adrenokortikotrop Hormon (ACTH) salgılanırken, arka lobtan; Oksitosin ve Antidiüretik Hormon (ADH) salgılanır. Bu hormonlardan bir veya daha fazlasında eksiklik varsa bu duruma hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonları eksik ise panhipopituitarizm denir. Hipopituitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı geliirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı geliirse sekonderdir (14).

Hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olup, vakaların yaklaşık yarısında üç ila beş hormon eksikliği bildirilmiştir. Normal bireylere göre hipopituitarizimli hastalarda mortalite oranının 1.2-2.2 kat arttığı gösterilmiştir (15). Pituitar yetersizlikte klinik görünüm hormon eksikliğinin tipine ve derecesine bağlıdır. Hastalarda hiçbir semptom bulunmayacağı gibi, hormon eksikliği veya kitle etkisi ile gelişen yakınma ve bulgular görülebilir (16).

#### 2.1.2. Hipopituitarizm nedenleri

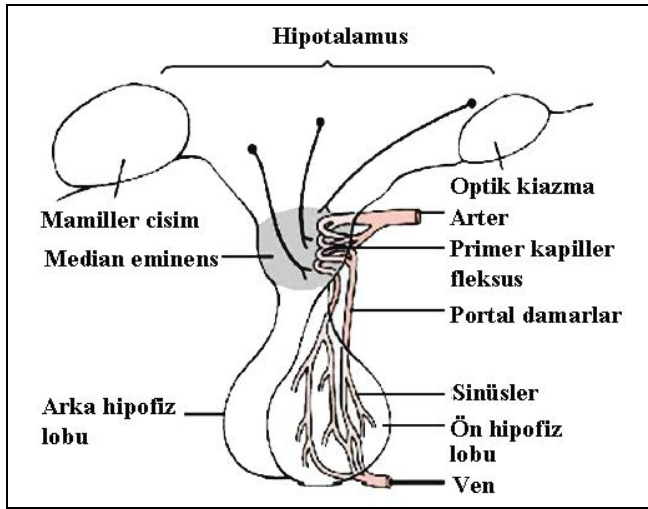
Hipopituitarizm kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir.

#### 2.1.3. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri

Ön hipofiz hücrelerinin prekürsör hücreden farklılaşmasında görev alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki çeşitli defektlerin bu hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Ön hipofiz hücrelerinin gelişim sürecinde görev yapan transkripsiyon faktörlerinden ikisi Pit-1 ve Prop-1'dir. Pit-1; somatotrop, laktotrop ve



tirotrop hücrelerin, Prop-1 ise somatotrop, laktotrop, gonadotrop ve tirotrop hücrelerin gelişimi için gereklidir. Prop-1 gen mutasyonu ailevi ve sporadik konjenital kombine hormon eksikliğinin en sık sebebidir. Prop-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH, FSH, LH, ACTH eksikliği ile karakterize iken, Pit-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH eksikliği görülür (17,18). Bu iki gen mutasyonunda multipl hormon eksikliği görülürken; GH1 mutasyonunda izole GH eksikliği, POMC gen mutasyonunda ise izole ACTH eksiklikleri de görülebilir (19,20). Tablo 2.1’de hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri ve eksik olan hormonlar ayrıntılı olarak görülmektedir.



Şekil 2.1. Hipofizin Anatomisi

**Tablo 2.1.** Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri (21).

<b>Gelişimsel neden</b>	<b>Eksik olan hormon</b>
<b>Genetik</b> KAL mutasyonu Prader-Willi sendromu Lawrance-Moon-Biedl sendromu	FSH, LH FSH, LH FSH, LH
<b>Reseptör</b> Melenakortin reseptörü GHRH reseptörü CRH reseptörü GnRH reseptörü Leptin ve leptin reseptör defekti	GH ACTH FSH, LH FSH, LH
<b>Yapısal</b> Pituiter aplazi Pituiter hipoplazi SSS kitleleri, ensefalosel	Herhangi biri/birkaçı veya tamamı Herhangi biri/birkaçı veya tamamı Herhangi biri/birkaçı veya tamamı
<b>Transkripsiyon faktör defekti</b> PITX2 Prop1 Pit-1(POU1F1) HESX1 LH3 DAX1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH PRL, GH, TSH GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH GH, PRL, TSH, LH, FSH Adrenal, FSH, LH
<b>Hormon mutasyonu</b> GH-1 Bioinaktif GH FSH $\beta$ LH $\beta$ POMC TSH $\beta$	GH GH FSH LH ACTH TSH

#### **2.1.4. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri**

Hipopituitarizmin edinsel nedenleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Hipopituitarizm edinsel nedenleri (21).

<p><b>Travmatik</b> Cerrahi rezeksiyon Radyoterapiye bağlı hasar Kafa travmaları</p> <p><b>İnfiltratif/inflamatuvar</b> Primer hipofizit Lenfositik Granülatöz Ksantomatöz Sekonder hipofizit Sarkoidozis Langerhans hücreli histiositoz İnfeksiyonlar Wegener granülatomatozis Takayasu hastalığı Hemokromatozis</p> <p><b>İnfeksiyonlar</b> Tüberküloz Pnömosistis karini Fungal (histoplazmosis, aspergilosis) Parazitler (toksoplazmosis) Viral (sitomegalovirüs, herpes virus, AIDS)</p> <p><b>Vasküler</b> Gebelikle ilişkili Anevrizma Apopleksi Diyabet Hipotansiyon Arterit Orak hücre hastalığı</p> <p><b>Neoplastik</b> Pituiter adenom Parasellar kitle Ratke kisti Dermoid kist Meningioma</p>	<p>Germinoma Ependimoma Glioma Kraniyofaringioma Hamartoma, gangliositoma Pituiter metastazlar Hematolojik maligniteler</p> <p><b>Fonksiyonel</b> Nütrisyonel Kalori kısıtlaması Malnütrisyon Aşırı egzersiz Kritik hastalıklar Akut hastalıklar Kronik böbrek yetmezliği Kronik karaciğer yetersizliği Hormonal Hiperprolaktinemi Hipotiroidizm Cushing hastalığı tedavi sonrası</p> <p><b>İlaçlar</b> Anabolik steroidler Glukokortikoid fazlalığı GnRH agonistleri Östrojen Dopamin Somatostatin analogları Tiroid hormon fazlalığı</p>
---	--

#### **2.1.4.1. Pituitar tümörler**

Pituitar tümörler, primer santral sinir tümörleri içinde %10.7 ile en yaygın intrakraniyal tümörlerdir. Boyut olarak < 10 mm tümörler mikroadenom, > 10 mm tümörler makroadenom olarak adlandırılırken, sekretuar yönden ise fonksiyone ve nonfonksiyone olarak adlandırılırlar. Pituitar adenomlar normal populasyon otopsi çalışmalarında %1 ile %35 arasında görülürken, hipotalamo-hipofizer aksın değerlendirilmesi için çekilen MR görüntüleme bu oran %1 ile %40 arasında görülmüştür. Bu lezyonların çoğu mikroadenomdur ve klinik olarak önemsizdir. Makroadenomların prevalansı %0.16 ile %0.2 arasında değişir. Nonfonksiyone tümörler ve prolaktin salgılayan tümörler pituitar adenomların büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Yayınlanan çalışmaların büyük bir çoğunluğunda bu lezyonların %27.4 - %57.3'ünü nonfonksiyone tümörler, %9.3 - %39 kadarını prolaktinomalar meydana getirir (22).

#### **2.1.4.2. Suprasellar tümörler**

Kraniofarengiomalar en yaygın suprasellar tümörlerdir. İnsidansı yılda 0.13/100.000 kişidir. Diğer parasellar kitleler arasında Rathke kesesi kistleri; dermoid, epidermoid ve araknoid kistler, germinoma, ependimoma, meningioma, hamartoma, suprasellar anevrizmalar, optik glioma, astrositoma, metastatik lezyonlar, hematolojik maligniteler yer alır (23).

#### **2.1.4.3. Radyasyon**

Kafa ve boyun tümörlerinde tedavide radyoterapi kullanımı hipopituitarizme neden olabilir. Pituitar adenomlar, suprasellar lezyonlar, primer beyin tümörleri, nazofarengeal tümörler, boyun tümörleri, kafatasını etkileyen tümörler, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde radyoterapi kullanımı pituitar hormon yetmezliğine yol açabilir (24-27).

GH aksı, radyoterapiye en hassas akstır. Çocuklarda ALL tedavisinde kullanılan radyoterapi dozu 18 Gy'nin altında bile GH yetmezliğine yol açmıştır. Akstaki bozukluk radyoterapiden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Radyasyon dozunun artırılmasıyla birlikte, diğer anterior pituitar hormon yetersizliklerinin artış riski de artar. Gonadotropin yetmezliği genellikle GH, ACTH, TSH yetmezliklerinden sonra ortaya çıkar (28). Radyasyondan önce primer pituitar patolojilerin varlığı, radyoterapi sonrasında hipopituitarizm riskini artırır. Littley ve ark. pituitar

adenomlu yetişkinlerde yapılan radyoterapinin sonuçlarını araştırmıştır (24). Radyoterapi öncesinde pituiter fonksiyonları normal olan hastalarda, radyoterapi sonrasında GH, gonadotropin, kortikotropin ve tirotropin yetersizlikleri sırasıyla %100, %57, %61 ve %27 bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada nazofarengial karsinomlu ve radyoterapi uygulanan hastalarda, tedaviden beş yıl sonra GH yetersizliği %63.5, gonadotropin, kortikotropin, tirotropin yetersizlikleri sırasıyla %31, %27, %15 bulunmuştur (26).

Prepubertal çocuklarda, kraniyal irradiasyon gonadotropin yetmezliği ve paradoks olarak puberte prekoksya yol açabilir. Kızlarda ALL tedavisinde düşük doz profilaktik radyoterapi kullanımı puberte prekoksya artırırken, erkek çocuklarda artırmaz. Solid beyin tümörlerinde yüksek doz radyasyon kullanımı (24-50 Gy) her iki cinsten puberte prekoksya meydana getirebilir (29). Elli Gy den fazla dozda radyoterapi alan çocuklarda gonadotropin yetersizliği ve puberte başlangıcı gecikebilir (30).

Çocuklarda büyüme gelişmenin devamı, erişkinlerde cinsel fonksiyonların yaşam kalitesinin ve genel sağlığın iyileştirilmesi, osteoporoz gelişiminin önlenmesi için radyoterapi sonrası tanısal testler ile yakın izlem, erken tanı ve tedavi önemlidir (30).

#### **2.1.4.4. Travmatik beyin hasarı**

Kafa kaideleri ile birlikte olan ciddi kafa travmaları ön pituiter hormonlar ve vazopressin sekresyonunun azalması ile sonuçlanabilen hipotalamik hormonların eksikliğine yol açabilir. Travmatik beyin hasarlı ölen hastaların hipopituitarizm nedenlerinin postmortem çalışmalarda %26-%86 infarktüse sekonder olduğu gösterilmiştir. Kabul edilen diğer mekanizmalar serebral ödeme bağlı olarak pituiter gland basısı, hemoraji, kafa kemiği fraktürü, hipoksi veya glandın direkt hasarına bağlıdır (31). Son bir mekanizma olarak doku hasarıyla açığa çıkabilecek antijenik uyarı ve buna karşı gelişen antikor oluşumu olabilir (32).

Travmatik beyin hasarı geçiren 102 hastada iki yıllık periyotta, olaydan altı ay sonrasında ön hipofiz hormonları değerlendirilmiş ve hastaların %28.4'ünde bir veya birden fazla ön hipofiz hormonu eksikliği bulunmuştur. %22.5 hastada izole hormon yetmezliği, %5.9 hastada multipl hormon eksikliği tespit edilmiştir. Hastalarda ciddi GH, gonadotropin, kortikotropin ve tirotropin eksiklikleri sırasıyla; %7.8, %11.8,

%12.8 ve %1 olduğu görülmüştür. Sadece bir hastada panhipopituitarizm oluşmuştur. Pituitar disfonksiyonun varlığının Glaskow koma skalası, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü, serebral ödem derecesi, operatif kitle anamnezi ile ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir (33).

Travmatik beyin hasarı sonrasındaki süreçte akut faz sırasındaki anormal akslar iyileşebilir, akut fazdan altı ay sonra hormon yetmezlikleri değişebilir. Bu periyod sürecindeki hastaların %10'unda kortikotropin yetmezliği gözlenir. Bu yüzden bütün travmatik beyin hasarlı hastalarda akut faz ve altı ay sonra anterior pituitar fonksiyon değerlendirilmesi yapılmalıdır (34). Tanrıverdi ve ark. travmatik beyin hasarlı hastaları 12. ayında dinamik testler ile değerlendirmiş ve hipofiz fonksiyonlarının akut faza göre büyük oranda iyileştiğini saptamışlardır (35). Tanrıverdi ve ark. başka bir çalışmaların da ise travmatik beyin hasarlı hastaların, 12. ayda ve 3. yılda dinamik testlerle tekrar değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (36).

Yapılan başka bir çalışmada; HPA disfonksiyonunun pituitar cerrahi sonrasında 1-3 ayda normale dönebileceği ve dinamik testlerin geç postoperatif periyoda kadar geciktirilebileceği, ancak güvenli seçeneğin bu süreçte düşük doz replasman tedavisi ile devam edilip, sonrasında dinamik testlerin yapılması önerilmektedir (37).

#### **2.1.4.5. İnfeksiyonlar**

**Akut infeksiyonlar:** Hipofiz bölgesinde akut infeksiyonlar nadirdir. Sfenoid kemik osteomyeliti, pürülan sfenoid sinüziti, bakteriyel menenjit, pürülan otitis media veya kavernoöz sinüs süpüratif tromboflebiti gibi durumlarda komşuluk yoluyla infeksiyonun direkt yayılımı sonucu gelişen tablolardır. Septisemilerde de görülebilir. Pürülan hipofizit ve hipofiz abseleri, hipofiz tümörleri veya kistlerine bağlı, bazen de bu bölgeye yönelik cerrahi girişimler sonrası gelişebilmektedir (38,39).

**Granülomatöz infeksiyonlar:** Nadir durumlar olup hipofiz bölgesine yerleşen tüberküloz, sifiliz ve mantar infeksiyonları (histoplazmoz, koksidiomikoz), parazitik infeksiyonlar (toksoplazmoz) ve viral infeksiyonlar (herpes, influenza, kızamık, kabakulak, polio, AIDS, sitomegalovirus) sonucu gelişirler (39,40). Tüberküloz menenjit sonrası daha çok hipotalamus hasarına bağlı olarak hipopituitarizme yol açar. Çocukluk çağında tüberküloz menenjiti geçirmiş 49 hastanın %20'sinde

hipotalamus, hipofiz sapı veya hipofiz bezinin direkt olarak etkilenmesine bağlı pituiter yetmezlik geliştiği bildirilmiştir (41).

#### **2.1.4.6. İnfiltratif**

**Sarkoidoz:** Santral sarkoidoz nadirdir. Sıklıkla adezif araknoid ve hipotalamo-hipofizer alanın granümatöz tutulumuyla birlikte, infiltratif nodüller suprasellar veya sellar kitleler gibi görülebilir. Hipopituitarizm genellikle hipotalamusun tutulmasına bağlıdır. Lezyonlar sınırlı olabileceği gibi bazen ilerleyici hal alabilirler. Genelde santral sinir sistemi sarkoidozu, sistemik sarkoidozun bir komponenti olarak ortaya çıkar (42).

**Dev hücreli granülom:** Genelde erişkinlerde görülen, öncelikle adenohipofizi etkileyen nadir granümatöz bir hastalıktır. Hipofiz bezi dev hücreli granümların istilasına uğrar ve fibrozise gider. Diğer organları genel olarak tutmazsa da nadiren adrenaller de etkilenebilir (43).

**Langerhans hücreli histiositoz:** Langerhans hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, vücudun çeşitli bölgelerinde granümatöz depozitler oluşturan kompleks bir hastalıktır. Tutulan alanlar histiosit, eozinofil ve lenfositlerin istilasına uğrar. Daha çok hipotalamus, hipofiz sapı ve arka hipofizi tutarsa da ön hipofiz de tutulabilir. Hipopituitarizm sıklıkla hipotalamusun tutulmasına bağlıdır. Hipotalamo-pituiter tutulumda %50'nin üzerinde diabetes insipidus (DI), %20 olguda ön hipofiz fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Tanıda, klinik şüphe ve radyolojik tutulumun görülmesi önemli olmakla birlikte, kesin tanı biopsi ile konmaktadır (44-46).

**Lenfositik hipofizit:** Nadir görülen, otoimmün bir pituiter yetmezlik sebebidir. En sık kadınlarda gebeliğin son dönemlerinde veya postpartum dönemde görülür. Gebe olmayan kadınlar ve erkeklerde de görülebilir. Olguların %25-50'sinde diğer otoimmün hastalıklarla beraber olduğu, biopsi yapılan vakaların %70'inde pituiter antikörlerin varlığı bildirilmiştir (47,48). Hastalığın ilk dönemlerinde pituiter monoklonal lenfosit infiltrasyonu olur, bez boyutları artar. Daha sonra çok az sekel ile iyileşme olabileceği gibi fibrozise gidip kalıcı pituiter yetmezlik de gelişebilir. Erken dönemde öncelikle ACTH salgılayan hücreler olmak üzere diğer tüm ön hipofiz hormonları etkilenir. Ön pituiter genişleme ile birlikte DI görülürse lenfositik infundibulo-nöro-hipofizit (LINH) düşünülmelidir (48). Lenfositik hipofizitin klinik tanısı güçtür. Çoğu zaman bir pituiter adenomu taklit eder ve baş ağrısı, çift görme,

vizuel aktivitede azalmaya hipopituitarizm eşlik eder. Bu nedenle psödötümör lenfositik hipofizit olarak adlandırılmıştır (49). Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Fakat invazif bir yöntem olduğu için görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. MR, BT'de adenomu taklit eden pituiter kitle şeklinde görüntülenebilir. MR'da, ön hipofizde diffüz ve homojen kontrast artışı görülür. Lenfositik hipofizit olgularının %8.6'sında (5/58) empty sella görülmektedir ve bu görüntü son döneme işaret etmektedir (48-50). Transsfenoidal cerrahi sıklıkla uygulanmasına rağmen tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. Küçük bir hasta grubunda yüksek doz pulse glukokortikoid uygulamasının kitle etkisini azalttığı ve klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir. İnflamatuvar süreç kendini zaman içinde sınırlayabilir veya tanı konulmuşsa yüksek doz steroid tedavisinden hastalar yarar görmektedir (16,47).

**Hemokromatozis:** Pituiter hücrelerde demir birikimi ile karakterizedir. Gonadotropin eksikliği, hemokromatozisli vakalarda diyabet dışında en sık görülen endokrinopatidir. Diğer pituiter hormon eksiklikleri ise daha nadir olarak görülebilir. Bir çalışmada hemokromatozisli erkek vakaların %6.4, kadın vakaların %5.2'sinde gonadotropin düşüklüğü saptanmıştır (51,52).

#### **2.1.4.7. Fonksiyonel bozukluklar, ilaçlar**

Hipopituitarizmin sık sebeplerinden olup karakteristik olarak tanımlanabilen yapısal anormalliğin görülmediği, hipotalamo-hipofizer sistemin etkilendiği rahatsızlıklar sonucu gelişebilen, potansiyel olarak geri dönüşümlü bozukluklardır (21,52).

#### **Başlıca nedenleri:**

**A-** Stres-psikojenik

**B-** Nütrisyonel:

- Anoreksia nervosa

- Açlık

- Obezite

**C-** Aşırı egzersiz

**D-** Sistemik hastalıklar:

- Böbrek ve karaciğer yetersizliği

- Kontrolsüz diabetes mellitus

**E-** İlaçlar: Vinkristin, somatostatin, östrojen, dopamin gibi



#### F- Hormonlar:

- Glukokortikoidler
- Gonadal steroidler
- Tiroid hormonları

#### 2.1.4.8. Boş sella sendromu (Empty sella)

Genişlemiş olan sellanın içinde pituiter bezin olmamasını ifade eder. Primer ve sekonder olmak üzere iki tiptir. Primer formunda diafragma sella defektleri nedeni ile araknoid membran hipofizer fossa içine herniye olmuştur. Eski vakalarda sella genişler. Bunun serebrospinal sıvının basınç etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Radyolojik incelemelerde pituiter bez sellanın tabanı boyunca yassılaştırmış bir doku şeridi olarak görülür. Daha çok kadınlarda meydana gelir. Primer boş sella sendromunun da pituiter fonksiyonlar normaldir, fakat %15'inde hipofiz sapının gerilmesine bağlı hiperprolaktinemi bulunabilir. Sekonder formları ise cerrahi, ışınlama veya hipofizer apopleksi sonucu gelişebilir (16).

#### 2.1.4.9. Vasküler bozukluklar

**Hipofiz bezi infarktı:** Hipotalamo-hipofizer portal sistemin kesintiye uğraması sonucu gelişen hipofiz bezinin inflamatuvar olmayan koagulasyon nekrozudur (52).

**Adenohipofiz nekrozu:** Hipofiz bezi infarktları çeşitli derecelerde olmakla birlikte diabetes mellitusda (53), travmatik kafa travmasında, serebrovasküler olaylar sonucunda, obstrüktif hidrosefalide, epidemik hemorajik ateşte, vaskülitlerde ve mekanik ventilatöre bağlı terminal hastalarda da gelişebilmektedir. Kortikotropik ve tirotropik hücreler hipotalamik veya hipofizer hasarlanmaya en dirençli olan hücrelerdir ve genellikle en son bunların fonksiyon kaybı görülür (52).

**Pituiter Apopleksi:** Sıklıkla pituiter tümörlere bağlı olarak hipofiz içi kanama ve nekroz gelişmektedir. Nadir görülen fakat mortal olabilen bir durumdur (16). Şiddetli baş ağrısı, okülomotor sinir basısına bağlı çift görme ve hipopituitarizm en önemli semptom ve bulgulardır. Yirmidört hastayla yapılan bir çalışmada baş ağrısı %92, bulantı ve kusma %54, görme defektleri %50, okülomotor parezi %54, mental durum değişikliği %42 oranında bildirilmiştir (54). Pituiter adenomlu hastalarda yapılan TRH ve LH-RH testleri sonrasında pituiter apopleksi gelişebileceği bildirilmiştir (55). MR tanı için seçilecek görüntüleme yöntemidir. Cerrahi dekompresyon ile hipopituitarizm ve diplopi iyileşebilir. Hafif olgularda hemoraji

rezorbe olacağından haftalar, aylar sonra tüm bulgular kendiliğinden düzelebilir. Bilinç değişikliği, öküler patolojisi ve hipotalamik disfonksiyonu olan olgularda acil dekompresyon operasyonu yapılır (56). Medikal tedavide; kortikosteroid, prolaktinomalı hastalarda dopamin agonisti ve hormon replasman tedavisi uygulanmaktadır (16).

**Anevrizmalar:** İnternal karotid arterin kavernöz sinüs segmentinin veya Willis çemberinin anevrizmaları sella içine yayılabirler ve hipofiz adenomu gibi bulgu verebilirler. Ayrıca sellar bölgeyi basıya uğratarak hipopituitarizme yol açabilirler (57).

## **2.2. Sheehan sendromu**

Postpartum anterior hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu) ilk kez 1939'da Sheehan HL. tarafından postpartum ölümün gözlendiği ve bunun hipofizer hasara bağlandığı hastalarda tanımlanmıştır. Sheehan'dan önce de aslında 1913 ve 1914'de Glinski ve Simmonds postpartum kanama ve sepsis nedeni ile ölen kadınların otopsilerinde hipofizde geniş bir nekrozun olduğunu görmüş ve bunun hipofizer arterin septik embolisine veya trombozuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu durum 1939'da Sheehan'ın klinik belirtileri de tarif etmesine kadar Simmond Hastalığı olarak anılmıştır (58). Gelişmiş ülkelerde iyi obstetrik bakım nedeni ile ender görülen buna bağlı olarak da bilinmeyen fazla bir hipopituitarizm nedenidir. Bununla birlikte az gelişmiş ülkelerde hipopituitarizmin muhtemelen en sık nedenidir. Doğumda ağır kanamaları olan kadınların %32'sinde çeşitli derecelerde hipopituitarizm oluşmaktadır (58,59). Pfizer International Metabolic Database'e (KIMS) göre %3.1 prevalans ile dünyada GH yetersizliğinin altıncı sık nedenidir (60). Bildirilen farklı sıklıklar ve coğrafi farklılıklar nedeni ile gerçek insidansını belirlemek oldukça güçtür. Ancak insidansın milyonda 100-200 kişi arasında olduğu düşünülmektedir (58).

### **2.2.1. Sheehan sendromunun patofizyolojisi**

İskemik hipofizer nekroza bağlı hipopituitarizm ile karakterize bir sendromdur. Lenfositik hipofizit de gebelikle ilişkili hipofizer hastalıklar içinde sayılabilir Lenfositik hipofizit, hipofizin lenfositik infiltrasyonu ve destrüksiyonu ile oluşan primer hipofizer bir hastalıktır. SS'ndan ayırımında iyi bir obstetrik hikaye alınması önemlidir. Postpartum tiroidit; bir otoimmün tiroidit varyantı olup tiroid

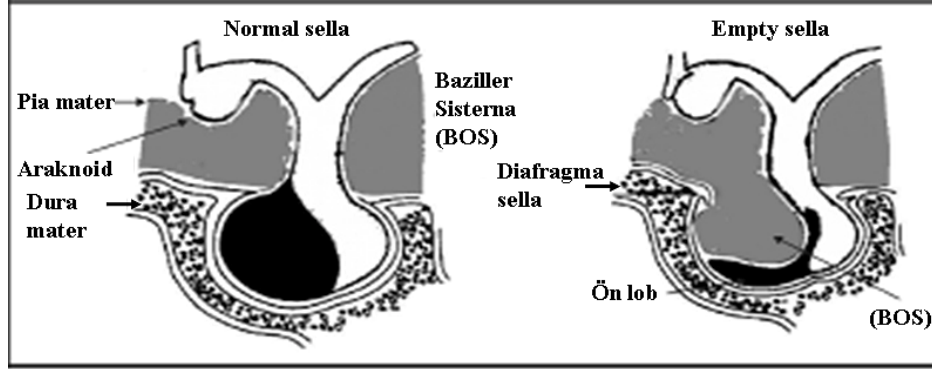
disfonksiyonu nedenidir. Tiroid otoantikorları ve iyi bir obstetrik hikaye ile postpartum tiroidit, SS'ndan ayrılabilir. Bu üç gebelikle ilişkili endokrin hastalığın benzer özelliklerine rağmen patogenezi belirgin olarak farklıdır.

SS'nun patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelikte plasental östrojen ve progesteron etkisi ile hipofizden genişlediği bilinmektedir. Hipofizer büyüme laktotropların diffüz veya nodüler hiperplazisine bağlıdır. Hipofizer kitlede %30-100'e ulaşan bir büyüme olmakta ve gebeliğin ilk ayından itibaren laktotrop hücre sayısında artışa ait kanıtlar izlenmektedir (58,61). Hipofizdeki bu büyüme süperior hipofizer arterin diafragma sellada kompresyonuna ve dolayısıyla da hafif bir iskemiye neden olmaktadır. Doğum sırasında masif kanamaya bağlı ağır hipotansiyon veya şok tabloları gibi kan basıncındaki ani değişiklikler küçük damarlarda spazmlara ve apopleksiye neden olmaktadır (58). SS sıklıkla postpartum masif hemoraji ve şok ile ilişkili olsa da hemorajik olmayan doğumlarda da oluşabilir. Böyle postpartum hemorajinin olmadığı durumlarda sendromun tanısı daha güç olmaktadır (58,62).

Otoimmün kökeni destekleyen bilimsel veriler çok azdır ancak bazı hastalarda antipituiter antikorların tespit edilmesi SS gelişiminde otoimmünitenin de rolü olduğunu düşündürmektedir (63). Goswami ve ark. SS hastalarında pituiter glanda karşı PitAb ve tiroid glandına karşı anti-mikrozomal antikorları incelediğinde hasta grubunda nöron spesifik enolaza karşı üretilen PitAb sıklığının %63.1 ile kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; tiroid otoantikorları sıklığını ise %14.2 ve kontrol grubu ile benzer olduğunu bulmuşlardır (64). Hipofizer otoantikorların nekroze hipofizden salınan ürünlere karşı gelişmiş olabileceği görüşü ağır basmaktadır. Diğer yandan SS'lu hastalar reproduktif çağıdaki normal kadınlara göre daha yüksek T ve B lenfosit düzeyine ve daha yüksek serum immünglobulin A düzeyine sahiptirler. Bu veriler otoimmün zemini düşündürmekle birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (65).

Empty sella (şekil 2.2); sfenoid kemikte sellanın göreceli olarak daha küçük olmasıdır ve SS gelişimi için bir risk faktörüdür (58,66). Boyutu normal olsa da boş bir sella, SS'nun karakteristik bulgusu olarak tanımlanmıştır. Küçük sella boyutu gebelikte büyümüş hipofizden ağır postpartum hemorajiye bağlı gelişen iskemi neticesinde nekroza gitmesinde kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Çoğu hastada sella

boyutunun normal olması küçük sella boyutunun mutlak gereklilikten çok kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu düşündürmektedir (66).



**Şekil 2.2.** Empty sella

Lust ve arkadaşları spontan vaginal postpartum yoğun kanama ilişkili şok ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişen hastalar içinde Sheehan sendromu gelişen hastaları değerlendirmiş ve Tablo 2.3’de sunulan SS gelişiminde etkili risk faktörlerini belirlemişlerdir (67).

**Tablo 2.3.** Sheehan sendromu gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Gebelikte genişlemiş hipofizer gland
Postpartum veya peripartum vaginal hemoraji
Küçük sella boyutu
Dissemine intravasküler koagülasyon

### 2.2.2. Sheehan sendromunun klinik özellikleri

Erken postpartum dönemde nadiren tanı alan bir sendromdur. İlk bulgu laktasyon yetersizliği olabilir. Birçok hastada diğer SS belirti ve bulguları olan sekonder amenore, halsizlik, güçsüzlük, hipotansiyon ve soğuk intoleransı tedricen aylar veya yıllar sonra ortaya çıkar. Hafif formlarında hastalar genellikle tanı alamamakta ve uygun olmayan tedaviler verilmektedir. Kimi zaman tanıyı sağlayabilecek kadar ağır tablolar yapabilmesine rağmen bazı hastalarda stres altında belirti veren subklinik form da olabilir (58).

Fizik muayenede en belirgin bulgu göz ve ağız etrafında görülen ince kırışıklıklardır. Bu bulgu SS’lu hastalarda diğer etiyojilere bağlı hipopituitarizm tablolarına göre oldukça belirgindir. Bu görüntü muhtemelen daha uzun süre ve daha ağır düzeyde GH ve östrojen yetersizliğine bağlıdır (58).

Haddock ve arkadaşlarının 50 SS'lu hasta ile yaptıkları bir değerlendirmede; hastaların %86'sında panhipopituitarizm ve %14'ünde selektif hipofizer yetersizlik olduğunu, sadece bir hastada GH sekretuar kapasitesinin korunmuş olduğunu görmüşlerdir (68). İstanbul'da 40 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastaların %6.6'sında insülin hipoglisemi testine normal GH cevabı olduğu gözlenmiştir (69). Kayseri'de Keleştimur F. tarafından yapılan bir derlemede SS'lu hastalarının %56.2'sinde panhipopituitarizm olduğunu, diğer hastalarda selektif yetersizlik olduğunu, tüm hastalarda GH yetersizliği olduğunu belirtmektedir (70). Somatotrop hücrelerin hipofizde daha çok alt ve yan kısımlarda yer alması nedeni ile iskemik nekrozdan en sık ve en erken etkilenen hücre gruplarıdır (66).

Laktasyon yetersizliği genelde ilk klinik bulgudur. Tipik obstetrik hikayesi olan kadınlarda postpartum laktasyon yetersizliği ve TRH testine prolaktin cevabı yetersizliğinin Sheehan sendromu tanısında en duyarlı yöntem olduğu bildirilmektedir (66). Bununla beraber nadiren de olsa SS'lu hastada hiperprolaktinemi görülebilir (71).

SS'lu hastalarda normal veya hafifçe artmış tirotropin düzeyleri de görülebilir. Bu nedenle normal TSH düzeyleri sekonder hipotiroidizm tanısını dışlamada yetersizdir. Nispeten geç gelişen miksödem ve adrenal yetersizlik, SS hastalarında tanı almazsa ölüme neden olabilir (58). SS ilk olarak acile hipoglisemi ilişkili semptomlar, şuur bulanıklığı ve koma ile getirilebilir. Hipogliseminin oldukça sık bir nedeninin SS olduğuna dair yayınlar vardır (72). Bazı nadir vakalarda SS ağrısız-sessiz veya subakut tiroidit ile beraber görülmüştür (58,73,74).

Adrenokortikal yetersizlik, SS'lu hastaların sağ kalımını etkileyen en önemli tablodur. Adrenal krize bağlı ani ölümler olabilir. SS'nun en karakteristik bulgularından biri de ACTH ve  $\beta$ -endorfin gibi pro-opiomelanokortin yetersizliğine bağlı pigmentasyon azalmasıdır (58).

Huang ve ark. (75) postpartum hemoraji sonrası amenore ve çocuğuna süt verememe tablosu gelişen 14 hastada rezidüel hipofizer fonksiyonları değerlendirmişler ve tümünde amenore olmasına rağmen 7 hastada normal lüteinizan hormon (LH) düzeyi ve gonadotropin-releasing hormon (GnRH) uyarısına normal LH cevabı olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle Huang bu hastalardaki amenorenin sadece basit bir hipofizer gonadotropin sekresyonu bozukluğuna bağlı olmadığını

düşünmektedir. Grimes ve Brooks 38 yaşındaki bir kadında postpartum hemorajiye bağlı hipopituitarizm gelişimi sonrası sekiz spontan gebelik olduğunu gözlemlemişlerdir (76). Hastanın yedi gebeliğinde hormon replasman tedavisi verilmemiş ve bu gebelikleri spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Hormon replasmanı yapılan sekizinci gebeliğinde ise normal prematür bir doğum gerçekleştirmiştir. Gebelik SS tanısını dışlamada mutlak bir kanıt değildir (76). Şüphe edilen vakalarda hipofizer sekretuar rezervi gösterecek laboratuvar yöntemleri planlanmalı ama normal gonadotropin düzeyleri ile tanı dışlanmamalıdır. Sheehan ve Murdoch (77) gebeliklerin kalıntı hipofizer dokuda hiperplazi sağlayarak hipopituitarizm üzerine olumlu etkiler sağlayacağını düşünmüşlerdir. Shahmanesh ve ark. 14 SS'lu hastada hipofiz fonksiyon testleri yapmış ve hipofizer fonksiyonun LH ve folikül stimüle edici hormon (FSH) için göreceli olarak korunduğu sonucuna ulaşmışlardır (78). Özbey ve arkadaşları da 7 hastadan 4'ünde (%57) yeterli FSH ve LH cevabı bulmuşlardır (69). Kayseri'de yapılan bir çalışmada 30 SS'lu hastanın 1'inde yeterli FSH (%3), 5'inde (%17) ise yeterli LH cevabı bulmuşlardır (79).

Posterior hipofizer lob ve hipotalamik nükleus atrofisi SS'lu hastaların %90'ından fazlasında görüldüğü ileri sürülmüştür (58). Arnaout ve Ajlouni "osmolar challenge" testinde plazma vazopressin düzeyi cevabına bakarak nörohipofizer fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Onbeş hastanın 12'sinde vazopressinin osmoregülasyonunun yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir. Hiçbir hastada kalıcı DI gelişmemiştir. Sonuçta parsiyel DI'un postpartum hipopituitarizmde daha önce sanıldığından daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır (80). SS'nda nadiren de olsa kalıcı DI oluşabilir (81). SS'nda adrenal yetersizliğe bağlı uygunsuz ADH sendromu benzeri bir tablo da oluşabilir (75). Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları Tablo 2.4'de verilmiştir.

**Tablo 2.4.** Sheehan sendromu belirti ve klinik bulguları

Laktasyon yetersizliği	Amenore / İnfertilite
Meme atrofisi	Güçsüzlük
Hipopigmentasyon	Yorgunluk
Hipotansiyon	Göz ve ağız etrafında kırışıklıklar
Kuru ve kırılğan saçlar	Hipotiroidizm belirti, bulguları
Soluk deri	ACTH yetmezliği belirti bulguları
Uterus atrofisi	Diabetes İnsipidus
Pelvik tüylenme azalma	

### **2.2.3. Sheehan sendromunun tanısı**

İyi bir obstetrik hikaye ve fizik muayene SS tanısında ilk ve en önemli basamaktır. Medikal hikayesi uygun olan hastalarda bazal hormon düzeyleri tanı için önemli ipuçları verir. Hipofiz fonksiyon testleri içinde; GH ve ACTH rezervini değerlendirmek amacı ile yapılabilecek ITT, PRL ve TSH rezervini değerlendirmek amacı ile yapılabilecek TRH uyarı testi, FSH ve LH rezervini test etmek için yapılabilecek GnRH testi sayılabilir (82).

Radyolojik görüntüleme tanıda oldukça yardımcıdır. BT veya MR görüntülemesinde total veya parsiyel empty sella görüntüsü sendromun karakteristik özelliklerindedir (58). Bakiri ve arkadaşları 54 SS'lu hastayı değerlendirmişlerdir. BT ile alınan görüntülerde %72.2 hastada sella tam boş izlenmiş, diğer hastalarda ise kalıntı dokular izlenmiştir (66).

Lenfositik hipofizit olgularının %8.6'sında (5/58) empty sella görülmektedir ve bu görüntü son döneme işaret etmektedir (50). Iwaoka, hipopituitarizm ile Hashimoto tiroiditi ve kandidiasis birlikteliğini tarif etmiştir (83). Bu vakada medikal öykü SS'nu çağırırsa da klinik özellikler ve immünolojik veriler lenfositik hipofizit lehinedir. Iwaoka, SS ile lenfositik hipofizitin bir şekilde ilişkili olduğunu düşünmüştür. Lenfositik hipofizit diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilen otoimmün bir endokrin hastalıktır. SS'nun ise otoimmün hastalıklar ile ilişkisi açık olarak ortaya konulamamıştır. Hipofizer yetersizlik bulgularının olduğu veya peripartum dönemde sellar kitle lezyonunun izlendiği hastalarda obstetrik hemoraji yok ise, başka otoimmün hastalıklar ile birliktelik var ise lenfositik hipofizit düşünülmelidir (61). Bu hastalarda hipofizer yetersizlik genelde parsiyel değildir. İzole olarak eksikliği en sık görülen hormon ACTH olsa da genelde tüm ön hipofiz hormonları eksik bulunur (61).

### **2.2.4. Sheehan sendromunun tedavisi**

Sheehan sendromunda tedavi eksikliği bulunan hormonlara göre planlanmalıdır. ACTH yetersizliği acil olarak tedavisi gereken durumdur ve glukokortikoidler ile tedavi edilir. Ağır hipofiz yetersizliği ile gelenlerde adrenal kriz tedavisi uygulanmalıdır. Hastalarda genelde mineralokortikoid yetersizliği beklenmez ve bu nedenle fludrokortizon tedavisi gerekli değildir.

Hipotiroidizm L. tiroksin (T4) ile tedavi edilir. TSH yetersizliği olanda ACTH yetersizliği de araştırılarak T4 öncesi tedaviye glukokortikoidler ile başlanması adrenal kriz oluşumunu önlemek açısından önemlidir. SS hastalarında, T4 tedavisinin etkinliğinin takibinde ST4 ölçümü yapılır.

GH yetersizliği olan bireylerde yapılacak GH replasman tedavisinin vücut kitlesi, lipid profili ve dolayısıyla da yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. SS hastalarında insülin-like growth factor I (IGF-1) düzeyi daha düşüktür. SS dışı nedenlere bağlı GH eksikliği olan hastalara göre daha yoğun GH yetersizliği etkileri altındadır ve göreceli olarak daha yüksek dozda GH'a gereksinim duyarlar (84). Gölge ve ark. tarafından Türkiye'de yapılmış bir çalışmada GH yetersizliği olan SS'lu hastalarda GH replasmanının kognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (85).

Hipogonadizm, kadınlarda azalmış kemik yoğunluğu ve artmış osteoporoz riski ile birliktedir. Gonadotropin yetersizliği; sekonder seks karakterlerinin parsiyel kaybı, amenore ve prematür osteoporoz gelişimi ile kendini gösterir. Bu nedenle özellikle premenopozal SS hastalarında replasman tedavisi önemlidir (58).

### **2.3. Hipopituitarizmin klinik özellikleri**

Klinik özellikler nonspesifiktir ve tanı öncesinde sinsi seyirlidir. Olayın başlama şekline, başlama zamanına, eksikliği bulunan hormon sayısı ve ciddiyetine bağlıdır. Nonspesifik semptomlar; genel durum bozukluğu, halsizlik, yorgunluk, letarji, kilo kaybı, apati, karın ağrısı vb. olabilir. Pituitar apopleksi gibi hızlı gelişen bozukluklar ACTH sekresyonunda ani bozulmaya neden olacağı için akut adrenal yetmezlik ile kendini gösterir. Hipotalamus veya pituitar beze radyoterapi uygulanması sonucu gelişen hipopituitarizm ise genellikle yavaş seyirli olduğu için semptomlar aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkar. ACTH ve kortizolde tam eksiklik normal şartlarda ciddi semptomlar ile karşımıza gelirken, kısmi eksikliklerde ancak stres ile semptomlar görülebilmektedir (86). Anterior pituitar hormon eksikliği, fonksiyonel pituitar hormon aşırı salgılamasına sekonder de olabilir. Hiperprolaktinemide gonadotropin supresyonu ve Cushing sendromunda kortizol aşırı salgılamından kaynaklanan GH supresyonu bu duruma örnektir (87). Pituitar hasarın yavaş geliştiği durumlarda, örneğin SS'da genel bir kural olarak hormonların eksilme sırası PRL, GH, LH/FSH, TSH ve ACTH şeklindedir (86).



### **2.3.1. GH yetersizliği**

Hastaların yaşıyla ilişkili olarak bazı semptom ve bulgulara yol açar. Bir neonatalde doğum travmasına sekonder oluşan GH eksikliği ciddi hipoglisemi, konvulziyonlar, uzamış konjuge hiperbilirubinemi, hipotermi, ağırlık kaybı ve erkek neonatallerde mikropenis görülürken, çocuklarda hayatın ilk yıl sonunda belirgin olan somatik büyüme geriliği, orantılı bir kısalık, yüzde kırışıklık, ses kısıklığı, dış çıkarmada gecikme ve açlık hipoglisemisine sık rastlanır ve şiddetli olabilir (87,88). Yetişkinlerdeki GH yetmezliğinde bozulmuş yaşam kalitesi, yorgunluk yakınmaları, enerji kaybı ve uyku kalitesinde bozulma vardır. Hastaların %30'unda psikiyatrik bozukluklar görülür (88,89). Çocukluk başlangıçlı GH yetmezlikli hastaların yaşam kalitesindeki bozulma derecesi ile erişkin başlangıçlı GH yetmezlikli hastaların yaşam kalitesindeki bozulma aynı değildir. GH eksikliği olan erişkinlerde aterojenik lipid profili oluşur; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid yükselir. HDL seviyesi değişmez veya azalır (16,90). İnsülin direnci, obezite ve vücut yağ dağılımındaki değişikliklerin kardiyovasküler hastalıkların riskini artırdığı bildirilmektedir (16). Kardiyovasküler riskin arttığı bir göstergesi olarak GH eksikliği olan intima media kalınlaşması, CRP ve IL-6'da yükselme bildirilmiştir (91). GH yetmezliğinin katkıda bulunduğu hipopituitarizmli yetişkinlerde kardiyovasküler mortaliteyi iki kat artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer anterior pituitar hormon yetmezlikleri ve kullanılan replasman stratejileri de kardiyovasküler riskde önemli rol oynayabilir (87).

GH yetmezlikli hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha azdır. Erken çocuklukta gelişen GH yetersizliği, yetişkin yaşta başlayan GH yetersizliğine göre daha ciddi osteopeni ve osteoporoz riski taşır. 60 yaş üzeri GH yetersizlikli hastalardaki KMY değerleri ile benzer yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollerin KMY değerleri benzer görülmüştür (87). Rosen ve ark. hipopituitarizmli ve GH eksikliği olan hastalarda fraktür riskinin üç kat arttığını göstermişlerdir (92).

### **2.3.2. Gonadotropin yetersizliği**

Erkek infantlarda konjenital hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olarak, relatif androjen yetmezliğinden kaynaklanan mikrofalus ve kriptorşitizm kombinasyonu olabilir. Gonadotropin yetmezliği izole olursa çocuklukta büyüme

normaldir, ancak adolosana geçişte büyüme azalır. Ayrıca testiküler volem ve pubik kıllanma beklenene göre düşük seviyelerdedir. Kız adolosanlarda ise göğüs gelişimi gecikir ve primer amenore ortaya çıkabilir (87).

Gonadotropin yetmezlikli erişkin erkekler genelde normal boydadırlar. Testisler yumuşak ve azalmış boyutta olmasına rağmen yetişkin sekonder seks karakterleri vardır. Sakal büyümesinin ve traş sıklığının azlığına dikkat edilmelidir. Testosteron yetersizliğine sekonder olarak deride incelmeye, vücut kıllanmasında azalma, halsizlik, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde düşme, kas kitlesinde azalma, kemik mineral dansitesinde düşme ve azospermi meydana gelir (16,21). Gonadotropin yetersizliği olan erkeklerde yıllarca tanı konulamayabilir. Ancak hasta evlenip fertilité olmadığı zaman hastalık ortaya çıkabilir. Bu durumun tersine, kadınlarda sekonder gonadotropin yetmezliğine bağlı oligomenore ve amenore geliştiğinde daha erken tanı konur. Bu duruma ilave olarak kadınlarda östrojen yetmezlik semptomları olarak vajinal kuruluk, disparoni, sıcak basması ve göğüs atrofisi görülür. Pubik ve aksiler kıllar kortikotropin yetmezliğine ilave adrenal androjen yetmezliği olmadıkça mevcuttur (16,87).

### **2.3.3. ACTH yetersizliği**

Sekonder hipoadrenalizme yol açar ve en ciddi anterior pituiter hormon yetmezliğidir. Aldosteron sekresyonu normal olduğu için primer adrenal yetmezliğindeki kadar şiddetli volem deplesyonu, hiponatremi ve hiperpotasemi olmaz. Fakat ciddi formlarında kortizol eksikliğine bağlı olarak gelişen adrenal kriz, hiponatremi, hipovolemik şok vasküler kollaps gelişebilir ve ölüme neden olabilir (16). Daha hafif yetersizliğin olduğu olgularda taşikardi ve postural hipotansiyon, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, hipoglisemi, eozinofili görülür. Enfeksiyon veya cerrahi gibi kortizol ihtiyacının arttığı stres durumlarında bulantı, kusma, karın ağrısı ve vasküler kollaps gelişebilir. Primer adrenal yetmezliğinde olan ciltte hiperpigmentasyon, kortikotropin yetmezlikli hastalarda olmaz. Deri soluk ve kaymaktaşı görünümünde olabilir (93).

### **2.3.4. TSH yetersizliği**

Primer hipotiroidide görülen soğuğa dayanıksızlık, halsizlik, uykuya eğilim, deride kuruluk, kabızlık, bradikardi, anemi, mental bozukluk gibi tüm semptom ve bulgular görülür. Sekonder hipotiroidizm olgularında semptomlar daha az şiddetli

olup genellikle guatr bulunmaz. Çocuklarda sekonder hipotiroidizm büyüme ve kemik yaşı geriliği, diş çıkarmada geçikme ile seyreder. Travmatik beyin hasarı haricinde tirotropin eksikliği genelde hipopituitarizmin geç evrelerinde meydana gelir (87).

#### **2.3.5. PRL yetersizliği**

Prolaktin dopamin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden hipofiz sapına bası ile ilgili hastalıklarda prolaktin sıklıkla artar. Gebelik sonrası emzirmede yetersizlik akut gelişen SS'nun en belirgin klinik bulgusudur. PRL büyüme, su dengesi, davranış ve immun modülasyonda görev alır (94). PIT-1 ve PROP-1 mutasyonlarında hipoprolaktinemi görülür (95).

#### **2.4. Hipopituitarizmde tanı**

Hipopituitarizm tanısı, klinik kuşku eşliğinde yapılan laboratuvar testleri ile konur. Bunun için öykü ve klinik bulgulardan yola çıkarak hormon ölçümleri istenmeli, nonspesifik semptomları ve letarjisi olan hastada hipopituitarizm akla gelmelidir. Örneğin kadın hastada anamnezde erken menapozun ortaya çıkması, erkek hastada libido azalması hipopituitarizm için ipuçları olabilir. Tanı için sadece bazal hormon düzeylerine bakmak ve anamnez yeterli olmayabilir. Bazal ve uyarılmış hormon düzeylerine bakılarak değerlendirme yapılmalıdır (21,86-88).

##### **2.4.1. GH rezervinin değerlendirilmesi**

Çocuklarda GH yetmezliğinde büyüme hızında azalma olurken, erişkinlerde GH eksikliğin spesifik ve aşikar semptom - bulguları olmadığından, bu durum için laboratuvar değerlendirme daha çok hipotalamik-pituiter patolojisi olduğu bilinen, bu bölgede travma, tümör, radyasyon uygulanması, cerrahi, çocukluk çağında GH replasmanı alma öyküsü olan hastalar için yapılmaktadır (96). Erişkinlerde serum GH düzeyleri gün boyunca genellikle düşük düzeydedir. Bu nedenle bazal GH ölçümü tanı koydurucu değildir. GH, egzersiz, uyku, stres ve yemek sonrasında artış gösterir. Bu noktadan hareketle birtakım uyarı testleri geliştirilmiştir. GH, etkilerini IGF-1 üzerinden gösterir. GH eksikliğin değerlendirilmesinde IGF-1 ölçümü spesifik bir yöntemdir, fakat sensitif değildir. İleri yaş ile birlikte GH ile IGF-1 arası ilişki azalır. Çocukluk başlangıçlı GH yetmezliğinde IGF-1 seviyesi %95 normal değerlerin altındayken, 60 yaş üzeri GH yetmezlikli hastaların %82'sinde IGF-1 normal sınırlardadır (97). Erişkinlerde GH eksikliği uyarı testleri ile

değerlendirilmelidir. GH sekresyonunun değerlendirilmesinde en çok uygulanan testler; ITT, arginin infüzyon ve L-dopa testleridir (98).

**İnsülin tolerans testi:** En güvenilir GH sekresyon uyarı testi olup, beraberinde ACTH rezervini de değerlendirmeyi sağlar. 0.05-0.15 U/kg regüler insülin intravenöz uygulanır. -30, 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda GH ve glukoz ölçümleri için kan örnekleri alınır. Hipoglisemiye pik GH cevabının 9 mU/L (3 ng/ml) değerinin altında olması GH eksikliğini destekler. Obez hastalarda cevap körelmiştir (16).

**L-Dopa testi:** 10 mg/kg L-Dopa oral olarak verilir. 0, 30, 60, 90 ve 120. dk. larda GH ölçümleri yapılır. Normal cevap için GH düzeyi 9 mU/L (3 ng/ml) üzerinde olmalıdır (16).

**L-Arginin testi:** 0.5 gr/kg (maksimum 30 gr) intravenöz olarak 30 dk.da uygulanır. 0, 30, 60, 90 ve 120. dk. larda GH ölçümü için kan örnekleri alınır. Normal cevaplar diğer uyarı testleri ile aynı şekilde değerlendirilir (99,100).

#### 2.4.2. Gonadotropin rezervinin değerlendirilmesi

**Bazal hormon ölçümleri:** Gonadotropinler kadınlarda serum östradiol, erkeklerde serum testosteron düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Gonadal yetersizlikle birlikte normal veya düşük LH ve FSH hipogonadotropik hipogonadizmi akla getirir. Düzenli menstrüel sikluslar hipotalamo-pituiter-gonad ekseninin sağlam olduğunun göstergesi olduğundan hipotalamik-pituiter yetmezlik düşünülen, mensleri düzenli bir hastada LH ve FSH ölçümü yapmak çok gerekli değildir (16).

**GnRH testi:** Sentetik GnRH (gonadorelin), LH ve FSH sekresyonunun uyarıcısıdır. Normalde GnRH uygulamasından sonra LH düzeylerinde hızlı, FSH düzeylerinde ise yavaş ve daha az bir artış gözlenir. Bazal FSH ve LH düzeylerinin düşük olduğu pituiter hasarı olan hastalarda GnRH enjeksiyonu sonrasında gonadotropin düzeylerinde artış meydana gelmez. Hipotalamik hastalığı olanlarda birden fazla doz ile cevap alınabilir. Test için açlık gerekmez, istirahat sırasında uygulanır. 100 µg GnRH intravenöz olarak uygulanır. 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alınır. Cevaplar cinsiyet ve menstrüel siklus dönemine göre değişiklik gösterir. LH düzeylerinde 12-23 IU/L artış, FSH düzeylerinde bazal değere göre 1.5-2 kat artış normal cevap olarak değerlendirilir. Ancak FSH cevabı yavaş ve daha az belirgin olup, normal bireylerde bile artış göstermeyebilir (16,99).

**Klomifen testi:** Klomifen kompetitif östrojen antagonistidir. Kadın ve erkeklerde FSH ve LH artışına neden olur. Kadın hastalara 100 mg/gün 5 gün, erkek hastalara aynı dozda 7-10 gün klomifen oral olarak verilir. Kadınlarda LH ve FSH 1 hafta sonra iki katına çıkar, FSH daha az belirgin olmak üzere yükselir (16).

#### 2.4.3. TSH rezervinin değerlendirilmesi

**Bazal hormon ölçümleri:** TSH salgısının yeterliliği mutlaka serum serbest tiroksin (ST4) ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak ötroid olan bir hastada TSH ve ST4 düzeylerinin normal olması TSH salgısının yeterli olduğunu gösterir. ST4 düşük olan bir kişide normal veya düşük TSH düzeyleri hipotalamik-pituiter kökenli bir hipotiroidizmi destekler (87).

**TRH testi:** 200-500 µg TRH 15-30 sn.de intravenöz uygulandıktan sonra 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda TSH ölçümleri için kan örneği alınır. Normalde TSH hızla yükselir, 20. dk.da pik yapar ve 60. dk.da düşmeye başlar. Santral hipotiroidizmde TSH cevabı azalır, hipotalamik patolojilerde gecikebilir. 60. dk. değerinin, 30. dk. değerinden fazla olması hipotalamik patolojiyi düşündürse de çok güvenilir değildir (101).

#### 2.4.4. ACTH rezervinin değerlendirilmesi ve yapılan testler

**ACTH düzeyi tayini:** Bazal konsantrasyonu 9-25 pg/ml olup plazma konsantrasyonlarında epizodik salınımından ötürü geniş ve hızlı dalgalanmalar izlenir. Plazma ACTH düzeyi monoklonal antikor kullanılarak immünoradiometrik olarak ölçülür. ACTH'nın stabil olmaması, glukokortikoid alınması sonrasında kısa bir süre içinde ACTH düzeyini etkilemesi, kanın alınma ve laboratuvara ulaştırılmasında özel metodların gerekmesi gibi dezavantajları yanında, tekniğine uygun yapıldığı takdirde sekonder ve primer adrenal yetmezlik ayırımında basit ve tanı değeri yüksek bir testtir (102).

**Serum kortizol düzeyi tayini:** HPA aktivitesi diüurnal ritm gösterir. Kortizol seviyesi saat 08.00'da pik yapar ve gün içinde yavaş seyirle azalarak saat 23.00'e doğru en düşük düzeye iner. Bazal kortizol ölçümü için sabah saat 06 ve 08 arasında kan örneği alınmalıdır. Hidrokortizon, metilprednizolon ve prednizonla kortizol tahlilleri çapraz reaksiyon verirken deksametazonla vermez. Bu ilaçlar kortizol düzeyi tayininden 24 saat önce kesilmiş olmalıdır (103). Hipopituitarizm düşünülen olgularda serum kortizol düzeyinin 3 µg/dl'nin (normal aralık:5-25 µg/dl) altında

olması kuvvetle kortizol yetersizliğini destekler. Serum kortizol düzeyi 18 µg/dl üzerinde ise ACTH sekresyonu yeterlidir. 3-18 µg/dl arasındaki değerlerde ACTH rezervinin değerlendirilmesi için dinamik testler yapılmalıdır (104). Ciddi strese rağmen rasgele alınan kortizol düzeyi 5 µg/dl altında ise adrenal yetmezlik delili olarak alınabileceği belirtilmektedir (103).

**Kısa ACTH stimülasyon (KAS) testi:** Uzun süreli ACTH yetersizliği sonucu ancak adrenal atrofi geliştiği için, hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenin değerlendirilmesinde özellikle yeni başlamış ACTH yetersizliği durumları hariç, sentetik ACTH (cosyntropin)'ya plazma kortizol cevabını ölçmek için kullanılabilir. Bazal olarak ve 250 µg sentetik ACTH iv verilmesinden sonraki 30 ve 60. dakikalarda kan alınarak kortizol düzeyi ölçülür (105). Testin ACTH'nın im veya iv verilerek yapılması halinde sonuçların farklı olmadığı gösterilmiştir (106). Ancak ACTH im yoldan uygulandığında testte kortizol ölçümü için kan alma süresi 120. dakikalara kadar uzatılmalıdır. Bu test direk olarak adrenal bezin fonksiyonel durumunu test etmesine rağmen, adrenal bezin ACTH'nın trofik etkisine bağımlı olması nedeniyle indirek olarak HPA aksı değerlendirir (104). KAS testi hipotalamo-hipofizer fonksiyon bozukluğu yakın zamanda gelişmiş olanlar (hipofiz cerrahisi sonrası) ve kronik glukokortikoid kullananlar da varolan adrenal yetmezliği tanımda yetersiz kalır (103). Testin sonuçlarını değerlendirmede pik kortizol artışının esas alınması ve kortizol cevabı yeterlidir demek için seçilecek "cut-off" değeri olarak 20 µg/dl'ye eşit veya büyük bir değer alınması gerektiği yaygın kabul görmüştür (37,102,107).

**Düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi:** Standart KAS stimülasyon testinde kullanılan ACTH farmakolojik bir doz olup bu adrenal bezin maksimal sekresyon kapasitesini değerlendirmede yararlı olsa da sublinik adrenal yetmezliği değerlendirmek için fazladır (102). Bu nedenle son yıllarda özellikle 250 µg ACTH'nın kullanılması halinde yanıltıcı sonuçların alınabileceği hafif veya orta dereceli adrenal yetmezlik durumlarında kullanılmak üzere 1 µg ACTH stimülasyon testi geliştirilmiştir (103). Testin yapılışı ve yorumu KAS testinde olduğu gibidir (102). Sonuç olarak hafif veya orta derecedeki adrenal yetmezliğin araştırılmasında 1 µg ACTH testinin daha duyarlı olduğu ve standart KAS testinin yerini alabileceği ifade edilmektedir (103,107,108).

**İnsülin tolerans testi:** Bu test insülin ile oluşturulan hipogliseminin ACTH ve kortizol sentezini uyarması temeline dayanmakta olup, HPA aksın araştırılmasında altın standart kabul edilir. Yaşlılarda, koroner kalp hastalarında, epilepsisi ve tedavi edilmemiş hipotiroidisi, uzun sürmüş ileri hipoadrenalizm (karaciğerde glikojen deposu azaldığı, adrenalin ve glukagonun etkinliği bozulduğu için aşırı hipoglisemi riski) ve glikojen depo hastalığı olanlarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Test hekim kontrolünde ve yakın tıbbi takip altında yapılmalıdır (102). Gece açlığı sonrasında sabah saat 08.00'de bazal kan alınıp 0.05-0.1 ü/kg regüler insülin iv bolus olarak verilir. Obezite, diabetes mellitus, Cushing sendromu ve akromegali gibi durumlarda insülin dozu yüksek tutulur (0.2-0.3Ü/kg). Hipoglisemi semptomları ile birlikte glikoz düzeyleri 40 mg/dl altına düşmüşse teste başlanarak 2 saat süreyle 30, 60, 90, 120. dakikalarda belli aralıklarla kan alınır. Kan örneklerinde glikoz, kortizol ve gerektiğinde GH düzeyleri ölçülür Normal bireylerde hipoglisemiye cevap olarak plazma kortizolü 18-20 µg/dl'yi aşmaktadır (103,109). Bu test ACTH salgı kapasitesini ölçen güvenilir bir test olmasına rağmen adrenal rezervin oldukça azaldığı düşünülen hastalarda ve yapılmasının kontendike olduğu durumların varlığında yerine diğer testler tercih edilmelidir (16,37,103).

**Metirapon testi:** Metirapon, 11-deoksikortizolden (11-S) kortizol dönüşümünü katalizleyen enzim olan 11-β hidroksilazı bloke ederek kortizol sekresyonunu baskılar. Eğer HPA aks normal ise kortizol düzeyinin düşüklüğüne ACTH artışı ile cevap verilir. ACTH artışı da adrenal steroidogenezin dolayısıyla 11-S düzeylerinin artışına neden olur. Metirapon gece yarısı 30 mg/kg dozunda oral olarak verilerek sabahleyin plazma 11-S ölçümü için kan örneği alınır. 11-S düzeyinin 7 µg/dl üzerinde olması normal cevabı gösterir. Ciddi adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda uygulanmamalıdır (103,104,110).

**Uzun ACTH stimülasyon testi:** Depo "tetracosactrin acetate (Synacten depot) 1 mg im verilerek 0, 30, 60, 90, ve 120. dakikalarda ve 4., 8., 12., ve 24. saatlerde kortizol düzeyi ölçümü için kan alınır. Uzun süredir varolan sekonder adrenal yetmezlikte ise kortizol düzeyi giderek artar ve 24. saatte pik düzeyine ulaşır (102). Eğer ACTH testine kortizol cevabı yok ama sekonder adrenal yetmezlik ağırlıklı olarak düşünülüyor ve birlikte bazal ACTH düzeyi düşük ise, ACTH stimülasyon testi 5 gün üst üste 1 mg "synacthen depot" verilerek yapılabilir. Bu testte uzun

süreyile verilen ACTH, kortizol sentezleyen enzimleri etkiler ve adrenal yetmezlik sekonder ise testin sonuna doğru kortizol düzeyleri giderek artar (103).

**CRH (kortikotropin releasing hormon) uyarı testi:** CRH 1 µg/kg dozda intravenöz olarak verilir. ACTH ve kortizol için kan örnekleri 0, 15, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda alınır. ACTH artışı genellikle CRH verildikten sonra 15. dk. da gerçekleşir, pik değer 30-60. dk. larda saptanır. Normal kişilerde ACTH 2-4 kat artar. Kortizol cevapları ise 20-25 µg/dl'ye ulaşır. Hipotalamik disfonksiyonda ACTH cevapları gecikebilir (88).

#### **CRH düzeyi tayini:**

CRH düzeyi primer adrenal yetmezlik ve hipofize ait patolojilere bağlı hipoadrenalizmde artar. Normal plazma düzeyi 3-4 pmol/l olup, hipotalamik nedenlere bağlı tersiyer adrenal yetmezlikte ise düzeyi düşüktür. Ancak bazal veya stimülasyonlara cevap olarak CRH düzeyi tayininin adrenal yetmezlik tanısında kullanılması önerilmemektedir (103,104).

### **2.5. Hipopituitarizmde tedavi**

Tedavide amaç; etyolojik faktörü bulup ortadan kaldırmak ve eksik olan hormonları yerine koymaktır. Pituitar tümöre yönelik cerrahi tedavi sonrası fonksiyonlar düzelebilirse de genellikle yetersizlik devam eder. Hormon replasmanında hastanın yaşı, cinsi ve çocuk sahibi olma isteği göz önünde bulundurulmalıdır. ACTH, TSH, LH ve FSH eksikliklerinin tedavisi hedef organların primer yetersizliklerinin tedavisi ile benzer şekilde yapılmalıdır (87).

#### **2.5.1. GH yetersizliği tedavisi**

GH yetmezlikli çocuklarda, GH replasmanı lineer büyümeyi artırır ve genellikle de bu amaç için kullanılır. Erişkin çağda başlayan GH yetersizliğinin tedavi edilip edilmemesi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Ciddi yetersizliğinde GH tedavisinin; vücut kompozisyonu, enerji kapasitesi, yaşam kalitesi, kemik dansitesi, kardiyovasküler risk faktörleri, karotid intima media kalınlığı ve total kolesterol üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (111). Tedavi öncesinde GH yetersizliği mutlaka uyarı testleri ile ortaya konulmalı, tedavi yarar ve riskleri iyice değerlendirilmelidir. Tedavide rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmiş GH preparatları kullanılmaktadır. Günde bir kez, genellikle akşam subkutan olarak uygulanmaktadır. Uygulanacak GH dozu her hasta için ayrı olarak belirlenmelidir



(112). Yaş ve cinse göre belirlenen GH başlama dozu genellikle 0.2 ve 0.4 mg arasındadır. Bu doz, her 2 - 4 haftada IGF-1 seviyesi normal değerlerin üst sınırına ulaşana kadar 0.1 mg artırılır (113). Tedavi sürecinde baş ağrısı, periferik ödem, artralji, hiperglisemi gibi yan etkiler oluşursa doz azaltılır veya durum ağırsa tedavi kesilebilir (114). GH replasmanı alan ve takibe alınan hastalarda serum IGF-1 seviyelerinin sabit kalması sağlanmalı ve artışı gözlemlenmelidir (112). Birlikte diğer hormon yetersizliklerinin olup olmadığı önemlidir. Hipotiroidi tedavi edilmeli, glukokortikoidler GH'nun büyümeyi sağlayıcı etkilerini azalttıkları için büyüme çağında daha düşük dozlarda verilmelidirler (16).

### **2.5.2. Gonadotropin yetersizliği tedavisi**

Gonadotropin yetmezlikli hastalarda öncelikle hiperprolaktinemi varsa bromokriptin ile tedaviye başlanmalıdır. Çünkü, prolaktin sekresyonunun baskılanması ile gonadotropin düzeyleri normale gelebilir. Ayrıca östrojen tedavisi ile mevcut prolaktinoma büyüyebilir. Periferik dokularda östrojene dönüştüğü için testosteron uygulaması da aynı etkiyi gösterebilir (16). Erkeklerde androjen replasmanı, sekonder seks karakterlerini korumak, seksüel hissi ve kemik kitlesini iyileştirmek, seksüel fonksiyonları artırmak amacıyla yapılır (115). Testosteron pelletler 6 aydan fazla fizyolojik seviyede testosteron sağlayan preparatlardır. Minör cerrahi yöntemle cilt altına konabilir. Ancak düşme ve enfekte olma riskleri vardır. Son zamanlarda testosteron için yapıştırılan bantlar, jeller ve tabletler çıkarılmıştır. Avantajları noninvaziv olmaları ve yan etki durumlarında acilen geri çekilebilmeleridir (87). Depo testosteron, uzun etkili testosteron undecanoate (Restandol) preparatı olup, 3 ayda bir intramüsküler yapılabilir (116). Puberte induksiyonunda erkeklerde testosteron esterlerinin aylık injeksiyonu 25-50 mg başlangıç dozunda başlanır ve her 6-12 ayda yavaş artırılarak 3 yılda erişkin doza ulaşılır (117). En geleneksel ve en çok tercih edilen androjen yerine koyma tedavisi 2-3 haftada bir uzun etkili testosteron preparatlarının intramüsküler olarak uygulanmasıdır. 200 mg testosteron cypionate veya enanthate her 2-3 haftada bir, ya da 300 mg 3 haftada bir intramusküler olarak uygulanabilir. Uzun süreli testosteron kullanımında prostat anomalileri, jinekomasti, polisitemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilir. Prostat hipertrofisi olan yaşlı erkeklerde üriner retansiyona

neden olabileceği için androjenler düşük dozlarda başlanmalıdır. Prostat spesifik antijen ve rektal muayene ile prostat takibi yapılmalıdır (115).

Kızlarda, konjuge östrojenler veya etinil östradiol kullanılabilir. Başlangıç dozu uygun büyüme ve anormal göğüs gelişimini önlemek için düşük olmalıdır. Östrojen dozu her 6-12 ayda yetişkin doza ulaşana kadar artırılır. Genç kadın bunu altı aydır alıyor ya da kanama olursa siklik progesteron ilave edilmelidir (118). Kadınlarda etinil östradiol 5-20 µg, 17-β-östradiol 1-2 mg veya konjuge östrojen 0.625-1.25 mg siklik şekilde her ayın ilk 3 haftası boyunca verilmelidir. 3. haftasında medroksiprogesteron asetat günde 10 mg dozunda tedaviye eklenmelidir. Siklik tedavi histerektomili kadınlarda gerekli değildir (16).

Pituiter yetersizlikte fertilité amaçlanıyorsa LH aktivitesi olan insan korionik gonadotropin (HCG), LH ve FSH'nın bir karışımı olan insan menapozal gonadotropin (HMG) veya saf FSH preparatları kullanılmalıdır. Erkeklerde 3-6 ay haftada 2-3 kez 1500-5000 ünite HCG ile haftada 3 kez 75-150 ünite HMG (veya saf FSH) beraber olarak uygulanmalıdır (119). Kadınlarda da ovulasyonu uyarmak için FSH ve LH veya HCG uygulanmalıdır. Ultrason ile folikül takibi yapılmalıdır. Eksojen gonadotropin kullanımıyla siklusların %5 - %15'inde konsepsiyon meydana gelir (120).

### **2.5.3. TSH yetersizliği tedavisi**

Tirotropin yetmezliği olan hastalarda levotiroksinle replasman yapılmalıdır. İskemik kalp hastalığı olmayan ve genç hastalarda 25-50 µg başlama dozunda başlanarak takiple daha hızlı bir şekilde artırılabilir. İskemik kalp hastalığı olan veya yaşlı hastalarda ise 25 µg dozunda başlanıp, doz 4-8 haftada bir artırılmalıdır. Dikkat edilmesi gereken noktalardan biri L-tiroksin tedavisinden önce ACTH rezervini araştırmaktır. Sekonder adrenal yetmezlik söz konusu ise akut adrenal krize sebep olmamak için önce glukokortikoid tedaviye başlamak gerekir. Sekonder hipotiroidizmde, serum tirotropin seviyeleri verilen tiroksin dozunu belirlemede kullanılmaz. Bu yüzden replasmanda amaç ST4 seviyesini normal aralıkta tutmaktır (16,87).

### **2.5.4. ACTH yetersizliği tedavisi**

Yetmezlikte tedavi hidrokortizon (HK) veya eşdeğeri glukokortikoidin replasmanı esasına dayanır. Başlangıçta 25-30 mg/gün başlanmakta olup genellikle

15-25 mg/gün dozunda hidrokortizon yeterli olur. Alternatif olarak günde 5-7.5 mg prednizolon veya 0.5-0.75 mg deksametazon kullanılabilir. Toplam dozun 2/3 ü sabah, 1/3 ü ilk dozdan 6-8 saat sonra olacak şekilde verilir (121). Glukokortikoid tedavisinin en önemli yan etkisi uykusuzluk olup son doz 16.00-17.00'den önce verilirse bu önlenir. Hastanın fazla kilo almadığı, kendini iyi hissettiği, kan basıncının normal olduğu, KMY'nda azalma yapmayan doz hedeflenmelidir. Primer adrenal yetmezlikte mineralokortikoid replasmanı gereklidir. Bu amaçla fludrokortizon 0.05-0.2 mg/gün dozunda kullanılırken, sekonder adrenal yetmezlikte mineralokortikoid genellikle gerekmez (122). Kronik glukokortikoid replasman tedavisi alan hastalarda ateşli hastalık, yaralanma, operasyon gibi ciddi stres durumlarında glukokortikoid dozu 2 katına çıkarılmalıdır. Bulantı, kusma, diyare parenteral tedaviyi gerektirebilir. Adrenal yetersizlikte adrenal kriz acil tedavi edilmesi gereken bir durum olup, bu hastalarda tedavide 6 saat ara ile 100 mg HK iv uygulanıp, ilk 24 saat sonrasında HK dozu 6 saatte 50 mg im dozuna inilir. Hasta oral almaya başlayınca oral HK 40 mg sabah, 20 mg akşam verilir. Daha sonra da hızla azaltılarak standart doza geçilir. Küçük cerrahi girişimlerde 50-100 mg hidrokortizon veya eşdeğerleri parenteral olarak preoperatif verilir. Büyük operasyonlarda akut adrenal kriz tedavisinin benzeri uygulanır. Hamilelikte tedavi aynen devam eder. Belki son trimestride 5-10 mg HK, aldığı replasman dozuna ilave edilmelidir. Doğum periyodunda hasta iyi hidrate edilmeli, 6 saat ara ile 50 mg im HK verilmeli daha sonra idame doza kadar hızla doz azaltılmalıdır (93,122).

Bu hastalar, hastalıklarını belirten bir kartı daima üzerlerinde taşımalarıdır. Glukokortikoid alan hastalar yetmezlik ve aşırı kullanım açısından düzenli değerlendirilmelidir. Yetersiz doz semptomların devam etmesine neden olurken, fazla doz da kortizol kullanımı kan basıncı artışı, bozulmuş glukoz-lipid profili, obezite ve osteoporozu neden olabilir (87).

## **2.6. Hipopituitarizm uzun dönem sonuçları ve hastaların takibi**

Hipotalamo-pituitar bozukluğu olan ve tedavi olarak seks steroidleri, glukokortikoid, tiroksin kombinasyonu alan ancak GH almayan hastalarda, genel popülasyona göre mortalitede iki kat artış vardır (123). Uzun süreli yapılan bir çalışmada hipopituitar hastalarda; respiratuvar, kardiovasküler ve serobrovasküler hastalıklardan ölüm yüksek oranda görülmüştür (124). GH replasmanı alan

hastalarda, serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesi azalırken, HDL kolesterol seviyesi değişmez yada hafif artar. Ayrıca karotid intima media kalınlığında azalma, CRP ve IL-6 seviyelerinde düşme meydana gelir (87). Bu bulgularda göstermektedir ki, GH alan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri düzelir. Uzun süre GH replasmanı alan hastalarda normal popülasyona göre mortalitede artış olmadığı görülmüştür (125).

Hipopituitarizm; uzun süre replasman tedavisi gerektiren, mortalite ve morbiditenin hesaba katılacağı, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda replasman tedavisi öncesinde kardiyovasküler risk değerlendirilmeli, kan basıncı takibi ve lipid düzeyleri çalışılmalı gerekirse antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi başlanmalıdır. Takip ömür boyu düzenli olarak yapılmalıdır.

### 3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız; Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda, 1999 ile 2009 tarihleri arasında hipofiz yetmezliği nedeniyle takip edilen hastaların çok yönlü değerlendirilmesi ve bulunan verilerin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 04/03/2008 tarih ve 2008-2/1 numaralı kararı ile onay alınarak yapılan bu çalışma analitik araştırma olup retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmaya 72 hipofiz yetmezliği tanısı konulmuş kadın ve erkek hasta alındı. Hastalar; Sheehan sendromu (SS) ve Sheehan sendromu olmayan (SS olmayan) hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar anamnez verileri, laboratuvar özellikleri, bazal hormon düzeyleri, dinamik testlerin sonuçları, hastaların DEXA sonuçları, radyolojik görüntüleri açısından karşılaştırıldı. Çalışmanın laboratuvar işlemleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Form 1 raporunda tüm kadın hastalara; nasıl tanı aldığı, adetten kesilme yaşı, son doğumunu yaptığı yaş, son doğumunda aşırı kanama öyküsü, son doğumundan sonra adet görüp görmediği, son doğumunda kan verilip verilmediği, son doğumdan sonra emzirme öyküsü, ölü doğum veya düşük anamnezi, göğüs atrofisi, ağız ve göz çevresinde kırııklık, çocuk sayısı sorulurken, tüm hastalarda; halsizlik- yorgunluk, bulantı-kusma, kilo kaybı, baş ağrısı, hipertansiyon-hipotansiyon öyküsü, saçlarda kuruluk, saçlarda dökülme, ciltde renk değişikliği, kabızlık, uykuya meyil, soğuk intoleransı, ödem, libido kaybı, diabetes insipidus, anemi olup olmadığı, otoimmün hastalık öyküsü, diabetes mellitus, aksiller ve pubik dökülme olup olmadığı, erkek hastalarda jinekomasti ve erektil disfonksiyon öyküsü, hastaların hastaneye ilk geliş şikayetleri ve hastaneye nasıl getirildiği sorgulandı.

Form 2 raporunda; hastaların tanısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basınçları, hemogram, anemisi olan hastalarda serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri çalışıldı. Biyokimyasal parametrelerden kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (kre), açlık kan şekeri (AKŞ), sodyum, klor, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, laktat dehidrogenaz enzimi (LDH), alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol çalışıldı. Bazal hormonlardan ST3, ST4, TSH, FSH,

LH, ACTH, GH, östradiol (E2), testosteron (T), IGF-1, PRL, kortizol düzeyleri çalışıldı. Ayrıca otoimmün hastalıkların birlikteliği açısından hastalarda anti nükleer antikor (ANA), çift sarmal DNA antikor (anti-dsDNA), anti mikrozomal antikor (Anti M), anti tiroglobulin antikor (Anti Tg) düzeylerine bakıldı. Hipofiz yetmezliği tanısında kullanılan dinamik testlerin 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalardaki değerleri kaydedildi. Tüm hastalarda replasman tedavisi başlanmadan önceki kemik dansitometri değerleri kaydedildi. Radyolojik görüntüleme yöntemi olarak hipofiz MR görüntüleri alındı.

SS tanısı; hikaye (doğum sırasında veya doğumdan sonra aşırı kanama, doğumdan sonra laktasyon kaybı, doğum sonrası adet görmeme, hipotansiyon, göğüs atrofisi, düşük veya ölü doğum öyküsü, kan nakli öyküsü, göz ve ağız çevresi derisinde kırışıklık, soğuk intoleransı, kabızlık, aksiler ve pubik kıllarda dökülme gibi), fizik muayene, laboratuvar incelemeleri, bazal hormon düzeylerinde düşüklük, radyolojik tetkikler ve dinamik testlerle konuldu.

SS olmayan hastaların tanısı; hikaye (hipofize yönelik cerrahi, travma, otoimmün hastalık öyküsü, baş ve boyuna uygulanan geçirilmiş radyoterapi, hipofize bası yapan kitle, enfeksiyon anemnezi, gelişme geriliği, hipogonadizm, kadın hastalarda geç puberte ve adet düzensizliği, çocuk sayısı ve doğum anamnezi, laktasyon anamnezi, erkek hastalarda erektil disfonksiyon ve infertilite anamnezi gibi), fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, bazal hormon düzeyleri, radyolojik tetkikler ve dinamik testlerle tanıları konuldu.

### **3.1. Hemogram değerleri ölçümü**

Hemogram değerleri ölçümü; LYSE SIII DIFF solusyonu kullanılarak, Coulter Gen S-system cihazında Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı.

### **3.2. Biyokimya parametreleri ölçümü**

Biyokimyasal tetkikler Synchron LX20 otoanalizatöründe, syneron system kullanılarak BUN; BUNm kiti kullanarak enzimatik yöntemle, kreatinin; kreatinin kiti kullanılarak kalorimetrik Henry yöntemiyle, glukoz; plazma glukoz kiti kullanılarak glukoz oksidaz/O<sub>2</sub> deplesyon yöntemiyle, sodyum; Na elektrotta iyon selektif yöntemle, potasyum; K elektrot kullanarak iyon selektif yöntemle, klor; Cl kiti kullanarak klorid elektrotta iyon selektif yöntemle, kalsiyum; Ca selektif elektrotta iyon selektif yöntemle, fosfor; P kiti kullanarak iyon deplesyon

yöntemiyle, magnezyum; Mg kiti kullanarak iyon selektif yöntemle, ALT; ALT kiti kullanılarak enzimatik yöntemle, AST; AST kiti kullanılarak enzimatik yöntemle, LDH; LDH kiti kullanılarak enzimatik yöntemle, serum demiri; serum demiri kiti kullanılarak kantitatif yöntemle, serum demir bağlama kapasitesi; sentinel diagnostik kitiyle, ferritin; ferritin kiti kullanılarak mikropartiküler enzim immunassey yöntemiyle, trigliserit; trigliserit kiti kullanılarak enzimatik/GPO-Trinder yöntemiyle, total kolesterol; kolesterol kiti kullanılarak enzimatik yöntemle, HDL kolesterol; HDL kolesterol kiti kullanılarak homegenous kalorimetrik yöntemiyle çalışıldılar. LDL kolesterol ise; Friedwold formülüyle [ $LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{trigliserit}/5)$ ] hesaplandı.

### **3.3. Hormon değerleri ve kemik dansitometrisi ölçümü**

Serum ST3; Architect serbest T3 reaktif kiti (7K63), ST4; Architect serbest T4 reaktif kiti (7K65), TSH; Architect TSH reaktif kiti (7K62), Anti M; Architect Anti-TPO reaktif kiti (2K47), Anti Tg; Architect Anti Tg reaktif kiti (2K46) kullanılarak, ARCHITECT İ2000SR cihazında chemiluminesan mikropartikül enzim immünolojik (CMIA) yöntemiyle çalışıldılar.

Serum FSH; Elecsys FSH reaktif kiti, LH; Elecsys LH reaktif kiti, PRL; Elecsys Prolaktin II reaktif kiti, E2; Elecsys Östradiol II reaktif kiti, T; Elecsys Testosteron reaktif kiti, Kortizol; Elecsys Kortizol reaktif kiti kullanılarak, Roche cobas e 601 cihazında elektrochemiluminescence immunassey (ECLIA) yöntemiyle çalışıldılar. ACTH; İmmunotech ACTH IRMA kiti, GH; DSL 1900 Active hGH IRMA kiti, IGF-1; DSL 2800 Active IGF-1 Coated-Tube IRMA kiti kullanılarak immunoradiometric assay yöntemiyle (IRMA), Gamma Counter Berthold marka cihazda çalışıldılar. Hastalarda yapılan kemik dansitometrisi ölçümü değerleri; Hologic QDR4500 W cihazı kullanılarak elde edildi.

### **3.4. Hipofiz fonksiyon testleri**

SS'lu ve SS olmayan hastalarda yapılan dinamik teslerden ACTH uyarı testi, TRH testi, LH-RH testi ve ITT değerleri kaydedildi. ACTH uyarı testi için gece açlığını takiben sabah 08.00-09.00 saatleri arasında bazal kortizol için numune alındıktan sonra 250 µg sentetik ACTH (synacten) uygulandı ve izleyen 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kortizol için kan örnekleri alındı. Pik kortizol değerinin 20

$\mu\text{g/dl}$ 'yi geçmesi teste normal cevap olduğu, yani adrenal yetmezliğin olmadığı şeklinde kabul edildi (37).

TRH testinde sabah 08.00-09.00 saatleri arasında bazal TSH, PRL için numune alındıktan sonra 200  $\mu\text{g}$  TRH ampul (Ferring) intravenöz uygulandı ve izleyen 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda serum TSH ve PRL için kan örnekleri alındı. TRH testine; 20  $\mu\text{IU/ml}$  üzerinde TSH değerleri ve 30-35  $\text{ng/ml}$  üzeri PRL değerleri normal cevap kabul edildi (79,99).

LH-RH testinde sabah 08.00-09.00 saatleri arasında bazal FSH, LH için numune alındıktan sonra 100  $\mu\text{g}$  LH-RH ampul (Ferring) intravenöz uygulandı ve izleyen 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda serum FSH ve LH için kan örnekleri alındı. Yapılan teste pik 10  $\text{IU/L}$ 'yi geçen LH ve FSH değerleri normal cevap kabul edildi (69).

ITT, iskemik kalp hastalığı öyküsü, epilepsi, sebebi bilinmeyen bayılmalar, glikojen depo hastalığı, ileri yaş gibi kontrendike durumu olmayan ve ACTH testine cevabı olan hastalarda yapıldı. Gece yarısından itibaren aç bırakılan hastalara saat 08.30'da iv kateter takıldı, hasta sakin bir odaya alınıp test sırasında beklenmeyen şiddetli hipoglisemiler için %50 Dekstroz ve meyve suyu hasta yanında mevcut bulunduruldu. Sonra hastaya iv 0.10-0.15  $\text{ü/kg}$  kristalize insülin bolus tarzında uygulandı ve kan şekerleri sıkı takip edilerek, hipoglisemi semptomlarına ilave olarak kan şekerinin 40  $\text{mg/dl}$  nin altına indiği anda 0. dakika kabul edilip kan şekeri, kortizol ve GH için kan örneği alındıktan sonra takip eden 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda aynı parametreler için numuneler alındı. ITT'ne pozitif kortizol cevabı olarak pik kortizol değerinin 18  $\mu\text{g/dl}$ 'yi geçmesi kabul edildi (37,99,103).

### **3.5. Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan parametreler**

Otoimmün markırlardan ANA, anti-dsDNA aeskulisa marka (Germany) kitlerle, TRITURUS (Italy) cihazında ELISA yöntemiyle çalışıldı.

### **3.6. Radyolojik görüntüleme yöntemleri**

Hastalarda çekilen hipofiz MR görüntüleri; Toshiba Excelart 1,5 tesla cihazında çekildi.

### **3.7. İstatistik**

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Khi-kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, denek



sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada bulgular altı bölümde ele alınarak gösterilmiştir.

- I. Çalışmaya alınan SS'lu ve SS olmayan hastaların klinik bulguları.
- II. Hastaların hemogram değerleri, serum elektrolit düzeyleri, serum trigliserit ve kolesterol düzeyleri, tiroid otoantikörleri ve ANA, Anti-dsDNA değerleri.
- III. Hastaların bazal hormon düzeyleri.
- IV. Hastalara uygulanan ACTH stimülasyon testi, LH-RH testi, TRH testi, ITT sonuçları.
- V. Hastaların DEXA ile elde edilen KMY değerleri.
- VI. Hastaların hipofiz MR görüntüleme sonuçları.

### 4.1. BÖLÜM I

Çalışmaya toplam 72 hasta alındı. Bu hastaların 32'si SS'lu kadın, 40'ı SS olmayan; 20 erkek (%50) ve 20 kadın (%50) hastadan oluşmaktadır. Hasta grupları Tablo 4.1'de görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Hipofiz yetmezliği hasta grupları

	Hastaların tanıları	Sayı	%
	<b>Sheehan sendromu</b>	32	44,4
SS Olmayan	Postoperatif hipofiz yetmezliği	24	33,3
	Lenfositik hipofizit	1	1,4
	Empty sella sendromu	8	11,1
	İdiopatik nedenler	2	2,8
	Hipofiz adenomu	1	1,4
	Ektopik nörohipofiz + Pituitar hipoplazi	1	1,4
	Langerhans hücreli histiositoz	1	1,4
	Hipofiz sapı basısı (1 hasta psödötümör serebri, 1 hasta germ hücreli tümör)	2	2,8
	Toplam	72	100

SS'lu hastaların yaşları 29-77, hastalık süreleri 4-36 yıl arasında değişmektedir. Ortalama yaş  $56.12 \pm 11.79$  yıl, ortalama hastalık süresi  $20.37 \pm 8.34$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $34.31 \pm 7.63$  yıldır. Bu hastalardan hastaneye en erken başvurunu olaydan 4 yıl sonra, en geç başvurunu ise 36 yıl sonradır. Bir hastada (%3.1) hastalık 10 yıl ve öncesi bir zamanda tanınırken, 31 hastada (%96.9) ise 10 yıldan daha uzun bir zamanda tanı almıştır. Hastaların hastaneye başvurduğu yaş (tanının konduğu yaş); 2 hastada (%6.3) 30-39 yaşlar, 8 hastada (%25) 40-49 yaşlar,

10 hastada (%31.3) 50-59 yaşlar, 12 hastada (%37.5) 60 yaş ve üzerinde olduğu belirlendi.

SS olmayan hastaların yaşları 20-78, hastalık süreleri 1-20 yıl arasında değişmekte idi. Ortalama yaş  $46.57 \pm 16.67$  yıl, ortalama hastalık süresi  $4.75 \pm 5.16$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $41.80 \pm 18.29$  yıl idi. Otuziki hastada (%80) hastalık 1 yıl ve öncesi bir zamanda tanınırken, 8 hastada (%20) ise 10 yıldan daha uzun bir zamanda tanı almış olup, en geç tanı alan ise hastalık başlangıcından 20 yıl sonradır. SS olmayan hastalara tanının konduğu yaş; 7 hastada (%17.5) 10-19 yaşlar, 4 hastada (%10) 20-29 yaşlar, 4 hastada (%10) 30-39 yaşlar, 11 hastada (%27.5) 40-49 yaşlar, 6 hastada (%15) 50-59 yaşlar, 8 hastada (%20) 60 yaş ve üzerinde olduğu belirlendi.

SS'lu grupta ortalama VKİ  $26.46 \pm 4.79$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama sistolik kan basıncı  $108.12 \pm 20.23$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $69.21 \pm 14.81$  mmHg bulunurken, SS olmayan grupta ortalama VKİ  $27.80 \pm 7.09$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama sistolik kan basıncı  $119.75 \pm 14.76$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $78.37 \pm 9.49$  mmHg olarak bulundu.

Her iki grup karşılaştırıldığında ortalama yaş SS'lu grupta daha ileri yaşlar, ortalama hastalık süresi SS'lu grupta daha uzun, ortalama hastalık başlangıç yaşı SS'lu grupta daha erken yaşlar, ortalama sistolik kan basıncı ve ortalama diastolik kan basıncı SS'lu grupta daha düşük olduğu bulunurken ( $p < 0.05$ ), ortalama VKİ yönünden gruplar arası fark önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.2).

SS'lu hastaların ortalama adetten kesilme yaşı  $33.78 \pm 6.76$  yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş  $33.06 \pm 6.32$  yıl, ortalama çocuk sayısı  $5.00 \pm 2.32$  idi. Bir hasta primipar, 31 hasta multipar idi. SS olmayan hastalarda kadın ve evli grupta ortalama adetten kesilme yaşı  $48.83 \pm 10.16$  yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş  $33.26 \pm 6.61$  yıl, ortalama çocuk sayısı  $4.93 \pm 2.60$  idi. Bir hasta primipar, 14 hasta multipardı. Gruplar arasında adetten kesilme yaşı SS'lu hastalar da daha erken yaşlar olarak bulunurken ( $p < 0.05$ ), son doğum yaşı ve çocuk sayısı yönünden anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Hastaların yaş, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, kan basıncı değerleri

Değişkenler	SS (n=32)	SS olmayan (n=40)	Sonuç
Yaş	56.12 ± 11.79	46.57 ± 16.67	<b>t=2.73 p=0.008, p&lt;0.05</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.46 ± 4.79	27.80 ± 7.09	t=0.89 p=0.375, p>0.05
Hastalık süresi (yıl)	20.37 ± 8.34	4.75 ± 5.16	<b>t=9.26 p=0.0001, p&lt;0.05</b>
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	34.31 ± 7.63	41.80 ± 18.29	<b>t=2.34 p=0.0001, p&lt;0.05</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	108.12 ± 20.23	119.75 ± 14.76	<b>t=2.72 p=0.009, p&lt;0.05</b>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	69.21 ± 14.81	78.37 ± 9.49	<b>t=3.03 p=0.004, p&lt;0.05</b>

**Tablo 4.3.** Hastaların adet kesilme yaşı, son doğum yaşı ve çocuk sayısı

Gruplar	Adet kesilme yaşı X ± s	Son doğum yaşı x ± s	Çocuk sayısı x ± s
SS (n=32)	33.78 ± 6.76	33.06 ± 6.32	5.00 ± 2.32
SS olmayan (n=15)	48.83 ± 10.16	33.26 ± 6.61	4.93 ± 2.60
Sonuç	<b>P=0.001</b> <b>P&lt;0.05</b>	P=0.964 p>0.05	P=0.963 p>0.05

SS'lu hastalardan 7 hasta (%21.9) son doğum sonrası 6-30 ay arasında adet gördüklerini sonra adetlerinin kesildiğini, 19 hasta (%59.4) son doğumdan sonra kan transfüzyonu yapıldığını, 19 hasta (%59.4) ölü doğumu olduğunu, 7 hasta (%21.9) son doğum sonrası çocuğunu emzirebildiğini söylerken, SS olmayan grupta doğum yapan 15 kadından 14'ü (%93.3) son doğum sonrasında adet gördüğünü, 2/15 hasta (%13.3) son doğum sonrasında kan transfüzyonu yapıldığını, 6/15 hasta (%42.9) ise ölü doğum yaptığını, 15/15 hasta (%100) son doğum sonrasında çocuğunu emzirdiğini beyan ettiler. Gruplar arasında son doğum sonrası adet görme SS'lu grupta daha az, son doğum sonrası kan transfüzyonu SS'lu grupta daha fazla, son doğum sonrasında çocuğunu emzirebilme SS'lu grupta daha az sayıda bulunurken (p<0.05), ölü doğum yönünden gruplar arası farklılık önemsiz idi (p>0.05) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hastaların adet görme, kan nakli, ölü doğum ve emzirme değerleri

Gruplar	Adet görme		Kan nakli		Ölü doğum		Emzirme	
	S	%	S	%	S	%	S	%
SS (n=32)	7	21.9	19	59.4	19	59.4	7	21.9
SS olmayan (n=15)	14	93.3	2	13.3	6	42.9	15	100
Sonuç	$\chi^2=21.09$ $p=0.001$ $p<0.05$		$\chi^2=8.75$ $p=0.003$ $p<0.05$		$\chi^2=1.07$ $p=0.301$ $p>0.05$		$\chi^2=25.03$ $p=0.001$ $p<0.05$	

SS tanısı alan hastaların anamnezlerinde; 32 hastada (%100) halsizlik-yorgunluk, 24 hastada (%75) bulantı-kusma, 20 hastada (%62.5) kilo kaybı, 10 hastada (%31.3) baş ağrısı, 11 hastada (%34.4) hipertansiyon öyküsü, 8 hastada hipotansiyon öyküsü (%25), 27 hastada (%84.4) saçlarda kuruluk, 25 hastada (%78.1) saçlarda ve kaşlarda dökülme, 24 hastada (%75) ciltde renk değişikliği ve soluk görünüm, 23 hastada (%71.9) kabızlık, 28 hastada (%87.5) uykuya meyil, 29 hastada (%90.6) soğuk intoleransı, 8 hastada (%25) yüz ve göz kapaklarında ödem, 29 hastada (%90.6) cinsel isteksizlik, 1 hastada (%3.1) çok idrara çıkma ve idrar miktarında artış (DI), 2 hastada (%6.5) diabetes mellitus (DM), 30 hastada (%96.8) aksiler ve pubik kıllarda dökülme, 24 hastada (%75) ağız ve göz çevresinde kırışıklık vardı.

SS olmayan hastaların anamnezlerinde; 36 hastada (%90) halsizlik-yorgunluk, 15 hastada (%37.5) bulantı-kusma, 11 hastada (%27.5) kilo kaybı, 33 hastada (%82.5) baş ağrısı, 10 hastada (%25) hipertansiyon öyküsü, 8 hastada hipotansiyon öyküsü (%20), 22 hastada (%52.5) saçlarda kuruluk, 26 hastada (%65) saçlarda ve kaşlarda dökülme, 13 hastada (%32.5) ciltde renk değişikliği ve soluk görünüm, 22 hastada (%55) kabızlık, 32 hastada (%80) uykuya meyil, 26 hastada (%65) soğuk intoleransı, 7 hastada (%17.5) yüz ve göz kapaklarında ödem, 30 hastada (%75) cinsel isteksizlik, 15 hastada (%37.5) DI, 5 hastada (%12.5) DM, 21 hastada (%52.5) aksiler ve pubik kıllarda dökülme, 13 hastada (%32.5) ağız ve göz çevresinde kırışıklık, 4 hastada (%20) jinekomasti vardı.

Her iki grup karşılaştırıldığında; bulantı-kusma SS'lu hastalarda daha fazla, kilo kaybı SS'lu hastalarda daha fazla, baş ağrısı SS olmayan hastalarda daha fazla, saçlarda kuruluk SS'lu hastalarda daha fazla, ciltte renk değişikliği ve soluk görünüm SS'lu hastalarda daha fazla, soğuk intoleransı SS'lu hastalarda daha fazla, DI SS

olmayan hastalarda daha fazla, aksiler ve pubik kıllarda dökülme SS'lu hastalarda daha fazla, ağız ve göz çevresindeki kırışıklık SS'lu hastalarda daha fazla olarak bulunurken ( $p<0.05$ ), halsizlik-yorgunluk, hipertansiyon anamnezi, hipotansiyon anamnezi, saçlarda dökülme, kabızlık, uykuya meyil, yüz ve göz kapağında ödem, libido kaybı, DM yönünden gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Hastaların klinik özellikleri yönünden karşılaştırılması

	SS (n=32)		SS olmayan (n=40)		Sonuç
	S	%	S	%	
Halsizlik-yorgunluk	32	100	36	50	$\chi^2=0.62$ $p=0.124$ $p>0.05$
Bulantı-kusma	24	75	15	37.5	$\chi^2=10.1$ $p=0.002$ $p<0.05$
Kilo kaybı	20	62.5	11	27.5	$\chi^2=8.88$ $p=0.003$ $p<0.05$
Baş ağrısı	10	31.3	33	82.5	$\chi^2=19.41$ $p=0.001$ $p<0.05$
Hipertansiyon	11	34.4	10	25	$\chi^2=0.75$ $p=0.384$ $p>0.05$
Hipotansiyon	8	25	8	20	$\chi^2=0.25$ $p=0.612$ $p>0.05$
Saçlarda kuruluk	27	84.4	22	52.5	$\chi^2=8.12$ $p=0.004$ $p<0.05$
Saç -kaş dökülmesi	25	78.1	26	65	$\chi^2=1.48$ $p=0.223$ $p>0.05$
Ciltte solukluk	24	75	13	32.5	$\chi^2=12.85$ $p=0.001$ $p<0.05$
Kabızlık	23	71.9	22	55	$\chi^2=2.16$ $p=0.142$ $p>0.05$
Uykuya meyil	28	87.5	32	80	$\chi^2=0.72$ $p=0.396$ $p>0.05$
Soğuk intoleransı	29	90.6	26	65	$\chi^2=6.47$ $p=0.011$ $p<0.05$
Yüzde ödem	8	25	7	17.5	$\chi^2=0.60$ $p=0.436$ $p>0.05$
Libido kaybı	29	90.6	30	75	$\chi^2=2.93$ $p=0.087$ $p>0.05$
Diabetes insipidus	1	3.1	15	37.5	$\chi^2=12.15$ $p=0.001$ $p<0.05$
Diabetes mellitus	2	6.3	5	12.5	$\chi^2=0.79$ $p=0.451$ $p>0.05$
Aksiller-pubik dök.	30	96.8	21	52.5	$\chi^2=16.91$ $p=0.01$ $p<0.05$
Ağız ve göz etrafı kırışıklığı	24	75	13	32.5	$\chi^2=12.85$ $p=0.001$ $p<0.05$

ANA SS'lu hiçbir hastada pozitif görülmezken, anti-dsDNA 1 hastada pozitif bulunmuştur. SS olmayan grupta Langerhans hücreli histiositoz'lu hastamızda ANA pozitif (%2.6), empty sella sendromlu 1 hastada (%2.6) anti-dsDNA pozitif bulunmuştur. Her iki grup arasında ANA ve anti-dsDNA yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsizdir ( $p>0.05$ ). Ayrıca SS'lu 7 hastada Anti M, 24 hastada Anti Tg

yüksek bulunmuş olup, ortalama Anti M  $15.76\pm 36.99$  IU/mL, ortalama Anti Tg  $34.65\pm 40.22$  IU/mL idi. SS olmayan grupta 6 hastada Anti M yüksek, 24 hastada Anti Tg yüksek bulunmuş olup, ortalama Anti M  $8.72\pm 30.55$  IU/mL, ortalama Anti Tg  $37.17\pm 41.30$  IU/mL idi. Gruplar arasında her iki parametre açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hastaneye acil servise veya endokrinoloji polikliniğine gelen hastaların, ilk gelişlerinde SS'lu grupta; 7 hastada (%21.8) hiponatremi, 3 hastada (%9.4) hipoglisemi, 7 hastada (%21.9) şuur bulanıklığı yada koma + hipotansiyon tablosu, 3 hastada (%9.4) enfeksiyon ve ateş yüksekliği, 11 hastada (%34.4) halsizlik-yorgunluk şikayeti, 1 hastada (%3.1) karın ağrısı ve sekonder hipotiroidi bulunarak ileri tetkik ve incelemeye alındı. Hiponatremi ile gelen hastaların 2'sinde ayrıca hipoglisemi varken, hipoglisemi ile gelen 1 hastada ayrıca perikardiyal efüzyon vardı.

SS olmayan grupta; 4 hastada (%10) hiponatremi, 1 hastada (%2.5) enfeksiyon ve ateş yüksekliği, 1 hastada (%2.5) koma, 6 hastada (%15) halsizlik-yorgunluk, 16 hastada (%40) postoperatif bazal hormonlarda düşüklük, 3 hastada (%7.5) büyüme-gelişme geriliği, 1 hastada (%2.5) adet görmeme ve tüylenmede azalma, 6 hastada (%15) baş ağrısı ve sekonder hipotiroidi, 1 hastada (%2.5) DI + hipernatremi, 1 hastada (%2.5) DI + görme bozukluğu ön planda idi ve bu nedenle ileri tetkik ve inceleme yapıldı (Tablo 4.6).

SS'lu grupta hipoglisemi, hiponatremi, hipotansiyon'dan en az biri ile gelen hasta sayısı 17 (%53.1) olup, SS olmayan grupta 5 hasta (%12.5) idi. Tüm hastalar alındığı zaman hipoglisemi, hiponatremi ve hipotansiyon'dan en az biri ile gelen hasta sayısı 22 (%30.6) olup, vakaların yaklaşık 1/3'ünde bu durumlardan biri mevcut idi. Bu sonuçlara göre; bu üç durumdan en az biri ile hastaneye gelme oranı SS'lu hastalarda daha yüksek bulunmuştur ( $\chi^2=13.82$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.05$ ).

Anemi yönünden gruplar karşılaştırıldığı zaman SS'lu grupta; 12 hastada (%37.5) kronik hastalık anemisi, 2 hastada (%6.3) demir eksikliği anemisi, 1 hastada (%3.1) megaloblastik anemi, 1 hastada (%3.1) myelofibroz nedeniyle anemi mevcut olup, 16 hastada (%50) anemi yoktu. SS olmayan grupta; 7 hastada (%17.5) kronik hastalık anemisi, 3 hastada (%7.5) demir eksikliği anemisi varken, 30 hastada (%75) anemi yoktu. Her iki grup karşılaştırıldığında; gruplar arasında anemi bakımından

anlamli farklilik gorulmedi ( $\chi^2=6.94$   $p=0.137$   $p>0.05$ ). Buna karstın hastalar kronik hastalik anemisi ve demir eksikligi anemisi yonunden karstılastırıldığında, demir eksikligi anemisi yonunden gruplar arasındaki farklilik onemsizken ( $t=0.2$ ;  $p=0.865$ ,  $p>0.05$ ), kronik hastalik anemisi SS'lu hastalarda daha yuksek bulundu ( $t=2.00$ ;  $p=0.046$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.6.** Hastaların hastaneye geliş ve sevk nedenleri

	Gruplar				Toplam	
	SS		SS olmayan		S	%
	S	%	S	%		
Hiponatremi	7	21.8	4	10	11	15.2
Hipoglisemi	3	9.4	0	0	3	4.2
Enfeksiyon ve ateş yüksekliği	3	9.4	1	2.5	4	5.6
Koma (Hipotansiyon)	7	21.9	1	2.5	8	11.1
Halsizlik	11	34.4	6	15	17	23.6
Karın ağrısı + Sekonder hipotiroidi	1	3.1	0	0	1	2.8
Postoperatif bazal hormon düşüklüğü	0	0	16	40	16	22.2
Gelişme geriliği	0	0	3	7.5	3	4.2
Adet görmeme ve tüylenmede azalma	0	0	1	2.5	1	1.4
Baş ağrısı + Sekonder hipotiroidi	0	0	6	15	6	8.3
DI + Hipernatremi	0	0	1	2.5	1	1.4
DI + Görme bozukluğu	0	0	1	2.5	1	1.4

**Tablo 4.7.** Hastaların anemi nedenlerinin karşılaştırılması

		Gruplar				Toplam	
		SS		SS olmayan		S	%
		S	%	S	%		
Anemi	Kronik hastalık anemisi	12	37.5	7	17.5	19	26.4
	Demir eksikliği anemisi	2	6.3	3	7.5	5	6.9
	Megaloblastik anemi	1	3.1	0	0	1	1.4
	Myelofibroz	1	3.1	0	0	1	1.4
Anemi olmayan		16	50	30	75	46	63.9

\* $\chi^2=6.94$   $p=0.137$   $p>0.05$



## 4.2. BÖLÜM II

Bu bölümde SS'lu ve SS olmayan hastaların hemogram değerleri, serum elektrolitleri ve lipid düzeyleri, anemisi olan hastalarda serum demir, serum total demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri ele alınmıştır.

SS'lu hastaların; ortalama hemoglobin düzeyi 11.99±1.49 g/dL, ortalama kırmızı küre sayısı 4.00±0.61 10<sup>6</sup>/µL, ortalama beyaz küre 7.90±3.72 10<sup>3</sup>/µL, ortalama hemotokrit düzeyi 34.82±4.38 %, ortalama MCV 89.75±5.38 fL, ortalama MCH 30.97±2.23 pg, ortalama MCHC 34.49±2.06 g/dL bulunurken, SS olmayan grupta ortalama hemoglobin düzeyi 12.94±1.39 g/dL, ortalama kırmızı küre sayısı 4.45±0.62 10<sup>6</sup>/µL, ortalama beyaz küre sayısı 8.13±2.88 10<sup>3</sup>/µL, ortalama hemotokrit düzeyi 38.00±4.28 %, ortalama MCV 85.80±5.24 fL, ortalama MCH 29.25±1.60 pg, ortalama MCHC 34.00±1.12 g/dL bulundu. Gruplar hemogram değerleri yönünden karşılaştırıldığında ortalama beyaz küre sayısı ve ortalama MCHC yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken (p>0.05), ortalama hemoglobin ve ortalama hemotokrit değeri SS'lu grupta daha düşük, ortalama kırmızı küre sayısı SS'lu grupta daha düşük, ortalama MCV ve MCH değerleri SS'lu grupta daha yüksek olarak bulunmuştur (p<0.05).

**Tablo 4.8.** Hastaların hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	SS (n=32) X ± s	SS olmayan (n=40) x ± s	Sonuç
Hemoglobin (g/dL)	11.99±1.49	12.94±1.39	t=2.80 p=0.006 p<0.05
Kırmızı küre (10 <sup>6</sup> /µL)	4.00±0.61	4.45±0.62	t=3.03 p=0.003 p<0.05
Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /µL)	7.90±3.72	8.13±2.88	t=0.29 p=0.766 p>0.05
Hemotokrit (%)	34.82±4.38	38.00±4.28	t=3.09 p=0.003 p<0.05
MCV (fL)	89.75±5.38	85.80±5.24	t=3.13 p=0.003 p<0.05
MCH (pg)	30.97±2.23	29.25 ±1.60	t=3.80 p=0.001 p<0.05
MCHC (g/dL)	34.49± 2.06	34.00 ±1.12	t=1.28 p=0.204 p>0.05

Gruplar biyokimya değerleri yönünden karşılaştırıldığı zaman; ortalama kreatinin SS'lu grupta daha yüksek, ortalama AKŞ SS'lu grupta daha düşük, ortalama fosfor (P) SS'lu grupta daha düşük, ortalama LDH SS'lu grupta daha

yüksek olarak bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer biyokimya değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo4.9).

**Tablo 4.9.** Hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

		SS (n=32)	SS olmayan (n=40)	Sonuç
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
<b>BUN</b>	(mg/dL)	17.62±8.36	15.05±8.64	T=1.27 p=0.207 p>0.05
<b>Kre</b>	(mg/dL)	1.20±0.47	0.93±0.30	<b>T=2.76 p=0.008 p&lt;0.05</b>
<b>AKŞ</b>	(mg/dL)	84.25± 25.16	101.65± 36.51	<b>T=2.79 p=0.025 p&lt;0.05</b>
<b>Na</b>	(mmol/L)	135.93±7.43	136.05±8.69	T=0.05 p=0.954 p>0.05
<b>K</b>	(mmol/L)	4.17± 0.52	4.15±0.48	T=0.16 p=0.871 p>0.05
<b>Cl</b>	(mmol/L)	100.53± 7.08	100.72± 8.43	T=0.10 p=0.918 p>0.05
<b>Ca</b>	(mg/dL)	8.81± 0.85	9.15±0.83	T=1.67 p=0.098 p>0.05
<b>P</b>	(mg/dL)	3.01± 0.87	3.76± 0.99	<b>T=3.31 p=0.001 p&lt;0.05</b>
<b>Mg</b>	(mg/dL)	2.09± 0.38	2.21± 0.40	T=1.25 p=0.213 p>0.05
<b>ALT</b>	(IU/L)	24.30± 11.88	25.95± 16.59	T=0.46 p=0.645 p>0.05
<b>AST</b>	(IU/L)	39.32± 23.58	32.37± 27.28	T=1.12 p=0.263 p>0.05
<b>LDH</b>	(IU/L)	297.93±115.75	243.84± 84.34	<b>T=2.17 p=0.034 p&lt;0.05</b>
<b>Trigliserid</b>	(mg/dL)	144.25± 62.78	157.12± 95.20	T=0.62 p=0.549 p>0.05
<b>Kolesterol</b>	(mg/dL)	210.44± 55.40	208.15± 71.69	T=0.13 p=0.892 p>0.05
<b>LDL</b>	(mg/dL)	136.54± 54.24	121.33±49.26	T=1.10 p=0.275 p>0.05
<b>HDL</b>	(mg/dL)	40.55±16.61	42.51±16.26	T=0.46 p=0.647 p>0.05
<b>Demir</b>	(µg/dL)	61.16±32.90	58.88± 31.54	T=0.21 p=0.833 p>0.05
<b>SDBK</b>	(Ng/dL)	274.16±103.30	334.83±100.5	T=1.79 p=0.082 p>0.05
<b>Ferritin</b>	(Ng/dL)	140.05±86.32	97.92± 68.46	T=1.64 p=0.109 p>0.05

### 4.3. BÖLÜM III

Bu bölümde SS'lu ve SS olmayan hastaların bazal hormon düzeyleri ele alındı. SS'lu 32 hastanın 27'sinde bazal hormon düzeyine göre sekonder hipotiroidi bulunurken, TRH testi sonrasında SS'lu hastaların tamamında hipotiroidi olduğu görüldü. Onaltı hastada hipokortizolemi varken, 16 hastanın bazal kortizol seviyesi normal aralıktaydı. SS'lu hastalar ITT veya ACTH testi cevabı, bazal kortizol seviyesi beraber değerlendirildiğinde 28 (%87.5) hastada adrenal yetmezlik olduğu bulundu. Hastaların menopozal FSH, LH değerleri baz alınırsa 32 hastanın hepsinin FSH ve LH düzeyleri olması gerekenden düşüktü. Onyediyi hastanın bazal PRL değerleri normalden düşük, 14 hastada normal aralıkta idi. Anti-M değeri 22 hastada

normal aralıkta iken, 7 hastada normalden yüksek bulundu. Anti Tg değeri 5 hastada normal aralıkta iken, 24 hastada normalden yüksek bulundu.

SS olmayan 40 hastada bazal hormon seviyesine göre; Tüm hastalarda sekonder hipotiroidizm tablosu vardı. Yirmiüç hastada hipokortizolemi varken, 17 hastada bazal kortizol düzeyi normal aralıktaydı. SS olmayan hastalar ITT veya ACTH testi cevabı, bazal kortizol seviyesi beraber değerlendirildiğinde 32 (%80) hastada adrenal yetmezlik görüldü. Erkek ve kadın hastaların kendi yaş grubuna göre bazal FSH, LH değerleri alındığında, 31 hastada FSH ve 35 hastada LH düzeyleri normalden düşüktü. Bu hastalar E2 ve testosteron değerleri ile topyekün değerlendirildiğinde 34 hastada hipogonadizm vardı. Onbir hastanın bazal PRL değerleri normalden düşük, 15 hastada normal, 14 hastada yüksek bulundu. Anti-M değeri 31 hastada normal aralıkta iken, 6 hastada normalden yüksek bulundu. Anti Tg değeri 13 hastada normal aralıkta iken, 24 hastada normalden yüksekti (Tablo 4.10) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.10.** Hastaların bazal hormonları ve tiroit otoantikorlarının karşılaştırılması

		SS (n=32)	SS olmayan (n=40)	Sonuç
		x ± s	x ± s	
<b>ST3</b>	(pg/mL)	1.12±0.69	1.78±0.80	<b>t=3.65 p=0.001 p&lt;0.05</b>
<b>ST4</b>	(ng/dL)	0.42±0.27	1.14±2.50	<b>t=1.63 p=0.107 p&gt;0.05</b>
<b>TSH</b>	(μIU/mL)	1.72± 1.43	1.06±1.09	<b>t=2.23 p=0.025 p&lt;0.05</b>
<b>Anti M</b>	(IU/mL)	15.76±36.99	8.72±30.55	<b>t=0.84 p=0.401 p&gt;0.05</b>
<b>Anti Tg</b>	(IU/mL)	34.65±40.22	37.17±41.30	<b>t=0.24 p=0.805 p&gt;0.05</b>
<b>FSH</b>	(μIU/mL)	2.19±1.95	2.32±2.59	<b>t=0.23 p=0.816 p&lt;0.05</b>
<b>LH</b>	(μIU/mL)	0.70±0.85	0.97±1.20	<b>t=1.08 p=0.280 p&gt;0.05</b>
<b>Kortizol</b>	(μg/dl)	5.84±5.74	5.00±4.91	<b>t=0.66 p=0.509 p&gt;0.05</b>
<b>ACTH</b>	(pg/mL)	12.76±11.22	17.55±17.48	<b>t=1.26 p=0.211 p&gt;0.05</b>
<b>Prolaktin</b>	(ng/mL)	4.92±4.04	36.83±84.71	<b>t=2.37 p=0.022 p&lt;0.05</b>
<b>GH</b>	(ng/mL)	0.11±0.08	0.98±2.74	<b>t=1.84 p=0.074 p&gt;0.05</b>
<b>E2</b>	(pg/mL)	17.79±11.81	12.86±14.87	<b>t=1.22 p=0.228 p&gt;0.05</b>
<b>IGF-1</b>	(ng/ml)	9.64±11.12	130.26±85.95	<b>t=6.01 p=0.001 p&lt;0.05</b>
<b>Testosteron</b>	(ng/mL)		10.72±22.72	

**Tablo 4.11.** Grupların hipotiroidili, hipogonadizmi ve adrenal yetmezlikli hasta sayıları

	SS (n=32)	SS olmayan (n=40)
<b>Hipotiroidizm</b>	32/32 (%100)	40/40 (%100)
<b>Hipogonadizm</b>	32/32 (%100)	34/40 (%85)
<b>Adrenal yetmezlik</b>	28/32 (%87.5)	32/40 (%80)

Bazal hormon düzeyleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; ortalama ST3 SS'lu grupta daha düşük, ortalama TSH SS'lu grupta daha yüksek, ortalama FSH SS'lu grupta daha düşük, ortalama PRL SS'lu grupta daha düşük, ortalama IGF-1 SS'lu grupta daha düşük olarak bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer hormon düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4.4. BÖLÜM IV

Bu bölümde SS'lu ve SS olmayan hastalara uygulanan ACTH testi, TRH testi, LH-RH testi ve yapılabilen hastalarda ITT sonuçları karşılaştırılmıştır.

SS'lu hasta grubunda 28 hastaya ACTH testi (4 hastaya genel durum bozukluğu ve acil tedavi başlanması nedeniyle test yapılamadı), 22 hastaya TRH testi (10 hastaya bazal sonuçlara göre tedavi başlandığından test yapılamadı), 25 hastaya LH-RH testi (7 hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle test yapılamadı) ve kontrendikasyonu olmayan 11 hastaya ITT yapıldı. Oniki hastada ACTH testine yeterli kortizol cevabı varken, 16 hastada yeterli kortizol cevabı görülmedi. Bazal kortizol değeri 5 µg/dl'nin altındaki 16 hastada yapılan ACTH testine 1 hasta hariç cevap alınmamış, bazal kortizol değeri 5 µg/dl'nin altındaki 1 hastada ise cevap alınmıştır. Bazal kortizol düzeyi 5-20 µg/dl olan 11 hastada yapılan ACTH testine; 5 hastada cevap alınamazken, 6 hastada cevap alınmıştır. Buna karşın bazal kortizol değeri 20 µg/dl'nin üzerinde olan 5 hastanın tamamında ACTH testine pozitif cevap alınmıştır. TRH testinde; 22 hastanın hiçbirinde yeterli TSH ve PRL cevabı yoktu. LH-RH testinde; 25 hastanın hiçbirinde yeterli FSH ve LH cevabı oluşmadı. Kontrendikasyonu olmayan 11 hastaya yapılan ITT'nde tüm hastalarda yeterli hipoglisemi oluştu, 2 hastada teste yeterli cevap alınırken, 9 hastada teste yeterli cevap alınmadı. ITT'ne 4 hastada GH cevabı yoktu. Ayrıca ACTH testine kortizol cevabı olan 4 hastada, ITT'ne yeterli kortizol cevabı oluşmadı. Bazal hormon değerleri ve dinamik testlerin sonuçlarına göre biz SS'lu 28 hastayı (%87.5) total hipopituitarizm, 4 hastayı (%12.5) parsiyel hipopituitarizm olarak değerlendirdik.

SS olmayan hasta grubunda 28 hastaya ACTH testi (12 hastaya genel durum bozukluğu acil tedavi başlanması nedeniyle test yapılamadı), 28 hastaya TRH testi (12 hastaya bazal sonuçlara göre tedavi başlandığından test yapılamadı), 32 hastaya LH-RH testi (8 hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle test yapılamadı) ve kontrendikasyonu olmayan 14 hastaya ITT yapıldı. Onbir hastada ACTH testine yeterli kortizol cevabı varken, 17 hastada yeterli kortizol cevabı görülmedi. On hastada bazal kortizol düzeyi 5ng/ml'nin altında idi ve yapılan ACTH testine cevap alınmadı. Bazal kortizolü 5 µg/dl'nin altındaki 2 hasta ise ACTH testine cevap verdiler. Bazal kortizolü 5-20 µg/dl arası olan 10 hastanın 5'i ACTH testine cevap verirken, 5 hasta ACTH testine cevap vermemiştir. Bazal kortizolü 20 µg/dl'nin üzerindeki 4 hastanın tamamı teste cevap vermişlerdir. TRH testinde; 3 hastada yeterli TSH ve PRL cevabı varken, 15 hastada yeterli TSH ve PRL cevabı yoktu. Altı hastada teste yeterli TSH cevabı olmazken, yeterli PRL cevabı vardı. Dört hastada TSH cevabı varken, PRL cevabı olmadı. PRL cevabı mevcut hastaların 3'ü prolaktinoma, 1'i kraniyofarengioma ve 1 hasta da psödotümör serebri idi. LH-RH testinde; 3 hastada yeterli FSH ve LH cevabı oluşurken, 28 hastada yeterli FSH ve LH cevabı oluşmadı. Bir hastada da LH cevabı mevcutken FSH cevabı oluşmadı. LH-RH testi, hastaların bazal FSH ve LH değerleri, bazal E2 ve testosteron değerleri birlikte değerlendirildiğinde toplam 34 hastada hipogonadizm vardı. Kontrendikasyonu olmayan 14 hastaya yapılan ITT'nde tüm hastalarda yeterli hipoglisemi oluştu. 2 hastada teste yeterli cevap alınırken, 12 hastada teste yeterli cevap alınmadı. ITT'nde 4 hastada GH cevabı alınmadı. ACTH testinde yeterli kortizol cevabı olan 3 hastada ve bazal kortizol düzeyi normal olan 4 hastada, yapılan ITT'ne yeterli kortizol cevabı oluşmadı. Bulunan sonuçlara göre SS olmayan 32 hastayı (%80) total hipopituitarizm, 8 hastayı (%20) parsiyel hipopituitarizm olarak değerlendirdik.

**ACTH testinde;** SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan kortizol değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

**TRH testine TSH cevabı:** SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan TSH değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**TRH testine PRL cevabı:** Her iki grupta tüm zamanlarda bakılan PRL değerleri bakımından karşılaştırıldığında ortalama PRL değeri SS'lu grupta daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**LH-RH testine FSH cevabı:** SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan FSH değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**LH-RH testine LH cevabı:** SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan LH değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**ITT'ne kortizol cevabı:** SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan kortizol değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**ITT GH cevabı:** SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan GH değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.12.** Grupların adrenal bez fonksiyon testleri

	<b>SS (n=32)</b>	<b>SS olmayan (n=40)</b>
Bazal kortizol seviyesi düşük hasta sayısı	16/32 (%50)	23/40 (%57.5)
ACTH testine cevap vermeyen hasta sayısı	16/28 (%57.1)	17/28 (%60.7)
ITT'ne cevap vermeyen hasta sayısı	9/11 (%81.8)	12/14 (%85.7)
ACTH testine cevap verip, ITT'ne cevap vermeyen hasta sayısı	4/11 (36.3)	3/14 (%21.4)
Toplu değerlendirmede adrenal yetmezlik	28/32 (%87.5)	32/40 (%80)

**Tablo 4.13.** Gruplarda bazal hormon değeri ve test sonrası hormon cevaplarına göre hormon eksikliği olan hasta sayıları

	<b>SS (n=32)</b>			<b>SS olmayan (n=40)</b>		
	Bazal değer düşüklüğü	Test cevabı olmayan	Toplu değerlendirmede eksiklik	Bazal değer düşüklüğü	Test cevabı olmayan	Toplu değerlendirmede eksiklik
<b>TSH</b>	7/32 (%21.8)	22/22	32/32 (%100)	20/40 (%50)	21/28	40/40 (%100)
<b>PRL</b>	17/31 (%54.8)	22/22	32/32 (%100)	11/40 (%27.5)	19/27	19/40 (%47.5)
<b>FSH</b>	32/32 (%100)	25/25	32/32 (%100)	31/40 (%77.5)	29/32	34/40 (%85)
<b>LH</b>	32/32 (%100)	25/25	32/32 (%100)	35/40 (%87.5)	28/32	34/40 (%85)
<b>GH</b>	9/19 (%47.3)	4/4	32/32 (%100)	7/34 (%20.5)	4/4	11/38 (%28.9)
<b>Kortizol</b>	16/32 (%50)	25/25	28/32 (%87.5)	23/40 (%57.5)	29/40	32/40 (%80)

**Tablo 4.14.** Hastalarda dinamik testlerin ortalama değerleri ve karşılaştırması

<b>ACTH Testi</b>	<b>SS (n=28)</b>	<b>SS olmayan (n=28)</b>	
	<b>x ± s</b>	<b>x ± s</b>	
<b>Kortizol (0. dak.)</b>	6.38±6.59	4.68±4.18	t=1.36 p=0.261 p>0.05
<b>Kortizol (30. dak.)</b>	13.13±12.52	11.54±8.42	t=0.55 p=0.583 p>0.05
<b>Kortizol (60. dak.)</b>	15.43±14.74	15.01±10.35	t=0.12 p=0.903 p>0.05
<b>Kortizol (90. dak.)</b>	17.11±15.02	15.86±10.84	t=0.35 p=0.726 p>0.05
<b>Kortizol (120. dak.)</b>	15.91±11.13	19.40±17.27	t=0.87 p=0.386 p>0.05
<b>TRH Testi</b>			
	<b>SS (n=22)</b>	<b>SS olmayan (n=28)</b>	
<b>TSH (0. dak.)</b>	1.86±1.08	1.31±1.27	t=1.59 p=0.117 p>0.05
<b>TSH (30. dak.)</b>	2.71±1.61	5.23±9.27	t=1.38 p=0.176 p>0.05
<b>TSH (60. dak.)</b>	2.87±1.57	5.95±9.46	t=1.66 p=0.108 p>0.05
<b>TSH (90. dak.)</b>	2.97±1.65	5.86±9.24	t=1.59 p=0.123 p>0.05
<b>TSH (120. dak.)</b>	2.88±1.56	5.46±8.08	t=1.61 p=0.117 p>0.05
<b>TRH Testi</b>			
	<b>SS (n=22)</b>	<b>SS olmayan (n=27)</b>	
<b>PRL. (0. dak.)</b>	4.81±3.41	25.72±8.43	<b>t=2.76 p=0.020 p&lt;0.05</b>
<b>PRL. (30. dak.)</b>	6.31±4.66	32.90±8.74	<b>t=3.01 p=0.006 p&lt;0.05</b>
<b>PRL. (60. dak.)</b>	5.90±4.10	31.91±9.11	<b>t=2.83 p=0.009 p&lt;0.05</b>
<b>PRL. (90. dak.)</b>	5.78±4.25	30.88±9.27	<b>t=2.69 p=0.012 p&lt;0.05</b>
<b>PRL. (120. dak.)</b>	5.49±3.68	29.44±8.97	<b>t=2.65 p=0.013 p&lt;0.05</b>
<b>LH-RH Testi</b>			
	<b>SS (n=25)</b>	<b>SS olmayan (n=32)</b>	
<b>FSH (0. dak.)</b>	2.58±2.27	2.36±2.62	t=0.32 p=0.744 p>0.05
<b>FSH (30. dak.)</b>	2.80±2.75	2.86±2.88	t=0.08 p=0.934 p>0.05
<b>FSH (60. dak.)</b>	2.99±2.84	3.18±3.19	t=0.23 p=0.749 p>0.05
<b>FSH (90. dak.)</b>	3.19±3.05	3.47±3.34	t=0.32 p=0.749 p>0.05
<b>FSH (120. dak.)</b>	3.12±2.90	3.56±3.40	t=0.52 p=0.608 p>0.05



**Tablo 4.14. (Devam)**

<b>LH-RH Testi</b>	<b>SS (n=25)</b>	<b>SS olmayan (n=32)</b>	
	<b><math>\bar{x} \pm s</math></b>	<b><math>\bar{x} \pm s</math></b>	
<b>LH (0. dak.)</b>	0.78±0.90	1.53±2.99	t=1.20 p=0.233 p>0.05
<b>LH (30. dak.)</b>	2.16±2.93	4.50±2.11	t=0.94 p=0.351 p>0.05
<b>LH (60. dak.)</b>	2.49±0.60	4.19±1.49	t=0.94 p=0.350 p>0.05
<b>LH (90. dak.)</b>	2.21±2.50	4.87±1.67	t=1.30 p=0.201 p>0.05
<b>LH (120. dak.)</b>	2.44±3.10	4.15±1.28	t=1.08 p=0.281 p>0.05
<b>ITT</b>			
	<b>SS (n=11)</b>	<b>SS olmayan (n=14)</b>	
<b>Kortizol (0. dak.)</b>	5.36±2.47	4.89±3.80	p=0.692 p>0.05
<b>Kortizol (30. dak.)</b>	10.31±7.15	9.07±7.07	p=0.668 p>0.05
<b>Kortizol (60. dak.)</b>	10.42±6.01	9.75±7.78	p=0.598 p>0.05
<b>Kortizol (90. dak.)</b>	9.40±5.25	9.00±8.14	p=0.429 p>0.05
<b>Kortizol (120. dak.)</b>	8.87±5.80	7.39±6.47	p=0.391 p>0.05
<b>ITT</b>			
	<b>SS (n=4)</b>	<b>SS olmayan (n=4)</b>	
<b>GH (0. dak.)</b>	0.11±0.12	1.21±1.76	p=0.149 p>0.05
<b>GH (30. dak.)</b>	0.19±0.17	1.01±0.78	p=0.468 p>0.05
<b>GH (60. dak.)</b>	0.18±0.14	1.00±0.92	p=0.885 p>0.05
<b>GH (90. dak.)</b>	0.17±0.07	0.94±0.86	p=0.887 p>0.05
<b>GH (120. dak.)</b>	0.17±0.07	0.91±0.84	p=0.855 p>0.05

#### 4.5. BÖLÜM V

Bu bölümde; SS'lu ve SS olmayan hastalarda DEXA ile elde edilen KMY değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

SS'lu 30 hastaya L1-L4 lumbal vertebra ve femur boynunda DEXA ile KMY ölçüldü. Altı hastada (%20) KMY normal aralıkta, 7 hastada (%23.3) osteopeni, 17 hastada (%56.6) osteoporoz vardı. Vücudunda platin bulunan 2 hastada DEXA yapılamadı. SS olmayan 39 hastaya DEXA yapıldı. Dokuz hastada (%23.1) KMY normal aralıkta, 14 hastada (%35.9) osteopeni, 16 hastada (%41) osteoporoz vardı. Vücudunda platin bulunan 1 hastada DEXA yapılamadı.

Gruplar DEXA ile elde edilen KMY'na göre değerleri karşılaştırıldığında osteopeni ve osteoporoz yönünden her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.15.** Gruplarda DEXA değerlerine göre osteopeni, osteoporoz ve KMY normal olan hasta sayıları

	SS (n=30)	SS olmayan (n=39)
<b>Osteopeni</b>	7 (%23.3)	14 (%35.9)
<b>Osteoporoz</b>	17 (%56.6)	16 (%41)
<b>Normal</b>	6 (%20)	9 (%23.1)

**Tablo 4.16.** Hastaların ortalama DEXA değerleri

	SS (n=30) $x \pm s$	SS olmayan (n=39) $x \pm s$	Sonuç
<b>Lomber T</b>	-2.08±1.35	-1.73±1.41	T=1.03 p=0.306 p>0.05
<b>Lomber Z</b>	-0.98±1.20	-1.19±1.55	T=0.63 p=0.529 p>0.05
<b>Femoral T</b>	-1.42± 1.56	-1.28±1.30	t=0.40 p=0.686 p>0.05
<b>Femoral Z</b>	-0.37±1.36	-0.39±2.27	t=0.67 p=0.500 p>0.05

#### 4.6. BÖLÜM VI

Bu bölümde; SS'lu ve SS olmayan hastalarda hipofiz yetmezliği tanısı için çekilen hipofiz MR radyolojik görüntülenmesi sonuçları karşılaştırılmıştır.

SS'lu 32 hastaya hipofizer MR çekildi. Yirmibeş hastada (%78.1) empty sella, 7 hastada (%21.8) parsiyel empty sella tespit edilirken, SS olmayan grupta; 40 hastaya hipofizer MR çekildi. Üç hastada (%7.5) empty sella, 5 hastada (%12.5) parsiyel empty sella, 2 hastada (%5) hipofiz mikroadenomu, 21 hastada (%52.5) hipofiz makroadenomu, 1 hastada (%2.5) ektopik nörohipofiz + hipofiz hipoplazisi, 1 hastada (%2.5) Langerhans hücreli histiositoz, 1 hastada (%2.5) lenfositik hipofizit, 2 hastada (%5) hipofiz sapı basısı (1 hastada psödotümör serebri, 1 hastada germ hücreli tümör), 1 hastada (%2.5) kraniofarengioma, 1 hastada (%2.5) dorsum sella ve klivus bölgesinde heterojen kitle (küçük yuvarlak hücreli tümör) ve 2 hastada (%5) normal hipofizer MR görüntüsü vardı. SS'lu grupta total empty sella (%78.1) ve parsiyel empty sella (%21.8) yüksek oranda görülürken, SS olmayan gruptaysa hipofiz makroadenomu (%52.5) ve hipofiz mikroadenomu (%5) daha yüksek görüldü.

**Tablo 4.17.** Hastaların Hipofiz MR bulguları karşılaştırılması

	Gruplar				Toplam	
	SS		SS olmayan		S	%
	S	%	S	%		
Empty sella	25	78.1	3	7.5	28	38.8
Parsiyel empty sella	7	21.8	5	12.5	12	16.6
Mikroadenom	0	0	2	5	2	2.7
Makroadenom	0	0	21	52.5	21	29.1
Lenfositik hipofizit	0	0	1	2.5	1	1.3
Ektopik nörohipofiz+hipofiz hipoplazisi	0	0	1	2.5	1	1.3
Langerhans hücreli histiositoz	0	0	1	2.5	1	1.3
Kraniofarengioma*	0	0	1	2.5	1	1.3
Normal	0	0	2	5	2	2.7
Hipofiz sapı basısı (psödotümör serebri, germ hücreli tümör)	0	0	2	5	2	2.7
Dorsum sella ve klivus bölgesinde kitle (küçük yuvarlak hücreli tümör)*	0	0	1	2.5	1	1.3
<b>Toplam</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>100</b>

\* Postoperatif hipofiz yetmezliği grubu hastalarıdır.

## 5. TARTIŞMA

Hipofiz yetmezliğinin bilinen birçok nedeni vardır. SS şüphesiz sık nedenlerinden birisidir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde obstetrik şartları göstermesi bakımından önemlidir. Bununla birlikte patogenezinde otoimmün olayların sorumlu tutulması ve lenfositik hipofizit tablosu, SS ayırıcı tanısında önemli yere sahiptir. Görüntüleme yöntemleri ve gelişmiş cerrahi teknikler sayesinde hipofizde ve suprasellar bölge tümörlerinde, yer kaplayan lezyonlarda, doğuştan veya sonradan kazanılan hipofiz anomalilerinde hızlı tanı ve erken tedavi imkanı sağlanmıştır. Herşeye rağmen gerek preoperatif, gerekse postoperatif hipofizer yetmezlik tablosunun henüz tam olarak önüne geçilememiştir.

Çalışmamızda incelenen 32 SS'lu vakanın ortalama yaşı  $56.12 \pm 11.79$  yıl, ortalama hastalık süresi  $20.37 \pm 8.34$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $34.31 \pm 7.63$  yıl olup, değerler yapılan diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur (58,79,126). Bazı yazarlar, postpartum süreç ile tanı arasında uzun bir zaman dilimi olduğunu vurgular (58,127). Çalışmamızda SS, 1 hastada 10 yıl öncesi bir zamanda tanınırken, 31 hastada 10 yıldan daha uzun bir sürede tanınmıştır Bu hastalardan hastaneye en erken başvuruları hastalık başlangıcından 4 yıl sonra, en geç başvuruları ise 36 yıl sonradır. 30 hastayla yapılan başka bir çalışmada 21 hasta 10 yıldan daha uzun zamanda tanınmıştır (79). SS'lu grupta hastaların hastaneye başvurduğu yaş (tanının konduğu yaş); 2 hastada (%6.3) 30-39 yaşlar, 8 hastada (%25) 40-49 yaşlar, 10 hastada (%31.3) 50-59 yaşlar, 12 hastada (%37.5) 60 yaş ve üzeridir. Tanının konduğu yaş itibarıyla çalışmamızda en büyük yaş aralığını 12 hasta ile (%37.5) 60 yaş üstü oluşturmuştur. Yapılan bir çalışmada tanının konduğu yaş olarak en büyük grubu 16 hasta ile (%53) 40-49 yaşlar arası oluşturmuştur (79).

SS olmayan hastaların yaşları 20-78 yıl, hastalık süreleri 1-20 yıl arasında değişmektedir. Ortalama yaş  $46.57 \pm 16.67$  yıl, ortalama hastalık süresi  $4.75 \pm 5.16$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $41.80 \pm 18.29$  yıl olup, değerlerimiz yapılan diğer çalışmalardan biraz fazladır (35,128). Bunun nedeni, SS olmayan gruba tüm hipofizer yetmezlikli hastaların dahil edilmesi ve geniş bir skalanın alınmış olmasıdır. SS olmayan hastalara tanının konduğu yaş; 7 hastada (%17.5) 10-19 yaşlar, 4 hastada (%10) 20-29 yaşlar, 4 hastada (%10) 30-39 yaşlar, 11 hastada (%27.5) 40-49 yaşlar, 6 hastada (%15) 50-59 yaşlar, 8 hastada (%20) 60 yaş ve üzeri

yaşlardır. Bu grupta toplam 26 hasta (%65) genç-erişkin yaş diliminde tanınmış olup, SS'lu hastalara göre daha erken yaşlarda tanı almışlardır. Değerlere göre SS, SS olmayan hastalarımızdan göre daha geç yaşlarda tanınabilmiş, ortalama hastalık süresi daha uzun bulunmuştur. SS'lu grupta ortalama VKİ  $26.46 \pm 4.79$  kg/m<sup>2</sup>, ortalama sistolik kan basıncı  $108.12 \pm 20.23$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $69.21 \pm 14.81$  mmHg bulunurken, SS olmayan grupta ortalama VKİ  $27.80 \pm 7.09$  kg/m<sup>2</sup>, ortalama sistolik kan basıncı  $119.75 \pm 14.76$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $78.37 \pm 9.49$  mmHg'dır. Yapılan bir çalışmada SS'da sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (129). Adrenal yetmezlik olan hastalarda zaten düşük olması da beklenir (128).

SS'lu hastalarda ortalama adetten kesilme yaşı  $33.78 \pm 6.76$  yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş  $33.06 \pm 6.32$  yıl, ortalama çocuk sayısı  $5.00 \pm 2.32$  olup, 1 hasta primipar, 31 hasta (%96.8) multipardır. SS'lu hastalarda genellikle erken yaşlarda doğum anamnezi, son doğum sonrası adet görmeme, doğum sayısının yüksek olması beklenen bir durumdur (58,69,82). SS'lu hasta grubumuzda yüksek doğum oranı, yüksek doğum sayısının düşük sosyoekonomik düzeyi yansıtması veya yüksek doğum sayısının obstetrik komplikasyonları artırması ile açıklanabilir. Bunun yanında Purnell ve ark. SS'nun sıklığı ve hipopituitarizm ağırlık derecesi ile gebelik sayısının ilişkili olmadığını bildirmiştir (130). SS olmayan hastalarda kadın ve evli grupta ortalama adetten kesilme yaşı  $48.83 \pm 10.16$  yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş  $33.26 \pm 6.61$  yıl, ortalama çocuk sayısı  $4.93 \pm 2.60$ 'dır. Bir hasta primipar, 14 hasta multipar idi. Bu grup hastalarda adetten kesilme yaşı, SS'lu hastalara göre daha ileri yaşlarda olduğu bulundu. SS olmayan hastalarda ortalama çocuk sayısı SS'lu hastalar kadar yüksek bulunmuştur. Bu durum hastalarımızın benzer sosyoekonomik düzeye sahip olması ile açıklanabilir.

SS'lu hastalardan 7'si (%21.9) son doğum sonrasında 6-30 ay arasında düzensiz adet gördüğünü, çocuklarını emzirdiklerini, 19 hasta (%59.4) ölü doğum veya doğan çocuğun bir yıl içinde öldüğünü, 19 hasta (%59.4) son doğumlarında kan nakli yapıldığını belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada SS'lu 8 hastada (%20) kısa süreli adet görme ve 5 hastada (%12.5) son çocuklarını kısa süreli emzirme bildirilmiştir (126). SS patogenezinde doğum sonrası aşırı kanama olması ve buna sekonder postpartum pituiter nekroz oluşması beklenir (58,69,79). Yapılan çalışmalarda SS'da

yüksek anne ve bebek ölümleri belirtilmiş, ilk aylarda ölen bebeklerin laktasyon kaybına bağlı olduğu düşünülmüştür (131,132). SS olmayan grupta 14 hasta (%93.3) son doğumu sonrasında tekrar adet gördüğünü, 2 hasta (%13.3) son doğumlarında kan nakli yapıldığını, 6 hasta (%42.9) ölü doğum yaptığını, 15 hasta (%100) son doğum sonrasında çocuğunu emzirdiğini beyan ettiler. Bu grupta son doğum sonrasında kadın hastaların tamamı yakını adet görmüş ve tamamı son çocuklarını emzirmişlerdir. Altı kadın hastadaki ölü doğum ve yenidoğan ölümlerini; evde doğum yapma anamnezi, düşük sosyo-ekonomik seviye, uygunsuz sağlık şartları ve uygunsuz doğum tekniği nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

Her iki hasta grubunda da değişen oranlarda halsizlik-yorgunluk, bulantı-kusma, kilo kaybı, baş ağrısı, hipotansiyon veya hipertansiyon anamnezi, saçlarda kuruluk, saçlarda ve kaş kenarlarında dökülme, ciltte renk değişikliği ve soluk görünüm, kabızlık, uykuya meyil, soğuk intoleransı, yüz ve göz kapaklarında ödem, libido kaybı, DI, DM anamnezi, aksiller ve pubik kıllarda dökülme, ağız ve göz çevresinde kırıksıklık, SS olmayan erkek hastaların bazılarında jinekomasti vardı. Bu klinik özellikler hipofiz yetmezliğinde, özellikle de SS vakalarını anlatan çalışmalarda da üzerinde durulan klinik bulgular olarak öne çıkmaktadır (21,58,96,131).

SS'lu gruptaki ağız ve göz kenarındaki kırıksıklıklar, diğer gruba göre anlamlı olarak fazla idi. Bu görünüm SS'lu hastaların, daha uzun süre ve daha ağır düzeyde GH ve E2 yetersizliğine bağlı kalmış olmasına bağlıdır. Çalışmamızda SS'lu hastalarda bulantı-kusma, kilo kaybı oranı diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda ortalama hastalık süresinin daha uzun olması ve özellikle GH ve kortizol eksikliğine maruziyet ile kilo kaybı ilişkisi bilinmektedir (58,87). Baş ağrısı ve DI, SS olmayan grupta daha fazla idi. SS olmayan grupta; 33 hastada (%82.5) baş ağrısı, 15 hastada DI (%37.5) görülmüş olup, yer kaplayıcı lezyonların bu grupta sık olması ve bası etkisiyle baş ağrısına yol açtığı söylenebilir. Hipofiz adenomu ve suprasellar tümörlere bağlı operasyonlarda, postoperatif dönemde DI sıkça görülen bir durumdur (37,87,133).

Bizim çalışmamızda SS'lu grupta 1 hasta son doğumu sonrasında gecici olarak 3 litreden fazla miktarda idrar çıkardığını, sonra bunun düzeldiğini belirtmiştir. Bu hastayı gecici DI kabul ettik. SS olmayan 15 hastanın 10'unda (%66.6) DI iyileşmiş olup, 5 hastada (%33.3) kalıcı DI ortaya çıkmıştır. Arnoaout ve Ajlouni SS'lu

hastalarda “osmolar challenge” testinde plasma vazopressin düzeyine bakarak nörohipofizer fonksiyonları değerlendirmişler, 15 hastanın 12’sinde (%80) vazopressin osmoregülasyonunun yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir (80). Hiçbir hastada kalıcı DI gelişmemiştir. Ancak nadiren de olsa SS’da kalıcı DI oluşabilir (81). Postoperatif peryotta DI sıkça görülen bir olaydır. Çalışmamızda SS olmayan 15 hastada DI gelişmiş olup, bunlardan 1 hastada Langerhans hücreli histiositoza, 14 hastada ise postoperatif nedene bağlı olarak DI gelişmiştir. Hipofiz bölgesine cerrahi uygulanan 24 hastanın 14’ünde (%58.3) DI gelişmiş, bu hastaların 10’unda DI postoperatif dönemde ilk 1 hafta içinde ortaya çıkmış ve 1 ay içinde düzelmiştir. Postoperatif 4 hastada ise (%16) kalıcı DI gelişmiştir. Cordaso ve ark. nörocerrahi uygulanan 30 hastanın 14’ünde (%46.7) ADH eksikliği ve DI’ya rastlamışlardır (134). Hipotalamus ve hipofizin neoplastik, infiltratif lezyonlarında, hipofiz sapının veya ADH sentezleyen hipotalamik nöronların tahribi sonrası DI oluşabilir. Postoperatif DI ise genellikle operasyondan 1-6 gün sonra ortaya çıkar ve genellikle birkaç günde iyileşir. Bu ödemin oluşturduğu iskemiye bağlıdır. Ancak, operasyona bağlı ağır hasar varsa %2 kronik hale gelebilir (21).

Saçlarda kuruluk, soluk cilt, soğuk intoleransı, aksiler ve pubik kıllarda dökülme hipofiz yetmezliklerinde sık görülür. Sekonder hipotiroidizm olması, ACTH yetersizliği ve düşük melenakortin seviyesinin ciltde oluşturduğu solukluk, renk değişikliği ve düşük gonodotropin düzeylerine bağlı olarak bu belirtiler gelişmektedir (58,135). Bu belirtiler, SS olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla SS olan grupta görülmüştür.

SS’lu hastalarda bakılan otoimmün parametrelerden ANA hiçbir hastada pozitif görülmezken, anti-dsDNA 1 hastada pozitif bulunmuştur. SS olmayan grupta Langerhans hücreli histiositoz’lu erkek hastamızda ANA pozitif (%2.6), empty sella sendromlu 1 kadın hastamızda (%2.6) anti-dsDNA pozitif bulunmuştur. SS olmayan grupta 1 lenfositik hipofizit olgumuzda tiroid otoantikor düzeyi yüksek bulunurken, ANA ve anti-dsDNA negatif bulunmuştur. Her iki grup arasında ANA ve anti-dsDNA yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Ayrıca bakılabilen hastalarda, tiroid otoantikorlarından Anti M ve Anti Tg çalışılmış olup SS’lu 7 hastada Anti M, 24 hastada Anti Tg yüksek bulunmuştur. SS olmayan 6 hastada Anti M yüksek, 24 hastada Anti Tg yüksek bulunmuştur. Tiroid

otoantikörleri normalden yüksek bulunan hipopitüiter hastalarda, otoimmünitenin altında yatan nedenin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürebilir. Empty sella olan ve SS anamnezi vermeyen hastaların, lenfositik hipofizit olabileceği ihtimali için otoantikörler çalışılabilir (74). Bizler de hipofiz MR'nda 3 total empty sella ve 5 parsiyel empty sella görünümü mevcut olan toplam 8 hastamızda; 2 hastanın erkek hasta olması, kadın hastaların SS anamnezinin olmaması ve kafa travması, radyasyona maruz kalma, geçirilmiş kafa cerrahisi öyküsü olmayan bu hastalarda hipopitüitarizm nedeninin lenfositik hipofizit olabileceğini düşünerek tiroid otoantikörleri, ANA ve anti-dsDNA düzeylerini çalıştık. Bu 8 hastadan 1 kadın hastada tiroid otoantikör düzeyleri normalken, anti-dsDNA düzeyi pozitif idi. İki erkek hastada ise tiroid otoantikör düzeyleri normal aralıkta, ANA ve anti-dsDNA negatif idi. Kalan 5 kadın hastanın tamamında ANA ve antidsDNA negatif, 4'ünde tiroid otoantikörleri normalden yüksek idi. Bizler 8 hastanın 5'inde lenfositik hipofizit tanısını da düşünmüş olmakla birlikte, SS tanısı dışlanan bu hastaları nedeni belli olmayan "empty sella" grubuna dahil ettik.

Iwaoka; hipopitüitarizm, Hashimoto tiroiditi ve kandidiasis birlikteliğini tarif etmiş olup çalıştığı vakalar SS'nu düşündürse de, SS ile lenfositik hipofizit'in bir şekilde ilişkili olduğunu düşünmüştür (83). Dökmetaş ve ark. subakut tiroidit ile birlikte tanı alan bir hipopitüitarizm olgusunu incelemiş, SS anamnezi vermeyen, bazal hipofiz hormonları düşük, Anti M değeri yüksek olguda subakut tiroidit varlığı ve aynı zamanda hipofizer yetmezliğin varlığı görülmüş, hastanın lenfositik hipofizit veya SS olabileceği ama empty sella geliştikten sonra her iki hastalığın birbirinden ayrımının çok zor olduğunu vurgulamışlardır (74). SS'nun patogeneğinde Goswami ve ark. postpartum hemoraji sonrası pitüiter otoimmünitenin rol alabileceğini düşünmüşler, pitüiter doku ve nöron spesifik enolaza karşı oluşan "pit-ab" antikörlerini araştırmışlardır. SS anamnezi veren 19 hastanın 12'sinde (%63.1) "pit-ab" pozitif olduğu ve kontrol gruba göre yüksekliğinin anlamlı olduğu bulunmuştur (64).

Hipopitüitarizmli hastalar hastaneye acil şartlarda ve farklı klinik tablolarla gelebilirler (87,88). Çalışmamızda acile veya endokrinoloji polikliniğine gelen hastaların, ilk geliş şikayetleri ve metabolik değerleri açısından karşılaştırılma yapıldığında SS'lu grupta; 7 hasta (%21.8) hiponatremi, 3 hasta (%9.4) hipoglisemi,



7 hasta (%21.9) şuur bulanıklığı yada koma + hipotansiyon tablosu ile, 3 hasta (%9.4) enfeksiyon ve ateş yüksekliği, 11 hasta (%34.4) halsizlik-yorgunluk şikayeti, 1 hasta (%3.1) karın ağrısı ve sekonder hipotiroidi ile geldiler. Hiponatremi ile gelen hastaların 2'sinde ayrıca hipoglisemi varken, hipoglisemi ile gelen 1 hastada ayrıca perikardiyal efüzyon vardı. SS olmayan grupta 4 hasta (%10) hiponatremi, 1 hasta (%2.5) adrenal kriz ile geldi. Hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon gibi adrenal yetmezlikte sık görülen belirtilerden, SS'lu grupta 17 hasta (%53.1), SS olmayan grupta 5 hasta (%12.5) bu durumlardan en az biri ile acile getirilmiştir. SS'lu hastalarda bu bulgular istatistiksel olarak SS olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre çalışmamız; acile bu üç durumdan biri veya hepsi bir arada olan klinik ile gelen kadın hastalarda öncelikle SS'dan şüphelenmemizi vurgulamakla birlikte, diğer hipofiz yetmezliği nedenlerini de sorgulamamızı önerir.

SS'nun ilk belirtisinin hipoglisemi ile ilişkili semptomlar ve koma olduğuna dair yayınlar vardır. Dökmetaş ve ark. 20 SS'lu hastayla yaptığı çalışmada 7 hastada hiponatremi (%35), 3 hastada (%15) adrenal kriz, 1 hastada (%5) hipoglisemi tespit etmişlerdir (136). Bir diğer çalışmada da, 25 SS'lu hastanın elektrolit düzeyleri değerlendirilmiş, 2 hasta hiponatremi ile hastaneye gelmiştir (126). Bayram ve ark.'nın SS serisinde; 30 hastanın 7'si (%21) hastaneye hipoglisemi ile başvurmuştur (79). Sert ve ark.'nın serisinde; 28 SS'lu hastadan 9 hasta (%32.1) bilinç bulanıklığı, koma ve hiponatremi ile hastaneye gelmiştir (137). Hipofiz yetmezlikli hastalar kortikotropin eksikliği ve sekonder adrenal yetmezliğe bağlı olarak adrenal kriz, hiponatremi, hipovolemik şok, letarji, hipoglisemi gibi ileri klinik durumlarla gelebildiği gibi ağırlık kaybı, nonspesifik karın ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, terleme gibi klinik durumlarla da gelebilirler (87,93).

Güven ve ark. Kayseri'de yaptığı bir çalışmada Orta Anadolu'da acile hipoglisemi ile gelen 126 hastayı değerlendirmiş; bu hastaların 54'ü (%42) DM'ye bağlı olarak düzensiz ilaç kullanımını sonrası, 25 hasta (%20) endokrin yetmezlik nedeniyle hastaneye getirilmiştir. Yirmibeş hastanın 11'i SS'na bağlı hipopituitarizm, 10 hasta Addison hastalığı, 3 hasta diğer nedenlere bağlı hipofiz yetmezliği, 1 hasta steroid kullanımının birden kesilmesi ile oluşan adrenal yetmezlik yetmezlik tanısı almışlardır (72). Hipogliseminin endokrin bozuklukların nadir bir sonucu olduğunu söyleyenler olsa da (138), Kayseri merkezli bu çalışmada

hipogliseminin en sık ikinci nedeninin endokrin bozukluklar ve hipopituitarizm (özellikle Sheehan sendromu) olduğu ortaya çıkmıştır.

Agha ve ark. beyin operasyonlarına sekonder vakaların %13'ünde hiponatremi tanımlamışlar, cerrahi sonrası uygunsuz ADH sendromu ve kortikotropin eksikliğine sekonder hipokortizoleminin hiponatremiye yol açtığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada 3 hastanın 2'sinde hiponatremiye ilave hipotansiyon ve hipoglisemi bildirilmiştir (139). Iida ve ark. bulantı, kusma, hiponatremi ile acile gelen bir hastada DI ve hipopituitarizm birlikteliği, pit-Ab pozitifliği ve hipofiz MR görüntüsündeki uyumluluk nedeniyle bu hastayı lenfositik hipofizit olarak yorumlamışlardır (140). Diederich ve ark. hipopituitarizm ve hiponatremi ile hastaneye gelen 85 hastayı retrospektif olarak incelemişler, 28 hastada (%32.9) hiponatreminin hipofiz yetmezliği nedeniyle ortaya çıktığını belirtmişlerdir (141). Bu hasta grubunda aksiller ve pubik kıllarda dökülme, bulantı-kusma, erkek hastalarda testis volüm azalması da olduğu ve bunların; soluk-soğuk deri, koma, şuur bulanıklığı, karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, baş dönmesi gibi şikayetlerle hastaneye geldiğini bildirmişlerdir (141). Hipopituitarizmde hiponatreminin nedeni, uygunsuz ADH sendromu benzeri bir tablo oluşturan hipokortizolemi veya hipotiroidi olabilir (139-141).

Hastalarımız anemi bakımından incelenmiş SS'lu grupta; 12 hasta (%37.5) kronik hastalık anemisi, 2 hasta (%6.3) demir eksikliği anemisi, 1 hasta (%3.1) megaloblastik anemi, 1 hasta (%3.1) myelofibroz nedeniyle anemi iken, 16 hastada (%50) anemi yoktu. SS olmayan grupta; 7 hastada (%17.5) kronik hastalık anemisi, 3 hastada (%7.5) demir eksikliği anemisi varken, 30 hastada (%75) anemi yoktu. Her iki grup karşılaştırıldığında; gruplar arasında anemi bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastalar kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi yönünden karşılaştırıldığında, demir eksikliği anemisi yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizken, kronik hastalık anemisi SS'lu hastalarda daha yüksek bulunmuştur.

Gruplar hemogram değerleri yönünden karşılaştırıldığında ortalama beyaz küre sayısı ve ortalama MCHC yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken, ortalama hemoglobin ve ortalama hemotokrit değeri SS'lu grupta daha düşük, ortalama kırmızı küre sayısı SS'lu grupta daha düşük, ortalama MCV ve MCH değerleri SS'lu grupta daha yüksek olarak bulunmuştur. SS'lu grupta 1 hastada B12

eksikliğine bağlı megaloblastik anemi mevcuttu. Bu yüzden ortalama MCV, diğer gruba göre beklenenden yüksek çıkmış olabilir. SS'lu hastalarda ortalama hastalık süresinin daha uzun olması, kronik hastalık anemisinin daha fazla sayıda görülmesinin nedeni olabilir. Sert ve ark. yaptığı çalışmada 28 SS'lu hastanın 9'unda (%32.1) anemi görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunlardan; 7 hasta (%25) normokrom normositer, 1 hasta (%3.5) makrositik, 1 hasta (%3.5) hipokrom mikrositik'dir (137). Bizim çalışmamızda, SS'lu grupta 16 hastada (%50) anemi mevcut ve eritrosit indeksine göre bunların 13'ü (%40) normokrom normositer, 2'si (%6.2) hipokrom mikrositer, 1 hasta (%3.1) makrositer özellikte idi. Eritrosit indeks oranlarımız, Sert ve ark.'nın hasta serisine benzer olup, çalışmamızda normokrom normositer oranı onların serisinden biraz daha yüksektir.

SS olmayan grupta toplam 10 hastada anemi görülmüş olup, 7 hasta (%17.5) kronik hastalık anemisi, 3 hasta (%7.5) demir eksikliği anemisi. Nishioka ve ark. 68 hipopituitarizmlili hastada anemi ilişkisini 1 yıllık süreçte takip etmiş, 22 hastada (%32.3) hemoglobin seviyesinin anlamlı düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bunun hipokortizolizm, hipotiroidizm ve erkek hastalarda hipogonadizm ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (142). 68 hastanın 30'una hidrokortizon ve levotiroksin replasman tedavisi verilmiş, 20 hastada (%29.4) replasman öncesine göre hemoglobin düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Bununla birlikte, 13 hastada (8 erkek, 5 kadın) replasmana rağmen hemoglobin seviyesi azalmıştır. Bu hastaların 12'sinde (%92.3) GH, 8'inde (%100) testosteron halen düşük bulunmuştur. Buna göre, hidrokortizon ve levotiroksin tedavisi hastaların çoğunda etkili görülürken yeterli değildir. İlave replasman tedavileri ile daha fazla iyileşme elde edilebilir (142). Çalışmamızda da SS olmayan 10 hastada (%25) anemi görülmüş olup, bu çalışmaya göre oranlarımız biraz düşüktür.

Gruplar biyokimya parametreleri yönünden karşılaştırıldığı zaman; ortalama kreatinin SS'lu grupta daha yüksek, ortalama AKŞ SS'lu grupta daha düşük, ortalama fosfor SS'lu grupta daha düşük, ortalama LDH SS'lu grupta daha yüksek olarak bulunurken, diğer biyokimya parametreleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. SS'lu grupta 2 hasta da DM, 11 hasta da hipertansiyon varken, diğer grupta 5 hasta da DM, 10 hasta da hipertansiyon vardı.

Ancak SS'lu hastalardaki DM ve hipertansiyonun, SS oluşmadan daha önce ortaya çıktığı görülmüştür.

Hastalarımızda; SS'lu grupta ortalama ST3, ST4 değerleri düşük bulundu. Bu hastalarda ortalama TSH düzeyinin normal aralıkta olmasına karşın, bazal TSH 7 hastada normalden düşük, 25 hastada normal aralıktaydı. SS'lu 32 hastanın 27'sinde bazal tiroid hormonları düşüktü. Bazal tiroid hormon seviyesi ve hastalara yapılan TRH testi beraber değerlendirildiğinde 32 hastada (%100) hipotiroidi görüldü. SS olmayan grupta, ortalama ST3 normal aralıkta, ortalama ST4 normalden düşük düzeylerde idi. Ortalama TSH normal aralıkta olmasına karşın, 20 hastada (%50) bazal TSH normalden düşük bulunurken, diğer 20 hastada bazal TSH normal aralıkta idi. SS olmayan 40 hastanın tümünde sekonder hipotiroidizm tablosu görülmüştür. Çalışmamızda ortalama ST3 düzeyi SS'lu grupta istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Ortalama TSH seviyesi her iki grupta da normal aralıkta olup, SS olmayan grupta daha düşük düzeylerde idi. Hipotiroidi tanısında ST4 düzeyi daha değerlidir (143,144). Çalışmamızda, her iki grupta da ortalama ST4 normalden düşük bulundu.

SS'lu hastalarda, otoimmün markırların pozitifliği ve tiroiditle birlikte seyredebileceğine dair yayınlar vardır (58,63,145). SS olmayan grupta 1 hastada lenfositik hipofizit, 1 hastada Langerhans hücreli histiositozis vardı. Bu hastalarda tiroid otoantikörleri oldukça yüksek titrede pozitif bulundu. Otoimmün hastalıkların bir arada bulunma özellikleri nedeniyle bu birlikteğin hastalarımızın 2'sinde mevcut olduğunu düşündük. Iwaoka hipopituitarizm ile Hashimoto tiroiditi ve kandidiyazis birlikteliğini tarif etmiştir (83).

SS'lu 31 hastada PRL düzeyi değerlendirildi. Acile adrenal kiriz ile gelen ve genel durumu bozuk olan 1 hastada PRL bakılamadı. 17 hastada düşük, 14 hastada normal aralıktayken, ortalama PRL düzeyi düşük bulundu. Diğer grupta 40 hastada PRL düzeyi bakıldı ve 15 hastada normal aralıkta, 11 hastada düşük, 14 hastada normalden yüksek bulundu. Ortalama PRL düzeyi SS'lu grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. PRL eksikliğinin SS'da en sık rastlanan hormon eksikliği olduğu belirtilmektedir (146,147). SS olmayan hastalarda PRL yüksekliğinin nedeni olarak 6 hastada prolaktinoma olması, 14 hastada ise hipofiz adenomu, suprasellar tümör ve stalk basısı yapan diğer kitlesel lezyonlar olmasından

dolayıdır. Bu lezyonlar stalka bası yaparak, hipofizer prolaktin salınımı üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırırlar (16,87,148). Fatemi ve ark. %75 makroadenom ve %19 mikroadenom şeklindeki pituiter adenomlarının operasyonu sonrasında iyileşme ve hormonal kaybı incelemiştir. Dörtüzkırkdört hastanın 9'u preoperatif hipofizer yetmezlik iken, kalan 435 hastanın %5.5'inde postoperatif yeni hipofizer yetmezlik ortaya çıkmıştır. Preoperatif hormonal bozukluğu olan 346 hastanın 170'inde postoperatif hormonal fonksiyonlar iyileşmiştir. Stalk basılı 133 hastanın %73'ünde hiperprolaktinemi varken, 209 hastanın %24'ünde hiperprolaktinemi ve hipogonadizm meydana gelmiştir. Bu çalışmaya göre postoperatif yeni hipofiz yetmezliği, özellikle çapı 20 mm'den büyük hipofiz adenomlu hastalarda daha sık ortaya çıktığı belirtilmiştir (148).

Çalışmamızda SS'lu grupta 22 hastaya, diğer grupta 28 hastaya TRH testi yapılmıştır. Bu iki grupta da birbirleriyle TSH cevabı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır. SS'lu grupta TRH testi yapılan 22 hastanın hiçbirinde TSH cevabı görülmedi. SS olmayan gruptaysa 28 hastaya TRH testi yapılmış olup, 7 hastada yeterli TSH cevabı oluşurken, 21 (%75) hastada yeterli cevap oluşmadı.

Dökmetaş ve ark. 20 SS'lu hastaya TRH testi yapmış, sadece 2 hastada (%10) teste TSH cevabı alınmıştır (136). Başka bir çalışmada Bayram ve ark. 30 SS'lu hastaya TRH testi yapmış; 7 hastada normal TSH cevabı (%23), 5 hastada (%17) kısmi cevap alınırken, 18 hastada (%60) ise teste cevap alınmamıştır (79). SS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada; incelenen 16 hastanın 5'inde TRH'ya TSH cevabı olduğu halde hastaların klinik ve laboratuvar olarak hipotiroidik olduklarına işaret edilmiş, 5 hastanın 3'ünde geç tipte cevap görüldüğü bildirilmiştir. Bu olay hipotalamik cevap olarak yorumlanmıştır (149). TRH uyarısına geç, uzamış bir TSH cevabı oluşması hipotalamik bozukluğun dolaylı bir göstergesi olabilir (150).

Hipotalamus-hipofiz bölgesi hastalıklarında TRH testine verilen TSH cevapları yeterli olsa da hastanın hipotiroidik olabileceği bilinmektedir (150,151). Çalışmamızda TRH testine TSH cevabı göstermeyen 2 hastamız akromegalikti. Bu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ötiroidik olduğunu göstermekteyken, test cevapları olmadı. Akromegalik hastalarda ve sağlıklı yaşlılarda TRH testinde TSH cevabının kalkmış olabileceği bilinmektedir (152,153).

Çalışmamızda SS'lu 22 hastada ve SS olmayan 27 hastada TRH testine PRL cevabı bakılmıştır. PRL cevabı gruplar arası karşılaştırıldığında SS'lu grupta ortalama cevabın daha düşük olduğu görüldü. SS'lu test yapılan 22 hastanın hiçbirinde TRH testine PRL cevabı oluşmadı. SS olmayan gruptaki test yapılan 27 hastanın 19'unda PRL cevabı oluşmazken (%70.3), 8 vakada yeterli PRL cevabı oluştu (%29.6). Teste PRL düzeyi yüksek olan hastaların 3'ü prolaktinoma, 1'i kraniofarengioma, 1'i nonfonksiyone hipofiz adenomu ve 1 hasta psödotümör serebri idi. Bu hastalarımızda gerek bası nedeniyle PRL sekresyonunun inhibe edilememesi, gerekse aşırı PRL sekresyonu nedeniyle PRL düzeyleri yüksek bulunmuştur (21,154-156).

SS'da teşhiste en önemli testlerden biri de TRH testine PRL cevabının alınamamasıdır (69,82). Bunun nedeni SS'da en çok ve ilk bozulan hipofiz fonksiyonlarından biri PRL ve GH salgılanma bozukluğudur. Bu hormonları salgılayan hücrelerin adenohipofizin lateral dış kısmında bulunması nedeniyle iskemik nekrozda ilk etkilenen bölge olduğundan dolaydır (58,78). Bizim çalışmamıza benzer olarak SS'lu hastalarda Özbey ve ark. 21 hastanın, Jialal ve ark. 10 hastanın hiçbirisinde yeterli PRL cevabı elde edememişlerdir (69,82). PRL eksikliğinin SS'da en sık rastlanan hormon eksikliği olduğu birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (58,147). TRH testine PRL cevabının araştırılmasının SS'da en uygun ve güvenilir tarama testi olduğu bildirilmiştir (82,126). Vaka serimizde SS hastalarda PRL eksikliğinin yüksek oranda (%100) bulunması da bu görüşü desteklemektedir.

Özışık hipofiz yetmezlikli 13 olguda TRH testi yapmış; 3 hastada yeterli PRL cevabı almazken, diğer 10 olguda yeterli cevap almıştır. Cevap aldığı hastalarının 2'si prolaktinoma, 1'i miks tümör, 4 hasta hipofiz adenomu olan hastalardan oluşmuştur. Bu çalışmada da hipofiz adenomlarında hem bazal PRL seviyesi, hem de TRH testine TSH cevabı yüksektir (152). Bizim çalışmamızda da SS olmayan grupta bu çalışma ile uyumlu olarak, yer kaplayan lezyonlara sekonder hipofiz yetmezlikli hastalarda TRH testine PRL cevabı daha yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızdaki PRL cevabı olmayan bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğunu empty sella ve postoperatif olgular oluşturmakta idi. Çalışmamızda SS olmayan grupta bazal PRL cevabı 14 hastada yüksek olmasına rağmen, TRH testine sadece 6 hastada (%15)

PRL cevabı oluşmuştur. Agha ve ark. postravmatik hipofiz yetmezlikli hastaları değerlendirmiş hastaların %12'sinde, benzer olarak Lieberman ve ark. hastalarının %10'unda PRL yüksekliği olduğunu bildirmişlerdir (33,157).

SS'lu grupta 32 hastada FSH, LH değerlendirildi. Bazal değerler tüm hastalarda düşük bulundu. Ortalama FSH, LH değerleri yine normalden düşük düzeylerdeydi. İki hastada (%6.2) E2 düzeyi düşük, 25 hastada (%78.1) normal aralıkta bulundu. SS olmayan grupta 31 hastada FSH, 35 hastada LH kendi yaş ve cinsine göre düşük düzeylerdeydi. SS olmayan 6 kadın hastada (%30) E2 düşük, 12 hastada (%60) normal düzeylerde idi. SS olmayan gruptaki erkek hastalarda testosteron 2 (%10) hastada düşük, 12 hastada (%60) normal, 4 hastada (%20) yüksek düzeyde idi. Yüksek olan 4 hastada daha önce testosteron tedavisi başlandığı için seviye yüksek bulunmuştur. Düşük olan 2 hastada, LH-RH testi cevabı olmamış olup, sekonder hipogonadizm tanısı almıştır. Oniki hastada testosteron normal olmasına rağmen, bu hastaların 6'sında LH-RH testine cevap oluşmamıştır.

SS'lu hastalarda ortalama FSH, diğer gruptan istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Normal gonodotropin düzeyi bulunan bazı hastalarda amenoreye rastlanabilir. Düzey normal olsa da, siklusa uygun salgılanma olmadığında hastalarda menstrüasyonun kaybolduğu düşünülür. Böyle siklik salgılanmanın olmadığı hipofiz yetmezliği vakalarında, dinamik testlerle gonodotropin düzeylerinde artış olabileceği bildirilmiştir (82). Gonodotropin salgılanmasının normal olması SS'da nadir olmakla birlikte, hastalığı reddettiren bir bulgu değildir (76,158). Bizim çalışmamızda da SS'lu grupta bazal FSH ve LH'sı düşük olan kadınların hiçbirisi adet görmemesine karşın, SS olmayan grupta kadınların 14'ü (%70) halen adet görmektedir. Kalan 6 kadın hasta (%30) ise adet görmüyor olup, bunlardan 4 hasta menapozal peryotta olma nedeni ile adet görmemekte iken, diğer 2 hasta; 1'i hipofiz adenomu, 1'i suprasellar tümöre bağlı hipofiz sapı basısına sekonder PRL yüksekliği olan hastalar idi. Bu 2 hastanın PRL yüksekliği ve siklik gonodotropin sekresyonunu bozulmasına bağlı olarak adet göremedikleri kabul edildi.

Çalışmamızda SS'lu hastalarda 25, SS olmayan 32 hastaya LH-RH testi yapıldı. Alınan FSH ve LH cevapları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. SS'lu grupta LH-RH testi yapılan hiçbir hastada FSH ve LH cevabı oluşmadı. SS olmayan grupta LH-RH testi yapılan hastalardan; 3 hastada yeterli FSH ve LH

cevabı oluşurken, 28 hastada cevap oluşmadı. Bir hastadaysa LH cevabı mevcutken FSH cevabı oluşmadı. LH-RH testi, hastaların bazal FSH ve LH değerleri, bazal E2 ve testosteron değerleri birlikte değerlendirildiğinde, SS olmayan toplam 34 hastada (%85) hipogonadizm vardı.

LH-RH testi ile gonodotropin salgılayan hücrelerin hasar derecesi daha kesin olarak ortaya konabilir (159). SS olmayan grupta 32 hastada yapılan LH-RH testine 4 hastada normal cevap alınmıştır. Bu 4 hasta hipofiz adenomu ve parasellar kitle nedeniyle opere olan hastalardır. SS'lu gruptaysa LH-RH testine hiçbir hasta cevap vermemiştir. Bu da SS'lu hastalarda gonodotropin salgısının erken dönemlerde kaybolduğunun bir göstergesidir. Nitekim hastalarımızın 25'i (%78.1) doğum sonrası adet hiç görmezken, 7 hasta (%21.8) 6-30 ay gibi kısa bir süre adet görüp sonra adetten kesildiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda SS'lu hastalardaki bazal gonadotropin düzeyleri ve LH-RH testine FSH, LH cevabının düşük bulunması, SS'nun belirleyici özelliği olarak öne çıkmıştır.

Yapılan çalışmalarda siklik LH ve FSH salgılanmasının olmadığı SS'lu vakalarda dinamik testlere gonadotropin düzeylerinde artış olabileceği bildirilmiştir (81). Normal gonodotropin salınımı varlığı SS'nda nadir olmakla birlikte hastalığı reddettirmez (76). Hatta spontan gebelik bildirilmiştir (76,160,161). LH-RH testi ile gonadotropin salgılayan hücrelerin hasar derecesi daha kesin olarak ortaya konabilir (99,159,162). Özbey ve ark. 7 hastanın 4'ünde (%57) yeterli FSH ve LH cevabı (69), Bayram ve ark. 30 vakanın 1'inde yeterli FSH (%3), 5'inde yeterli LH (%17) cevabı (79), Aono ve ark. 7 hastanın 2'sinde (%28.5) yeterli gonodotropin cevabı elde etmişlerdir (159). Dökmetaş ve ark. bazal FSH ve LH'sı düşük olan 20 SS'lu hastadan LH-RH testine hiçbirinde cevap alamamıştır (136). Bu bulguların tersine Shahmanash ve ark. amenore ve hipogonadizmi olan 14 hastanın 12'sinde LH-RH testine LH ve FSH cevabı bularak, SS'da gonodotropin fonksiyonlarının diğer hipofiz fonksiyonlarına göre daha yüksek oranda korunduğunu ileri sürmüşlerdir (78). Kronik LH-RH yetersizliğinde normal de olsa hipofiz bezinin yeterli miktarda gonodotropin salgılayamayacağı, birkaç kez uyarıldıktan sonra normal çalışabileceği bildirilmiştir (163,164). Bizim çalışmamızda da bazal FSH ve LH'u düşük hastaların hiçbirinde LH-RH testine cevap alınamamıştır.



Özışık, hipofiz yetmezliği tanısı için 13 hastanın incelenmesinde 11 hastaya LH-RH testi uygulamıştır. Beş hastada LH cevabı (%45.4), 4 hastada da FSH cevabı (%36.3) elde edilememiştir (152). Bizim çalışmamızda ise SS olmayan hastalarda LH-RH testine 28 hastada (%84.8) LH yetersizliği, 29 hastada (%87.8) FSH yetersizliği görüldü. Bizim sonuçlarımız bu çalışmaya göre biraz yüksektir. Çalışmamızda SS olmayan hastaların daha geniş yelpazede olması ve hipofiz yetmezliği kesinleşen hastaları çalışmaya dahil etmemiz nedeniyle, oranlarımız bu çalışmadan daha yüksek bulunmuş olabilir.

Hipogonadizm tanısında, seks steroidlerinin ve gonodotropinlerin bazal düzeylerinin ölçülmesi genellikle hipogonadizm konusunda bize yardım eder (16,87,154). LH yetersizliği tanısı, erkekte serum LH düzeyinde uygun bir yükseliş olmaksızın düşük serum testosteron düzeyiyle, kadında premenepozal dönemde serum LH, FSH düzeylerinde artış olmaksızın düşük serum E2 düzeyi ile, postmenepozal dönemde yada amenoresi olan kadınlarda LH ve FSH düzeyinde beklenen yükselişin olmamasıyla konulur (16,87,164,165). Buna göre LH-RH testi yetersiz bilgiler verebilmektedir. Burke; literatürde düşük T veya E2 olan ancak LH-RH testine normal cevap veren hastalar olabileceğini belirtmiştir (153). Çalışmamızda bu bilgiyi destekleyen, bazal gonodotropin düzeyleri düşük olan ancak yapılan LH-RH testine cevap veren olgular görülmüştür.

SS'lu grupta 16 hastada (%50) bazal kortizol seviyesi düşük, 7 hastada ACTH düzeyi düşük, 15 hastada ACTH düzeyi normaldir. SS olmayan 23 hastada (%57.5) bazal kortizol düzeyi düşük, 13 hastada ACTH düzeyi düşük, 22 hastada ACTH düzeyi normaldir. Her iki grubun da ortalama kortizol düzeyi ve ortalama ACTH düzeyi düşük olup, birbirleriyle istatistiksel farkları bulunmamıştır. Ancak, SS'lu grupta ACTH düzeyi normal olan 15 hastanın 8'inde yapılan ACTH testine cevap alınmamıştır. SS olmayan grupta ACTH düzeyi normal olan 22 hastanın 7'sinde yapılan ACTH ve ITT testlerine cevap alınmamıştır. ACTH düzeyi tayininin zorluğu, teknik olarak hataların mümkün olması nedeniyle, sadece ACTH düzeyine bakmakla adrenal yetmezlik tanısı konulamaz. Burada önemli olan kortizol düzeyleridir. Hipopituitarizm'de serum bazal kortizolünün 3 µg/dl'nin altında olması kuvvetle kortizol eksikliğini destekler (16). Ancak bazal kortizol düzeyi normal olan olgularda ACTH rezervini değerlendirmek için dinamik testlerin yapılması

gereklidir. Bu testler arasında en iyi yöntem ITT'dir. Bu test bazal kortizol düzeyi yeterli ancak hipofiz rezervi kısıtlı kişilerin ortaya konmasında çok faydalı olur (16,166). Bizim çalışmamızda; her iki grupta da bazal kortizol seviyesi normal olup, dinamik testlere cevap vermeyen hastalar görülmüştür.

Çalışmamızda; SS'lu 28 hastaya ve SS olmayan 28 hastaya ACTH testi yapılmıştır. ACTH testi yapılan SS'lu grupta; 12 hastada ACTH testine yeterli kortizol cevabı varken, 16 hastada yeterli kortizol cevabı görülmedi. Bazal kortizol değeri 5 µg/dl'nin altındaki 16 hastada yapılan ACTH testine 1 hasta hariç cevap alınamamış, bazal kortizol değeri 5 µg/dl'nin altındaki 1 hastada ise cevap alınmıştır. Bazal kortizol düzeyi 5-20 µg/dl olan 11 hastada yapılan ACTH testine; 5 hastada cevap alınamazken, 6 hastada cevap alınmıştır. Buna karşın bazal kortizol değeri 20 µg/dl'nin üzerinde olan 5 hastanın tamamında ACTH testine pozitif cevap alınmıştır.

ACTH testi yapılan SS olmayan 28 hastadan; 11 hastada ACTH testine yeterli kortizol cevabı varken, 17 hastada yeterli kortizol cevabı görülmedi. 10 hastada bazal kortizol düzeyi 5ng/ml'nin altında idi ve yapılan ACTH testine cevap alınamadı. Bazal kortizolü 5 µg/dl'nin altındaki 2 hasta ise ACTH testine cevap verdiler. Bazal kortizolü 5-20 µg/dl arası olan 10 hastanın 5'i ACTH testine cevap verirken, 5 hasta ACTH testine cevap vermemiştir. Bazal kortizolü 20 µg/dl'nin üzerindeki 4 hastanın tamamı teste cevap vermişlerdir. ACTH uyarı testinde 20 µg/dl üzerindeki değerler normal cevap kabul edildi (37,167).

Haddock ve ark. 28 hipofizer yetmezlikli hastada yaptığı bir çalışmada; 17 hastada ACTH testine cevap alırken, 11 hastada cevap alamadılar (68). Bayram ve ark. ACTH testi yapılan 21 SS'lu hastayı değerlendirmiş, bu hastalardan bazal kortizolü normal 5 hastada yeterli cevap, bazal kortizolü normalden düşük 7 hastada geçikmiş cevap alınırken, kalan 9 hastada ise cevap elde edilememiştir (79). Dökmetaş ve ark. 20 SS'lu hastayı incelemişler; bazal kortizolü düşük 7 hastada ACTH testine cevap alınamamış, bazal kortizolü normal aralıktaki 4 hastada da yeterli test cevabı alamamışlardır (136).

Kontrendikasyonu olmayan SS'lu 11, SS olmayan 14 hastaya ITT yapılmış, test yapılan tüm hastalarda hipoglisemi sağlanmıştır. Bakılan zamanlarda kortizol ve GH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. SS'lu grupta 11 hastaya yapılan ITT'nde 9 hasta yeterli kortizol cevabı vermezken, 2 hasta yeterli

kortizol cevabı verdiler. ACTH testine cevap veren 4 hastada, ITT'de yeterli kortizol cevabı oluşmadı. Ayrıca bazal kortizol değeri normal aralıkta olan 6 hastada ITT cevabı oluşmadı. SS olmayan grupta 14 hastaya ITT yapılmış; 12 hastada yeterli kortizol cevabı alınmazken, 2 hastada yeterli kortizol cevabı alınmıştır. ACTH testine yeterli kortizol cevabı veren 3 hasta ve bazal kortizol düzeyi normal olan 4 hasta, ITT'ne yeterli kortizol cevabı vermemiştir.

Hipofizdeki ACTH rezervini ölçmek için kullanılan birçok test mevcuttur. Bunlar içinde en yaygın olarak kullanılan ve altın standart kabul edilen test ITT'dir (37,164,168). Bu test özellikle hipofiz rezervi kısıtlı kişilerin ortaya konmasında yararlı olur (99,166). ITT'ne normal kortizol cevabı çeşitli çalışmalarda farklı tanımlanmıştır. Lindholm ve ark. 18 µg/dl'yi geçen kortizol değerlerinin normal cevap olduğunu kabul ederlerken (169), Plumpton ve Beser 19.8 µg/dl'yi geçen kortizol değerlerinin yeterli cevap olduğunu kabul etmişlerdir (170). Dökmetaş ve ark. ile Tanrıverdi ve ark. yaptıkları çalışmalarda ITT'ne kortizol cevabı olarak 20 µg/dl'yi geçen pik kortizol değerlerini pozitif cevap kabul etmişlerdir (37,171).

Çalışmamızda standart ACTH testi yapıлып kortizol cevabı alınan, ancak aynı hastalarda ITT'ne cevap alınamayan hasta sayısı SS'da 4, SS olmayan grupta 3 hastadır. Bu sonuçlar bize hipofiz yetmezliği olanlarda HPA aksın değerlendirilmesinde ITT'nin, standart ACTH testinden daha üstün olduğunu destekler. Çalışmamıza benzer olarak Rasmuson ve ark. ITT'ne subnormal kortizol cevabı veren 16 hastanın 4'ünde, kısa ACTH testinde kortizol cevabını 20 µg/dl'den yüksek bulmuşlardır (107). Ammari ve ark. farklı HPA patolojili 30 hastayı ITT ve standart ACTH testi yaparak değerlendirmiş, ITT'ne cevap vermeyen 17 hastanın 9'unda, ACTH testinde 20 µg/dl'den yüksek pik kortizol cevabı elde edilmiştir (172).

Dökmetaş ve ark. yaptığı bir çalışmada postoperatif hastalarda hipofizer fonksiyonlar dinamik testlerle karşılaştırılmış ve erken postoperatif peryotta ITT'ne subnormal kortizol cevabı 9 hastanın 5'inde, kısa ACTH testinde kortizol cevabı 20 µg/dl'den yüksek bulunmuştur. Bu yüzden erken postoperatif peryotta, HPA aksın değerlendirilmesinde standart ACTH testi güvenli bulunmamıştır (37). Yine bu çalışmada geç postoperatif peryotta (3. ay) dinamik testlerin hipofiz yetmezliği

tanısını koymak için tekrar yapılması gerektiği, böylece erken postoperatif peryottaki yanıltıcı sonuçlardan uzaklaşılabilceği vurgulanmıştır (37).

Bazal GH'ü değerlendirilen SS'lu 10 hastada GH normal aralıktadır, 9 hastada normalden düşük bulunmuştur. SS olmayan grupta 25 hastada GH normal, akromegali nedeniyle opere edilen 2 hastada yüksek, 7 hastada düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. GH, gün boyunca düzeyi sıklık olarak değişen ve stres, açlık, egzersiz gibi faktörlerden etkilenen bir hormondur (173). Klasik olarak erken hipofiz yetmezliğinin en duyarlı göstergesi kabul edilir (82). GH eksikliği olan erişkinlerde aterojenik lipid profili oluşur; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid yükselir. HDL seviyesi değişmez veya azalır (16). Bununla birlikte eksikliği erişkinde çok belirgin klinik bulgu vermediği için gözden kaçabilir. Bu nedenle ITT gibi bir uyarı testi ile hipofiz GH rezervinin değerlendirilmesi gerekir (98). Yapılan bir çok çalışmada SS'da GH eksikliğinin, PRL ile beraber en sık rastlanan hormon eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (146,147,174). Bununla birlikte ITT'ne normal GH yanıtı olan vakalara literatürde rastlanmaktadır (175). IGF-1 yönünden SS'da bakılan 10 hastanın hepsinde değer normalden düşük bulunurken, diğer grupta 4 hastada düşük, 13 hastada normal, 2 hastada yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda her iki grupta da akromegali olmayan 4'er hastaya ITT'ne GH cevabı bakıldı. Gruplarda hiçbir hastada GH cevabı oluşmadı. Çalışmaya benzer olarak Özbey ve arkadaşları SS'lu 14 hastada ITT'ne GH cevabı bakmış olup, 11 hastada (%78.6) GH cevabı olmazken, 3 hastada teste GH cevabı almışlardır. Cevap alınan 2 hastada bazal GH'ü yüksek bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda bazal GH yüksek olan hasta yoktu. Diğer grupta da akromegali olan hastalar dışlanmıştır.

Normalde sabah aç olarak alınan GH düzeyi 3 ng/ml'nin, genellikle de 1 ng/ml'nin altındadır (176). GH eksikliğini her hipofiz yetmezliği düşünölen vakada test ile ayırt etmeye gerek yoktur. İki veya daha fazla hormon eksikliği olan vakalarda GH eksikliği zaten vardır. Ancak GH replasman tedavisi düşünölen vakalarda testlerle GH rezervi değerlendirilir (21). Hipopituitarizmde hipoglisemiye eğilim sıklıkla görülür. Bu nedenle uzamış hipoglisemide kortizol ve GH gibi hormonların anti-insölin etkisinin önem kazandığı bildirilir (177). ITT'ne normal GH cevabı veren vakalarda kronik hipogliseminin hipofizde zedelenmiş ancak kısmen fonksiyonlarını koruyan hücreleri uyatarak bu şekilde yüksek bir bazal GH'na yol

açtığı, ancak ek bir uyarı ile hormon düzeyini artırmadığı literatürde bildirilmektedir (126,178).

Çalışmamızda hasta gruplarına tanı konma sürecinde L1-L4 lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri DEXA ile ölçüldü. Gruplar DEXA'da T ve Z skoru değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. SS'lu grupta DEXA yapılan 30 hastadan; 7 hastada osteopeni (%23.3), 17 hastada (%56.6) osteoporoz, 6 hastada (%20) normal KMY vardı. SS olmayan grupta DEXA yapılan 39 hastadan; 14 hastada (%35.9) osteopeni, 16 hastada (%41) osteoporoz, 9 hastada (%23.1) normal KMY vardı. SS gruptaki hastalarımızın hepsinin kadın ve ortalama hastalık sürelerinin daha uzun olması, daha uzun süre düşük GH ve gonodotropinlerden etkilenme, daha erken menopoza girmeleri ve E2'nin koruyucu etkisinin yeterince olmaması, çalışmamızda SS'lu hastalarda diğer gruba göre daha yüksek oranda osteoporoz görülmüş olmasını açıklar.

Hipogonadizm, azalmış kemik dansitesi ve artmış osteoporoz riski ile ilişkilidir. Bu yüzden premenapozal hastalarda ve hipofiz yetmezliği olgularında hormon replasman tedavisi önemlidir (136,179-181). Dökmataş ve ark. 20 SS'lu hastayı değerlendirmiş, DEXA ile değerlendirilen 9 hastanın 2'sinde (%22.2) osteoporoz tespit etmişlerdir (136). Colao ve ark. 101 hipopitüiter hastayı değerlendirmiş ve GH eksikliği olan hastalarda, GH eksikliği olmayan hipopitüiter hastalara göre kemik mineral dansitesinin daha fazla etkilenmiş olduğunu görmüşlerdir (179).

Murray ve ark. 54 hipopitüiter hastada GH eksikliğinin farklı derecelerinde iskeletin dansitometrik ve morfolojik analizini incelemiştir. Erişkin başlangıçlı GH yetersizliği olan olgularda normal kemik dansitesi ve boyutu görülürken, çocukluk dönemi başlangıçlı GH yetersizliğinde kemik boyutu, kortikal dansite ve kalınlaşmasında azalma tespit etmişlerdir (182).

Bizim çalışmamızda SS'lu 30 ve SS olmayan 39 hastada DEXA'da KMY değerlendirilmiş olup, Dökmataş ve ark. na göre SS'lu hastalarda daha fazla sayıda osteoporoz görmüş olmamız (%56.6), vaka sayısının fazlalığından ve vakalarımızın tamamına yakınında DEXA ile KMY'nu değerlendirebilmemizden kaynaklanmaktadır. SS olmayan grupta yaşları <25 yıl'ın altında olan 3 hipofiz

yetmezliği olgumuzun 2'sinde osteoporoz görülmüştür. Bu 2 hastamızda da GH yetmezliği ve gonodotropin yetmezliğine sekonder gelişen osteoporoz olduğunu düşünüyörz. Bizim sonuçlarımızda Muray ve ark. yaptığı çalışma sonuçlarını destekler mahiyettedir. SS'lu 6 hastada (%20) ve SS olmayan grupta 9 hastada (%23.1) kemik mineral dansitesi normal bulundu. Bu hastaların ortalama hastalık süreleri diğer hastalardan kısadır. SS'lu 6 hastanın 4'ü doğum sonrası belli süre adet gören gruptadır. Bu hastalarda postpartum kalan rezerv dokudan GH ve gonadotropin sekresyonu belli süre salınmış ve kemik dokusu korunmuş olabilir. SS olmayan KMY normal olan bu 9 hastanın 5'inde postoperatif hipofiz yetmezliği mevcuttur. Bu hastalar operasyon sonrası endokrinoloji polikliniğimize yönlendirilen veya beyin cerrahisi servisinden devir alınan hastalar olup, hipopituitarizmin uzun süreli etkilerine maruz kalmamışlardır. Bu yüzden DEXA değerleri normal çıkmış olabilir.

SS'lu 32 hastada hipofiz MR incelemesinde; 25 hastada (%78.1) total empty sella, 7 hastada (%21.8) parsiyel empty sella görünümü elde edildi. SS'da tomografik incelemenin kullanıma girmesiyle ilk kez Fleckman ve ark. boş sellanın bu sendromun tipik bir özelliği olduğunu belirtmişlerdir (183). Daha sonraki çalışmalarda sella boyutunun SS'lu hastalarda daha küçük olduğu bildirilmiştir (66). Bayram ve ark. 30 SS'lu hastadan 24 hastada (%80) total empty sella, 6 hastada (%20) parsiyel empty sella bulmuştur (79). Bakiri ve ark. 54 SS hastanın %72.2'sinde total empty sellaya rastlamıştır (66).

SS olmayan hastalarımızda hipofiz MR'da en çok yer kaplayan lezyonlar, empty sella ve parsiyel empty sella görünümleri mevcut idi. Yirmibir hasta (%52.5) hipofizer makroadenom nedeniyle opere edilen veya opere edilmemiş hipofiz yetmezliği gelişen hastalardır. Pituitar tümörler primer santral sinir sistemi tümörleri içinde %10.7 ile en sık görülen intrakranial neoplazmlardır. Hormon üretimine göre fonksiyone ve nonfonksiyone, boyutuna göre; < 10 mm ise mikroadenom, >10 mm ise makroadenom olarak adlandırılır (87). Erişkinlerde hipopituitarizmin sık nedenlerinden birisi hipofiz adenomlarıdır. Prolaktinomalar ve nonfonksiyone pituitar tümörler, pituitar adenomların çoğunluğunu oluşturur. Hipofiz bezinde mekanik bası ve buna bağlı destrüksiyon yaparak, tümörün suprasellar yayılımı sonucu hipotalamus ve hipofiz sapına zarar vererek hipofiz yetmezliğine neden olurlar. Makroadenomlarda, mikroadenoma göre hipopituitarizm daha sık görülür

(3,37,52). Makroadenomların %30'unda bir veya birden fazla hormon eksikliği görülebilirken en sık GH eksikliği ortaya çıkar (184). Hipofiz adenomlarının tedavisi için yapılan operasyon veya radyoterapi sonrası da hipopituitarizm oluşabilir. Ancak, pituiter adenomların operasyonu sonrasında hipofiz fonksiyonlarında düzelme de tespit edilebilir (37,156,185).

Bizim çalışmamızda SS olmayan grupta, hipofizdeki toplam 26 yer kaplayan lezyonu olan hastadan; 2 hastada (%7.6) preoperatif dönemde hipofiz yetmezliği gelişirken (1 hasta hipofizer mikroadenomu, 1 hasta suprasellar germ hücreli tümörü), 24 hastada (%92.4) postoperatif dönemde hipofiz yetmezliği gelişti. Postoperatif hipofiz yetmezliği gelişen hastaların; 21'i hipofiz makroadenomu, 1'i hipofiz mikroadenomu, 1'i kraniofarengioma, 1'i klivus bölgesi küçük yuvarlak hücreli tümörü idi. Çalışmamızda yer kaplayan lezyonlardan hipofizer makroadenomlu hastalarda daha fazla sayıda hipofiz yetmezliği gelişmiştir. Radyolojik bulgularımızla uyumlu olarak; 1 hastada lenfositik hipofizit, 1 hastada Langerhans hücreli histiositozis, 1 hastada ektopik nörohipofiz + hipofiz hipoplazisi ve 1 hastada psödötümör serebri görülmüş olup hepsinde de hipopituitarizm tespit edilmiştir. Langerhans hücreli histiositozisli hastamız çalışma sürecinde DI ve hipernatremi nedeniyle endokrinoloji yoğun bakıma yatırılmış, tüm müdahalelere rağmen eks olmuştur. Bu hastalık langerhans hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, vücudun çeşitli bölgelerinde granülomatöz depozitler oluşturan kompleks bir hastalıktır. Tutulan alanlar histiosit, eozinofil ve lenfositlerin istilasına uğrar. Daha çok hipotalamus, hipofiz sapı ve arka hipofizi tutarsa da ön hipofiz de tutulabilir. Hipopituitarizm sıklıkla hipotalamusun tutulmasına bağlıdır. Hipotalamo-pituiter tutulumda %50'nin üzerinde DI, %20 olguda ön hipofiz fonksiyon bozukluğu tanımlanmıştır. Hipernatremi, DI, şuur bulanıklığı gibi nedenlerle hastaneye getirilen bu hastaların tanısında klinik şüphe ve radyolojik tutulumun görülmesi önemli olmakla birlikte, kesin tanı biopsi ile konmaktadır (21,49-51).

Empty sella, SS'lu hastalarımızın tümünde görülmesine karşın, diğer grupta da toplam 8 hastada total - parsiyel empty sella görülmüştür. Empty sella, sellar genişleme ve sellar diafragmanın hasarlanması sonucu araknoidin bölgeye herniasyonu ile meydana gelir (184). Hipofiz bezinin %90'undan fazlasının bası altında kalmasıyla hipopituitarizm oluşur. Sekonder empty sella bölgenin

infeksiyonu, travma, otoimmünite, radyoterapi, cerrahi ve pituiter adenomların spontan nekrozu nedeniyle oluşabilir (186). Sekiz empty sellalı hastanın 2'sinin erkek hasta olması, kadın hastalarda SS anamnezinin olmaması ve bu hastalarda geçirilmiş kafa travması, cerrahi, radyasyon anamnezinin yokluğu nedeniyle SS dışlanmış ama nedeni belli olmayan "empty sella" grubuna bu hastalar dahil edilmiştir. Ancak hepsinde sekonder hipotiroidi mevcut idi ve 8 hastanın 4'ünde tiroid otoantikörleri yüksek bulundu. 1 hastada anti-dsDNA pozitif çalışıldı. Bu vakalarımızdaki empty sella, lenfositik hipofizit tanısını da düşündürülebilir. Yapılan bir çalışmada lenfositik hipofizit olgularının %8.6'sında empty sella görüldüğü belirtilmiştir (50).

Sonuç olarak; SS tanısında doğum sırasında obstetrik komplikasyonlar ve ciddi hemoraji, postpartum laktasyon kaybı ve erken menapoz anamnezi bize yol göstericidir. Bununla birlikte özellikle acile hiponatremi–hipoglisemi–hipotansiyon'dan en az biri ile gelen kadın hastalarda SS anamnezi sorgulanmalıdır. Bizim hastalarımızda bu kriterlerden en az biri ile acile gelen hastaların oranı %53.3'dür. SS'da infeksiyon, travma, stres, cerrahi operasyon gibi durumlarda adrenal yetmezlik veya hipotiroidi koması ortaya çıkabilir (58,187). Yapılan dinamik testlere yetersiz PRL, FSH, LH cevapları ve ACTH testi ile ITT'ne yetersiz kortizol cevapları SS tanısını kesinleştirir.

Ülkemizin özellikle az gelişmiş bölgelerindeki evde doğum ve uygun olmayan doğum şartları nedeniyle SS halen ülkemizde devam eden ciddi bir sorundur. Bu nedenle tanıda asemptomatik ve atipik vakalarda ciddi bir anamnez alarak tanıya ulaşılabilir. Özellikle acile hipoglisemisi, hiponatremisi olan ve bilinci kapalı gelen kadın hastalarda SS ısrarla düşünölmelidir. SS'lu hastalarda erken tanı ve zamanında replasman tedavisi hastalar için hayati öneme sahiptir. Bu çalışma; SS tanısında bazal hormon değerleri ile birlikte dinamik testlerin beraber değerlendirilmesinin gereğini ortaya koyar.

SS olmayan hastalarımız genellikle sekonder hipotiroidizm, postoperatif bazal hormon düşüklüğü, adrenal yetmezlik, hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon ile gelen hastalarda dikkatli anamnez alınması, sonrasında dinamik testlerin yapılmasıyla tanınmışlardır. Gelişmiş cerrahi teknikler ve görüntüleme yöntemleri sayesinde, sella tursika ve çevresindeki yer kaplayan lezyonlar kolayca tanınıp tedavi



edilebilmektedir. Özellikle pituiter makroadenomların cerrahi tedavisi sonrasında yakın takibi gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya hipofiz yetmezliği tanısı alan toplam 72 hasta alınmıştır. Bu hastaların 30'u SS'lu, 40'ı SS olmayan (20 erkek, 20 kadın) hastadır.
2. SS'lu hastaların yaş ortalaması  $56.12 \pm 11.79$  yıl, ortalama hastalık süresi  $20.37 \pm 8.34$  yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı  $34.31 \pm 7.63$  yıl olup, SS olmayan hastalarda yaş ortalaması  $46.57 \pm 16.67$  yıl, ortalama hastalık süresi  $4.75 \pm 5.16$  yıl ve ortalama hastalık başlangıç yaşı  $41.80 \pm 18.29$  yıl'dır. Her iki grup karşılaştırıldığında; ortalama yaş SS'lu grupta daha ileri yaşlar, ortalama hastalık süresi SS'lu grupta daha uzun, ortalama hastalık başlangıç yaşı SS'lu grupta daha erken yaşlar olarak bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
3. SS'lu grupta ortalama VKİ  $26.46 \pm 4.79$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama sistolik kan basıncı  $108.12 \pm 20.23$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $69.21 \pm 14.81$  mmHg bulunurken, SS olmayan grupta ortalama VKİ  $27.80 \pm 7.09$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama sistolik kan basıncı  $119.75 \pm 14.76$  mmHg, ortalama diastolik kan basıncı  $78.37 \pm 9.49$  mmHg bulunmuştur. VKİ yönünden gruplar arası farklılık önemsizken ( $p > 0.05$ ), ortalama sistolik ve ortalama diastolik kan basıncı değerleri SS'lu grupta daha düşük olarak bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
4. SS'lu hastaların ortalama adet kesilme yaşı  $33.78 \pm 6.76$  yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş  $33.06 \pm 6.32$  yıl, ortalama çocuk sayısı  $5.00 \pm 2.32$ 'dir. SS olmayan hastalarda kadın ve evli grupta ortalama adet kesilme yaşı  $48.83 \pm 10.16$  yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş  $33.26 \pm 6.61$  yıl, ortalama çocuk sayısı  $4.93 \pm 2.60$ 'dir. Gruplar arasında adet kesilme yaşı SS'lu hastalarda daha erken yaşlar olarak bulunurken ( $p < 0.05$ ), son doğum yaşı ve çocuk sayısı yönünden anlamlı farklılık yoktur ( $p > 0.05$ ).
5. SS'lu hastalardan 7 hasta (%21.9) son doğum sonrası 6-30 ay arasında adet gördüklerini sonra adetlerinin kesildiğini, 19 hasta (%59.4) son doğumdan sonra kan transfüzyonu yapıldığını, 19 hasta (%59.4) ölü doğumu olduğunu, 7 hasta (%21.9) son doğum sonrası çocuğunu emzirebildiğini söylerken, SS olmayan kadın grupta 14 hasta (%93.3) son doğum sonrasında adet gördüğünü, 2 hasta (%13.3) son doğum sonrasında kan transfüzyonu yapıldığını, 6 hasta (%42.9) ise ölü doğum yaptığını, 15 hasta (%100) son doğum sonrasında çocuğunu emzirdiğini belirtmiştir. Gruplar arasında son

doğum sonrası adet görme SS'lu grupta daha az, son doğum sonrası kan transfüzyonu SS'lu grupta daha fazla, son doğum sonrasında çocuğunu emzirebilme SS'lu grupta daha az sayıda bulunurken ( $p<0.05$ ), ölü doğum yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir ( $p>0.05$ ).

6. Gruplar klinik bakımdan karşılaştırıldığında; bulantı-kusma SS'lu hastalarda daha fazla, kilo kaybı SS'lu hastalarda daha fazla, baş ağrısı SS olmayan hastalarda daha fazla, saçlarda kuruluk SS'lu hastalarda daha fazla, ciltte renk değişikliği ve soluk görünüm SS'lu hastalarda daha fazla, soğuk intoleransı SS'lu hastalarda daha fazla, DI SS olmayan hastalarda daha fazla, aksiler ve pubik kıllarda dökülme SS'lu hastalarda daha fazla, ağız ve göz çevresindeki kırışıklık SS'lu hastalarda daha fazla olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
7. Gruplar klinik bakımdan karşılaştırıldığında; halsizlik-yorgunluk, hipertansiyon anamnezi, hipotansiyon anamnezi, saçlarda dökülme, kabızlık, uykuya meyil, yüz ve göz kapağında ödem, libido kaybı, DM yönünden gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ).
8. SS'lu hastalarda bakılan otoimmün markırlardan ANA hiçbir hastada pozitif görülmezken, anti-dsDNA 1 hastada pozitif bulunmuştur. SS olmayan grupta Langerhans hücreli histiositoz'lu hastamızda ANA pozitif (%2.6), empty sella sendromlu 1 hastada (%2.6) anti-dsDNA pozitif bulunmuştur. Her iki grup arasında ANA ve anti-dsDNA yönünden farklılık istatistiksel olarak önemsizdir ( $p>0.05$ ).
9. SS'lu 7 hastada Anti M, 24 hastada Anti Tg yüksek bulunmuş olup, ortalama Anti M  $15.76\pm 36.99$ , ortalama Anti Tg  $34.65\pm 40.22$  idi. SS olmayan grupta 6 hastada Anti M yüksek, 24 hastada Anti Tg yüksek bulunmuş olup, ortalama Anti M  $8.72\pm 30.55$ , ortalama Anti Tg  $37.17\pm 41.30$  idi. Gruplar arasında her iki parametre açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
10. Gruplarda hipotansiyon, hipoglisemi, hiponatremi'den en az birisi ile acile gelen hasta sayısı SS'da 17 hasta (%53.1), SS olmayan grupta 5 hasta (%12.5)'dir. Bu üç belirtiden en az biri/birkaçı yada tamamı ile acile gelen hastalar karşılaştırıldığında, SS'lu grupta daha fazla bu durumlar ile hastaneye gelme oranı bulunmuştur ( $\chi^2=13.82$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.05$ ).

11. Gruplar anemi bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $\chi^2=6.94$   $p=0.137$   $p>0.05$ ). Hastalar kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi yönünden karşılaştırıldığında, demir eksikliği anemisi yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizken ( $t=0.2$ ;  $p=0.865$ ,  $p>0.05$ ), kronik hastalık anemisi SS'lu grupta daha fazla sayıda bulunmuştur ( $t=2.00$ ;  $p=0.046$ ,  $p<0.05$ ).
12. Gruplar hemogram değerleri yönünden karşılaştırıldığında ortalama beyaz küre sayısı ve ortalama MCHC yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunurken ( $p>0.05$ ), ortalama hemoglobin ve ortalama hemotokrit değeri SS'lu grupta daha düşük, ortalama kırmızı küre sayısı SS'lu grupta daha düşük, ortalama MCV ve MCH değerleri SS'lu grupta daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
13. Gruplar biyokimya parametreleri yönünden karşılaştırıldığı zaman; ortalama kreatinin SS'lu grupta daha yüksek, ortalama AKŞ SS'lu grupta daha düşük, ortalama fosfor SS'lu grupta daha düşük, ortalama LDH SS'lu grupta daha yüksek olarak bulunurken ( $p<0.05$ ), BUN, Na, K, Cl, Ca, Mg, ALT, AST, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, demir, ferritin, SDBK bakımından farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
14. Bazal hormon düzeyleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; ortalama ST3 SS'lu grupta daha düşük, ortalama TSH SS'lu grupta daha yüksek, ortalama FSH SS'lu grupta daha düşük, ortalama PRL SS'lu grupta daha düşük, ortalama IGF-1 SS'lu grupta daha düşük olarak bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer hormon düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
15. SS'lu grupta 28 hasta (%87.5) total hipopituitarizm, 4 hasta (%12.5) parsiyel hipopituitarizm bulunurken, SS olmayan grupta 32 hasta (%80) total hipopituitarizm, 8 hasta (%20) parsiyel hipopituitarizm bulunmuştur.
16. ACTH sitümlasyon testinde; SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan kortizol değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

17. SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan TRH testine TSH cevabı bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ).
18. SS'lu ve SS olmayan gruplar tüm zamanlarda bakılan TRH testine PRL cevabı bakımından karşılaştırıldığında; SS'lu hastalarda PRL değerleri daha düşük olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
19. SS'lu ve SS olmayan gruplarda tüm zamanlarda bakılan LH-RH testine; LH ve FSH değerleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
20. Gruplar tüm zamanlarda bakılan ITT'ne kortizol cevabı ve ITT'ne GH cevabı değerleri bakımından birbiriyle karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).
21. SS'lu 30 hastaya L1-L4 lumbal vertebra ve femur boynunda DEXA ile KMY ölçümleri yapıldı. 6 hastada (%20) KMY normal aralıkta, 7 hastada (%23.3) osteopeni, 17 hastada (%56.6) osteoporoz vardı. SS olmayan 39 hastada KMY, DEXA ile değerlendirildi. 9 hastada (%23.1) KMY normal aralıkta, 14 hastada (%35.9) osteopeni, 16 hastada (%41) osteoporoz vardı. Gruplar DEXA ile elde edilen KMY'na göre değerleri karşılaştırıldığında osteopeni ve osteoporoz bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).
22. Hipofiz MR görüntülerinde; SS'lu grupta total empty sella (%78.1) ve parsiyel empty sella (%21.8) yüksek oranda görülürken, SS olmayan gruptaysa hipofiz makroadenomu (%52.5) ve hipofiz mikroadenomu (%5) daha yüksek görüldü.
23. SS ülkemizde halen yüksek oranda görülen bir sağlık sorunudur. Tanısında çoğu zaman dikkatli anamnez ve basit laboratuvar testleri yeterli olmaktadır. Hastalar hastaneye hipoglisemi, hipotansiyon, hiponatremi, koma gibi tablolarla gelebildiği için, bu klinik tablolarla acile gelen bayan hastalarda SS ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
24. SS için bazal PRL hormonu düzeyleri ve TRH testine PRL cevabının anlamlı düşük bulunması ile hastalarda bazal gonadotropin düzeyleri ve LH-RH

testine FSH, LH cevabının düşük bulunması, SS'nun belirleyici özelliği olarak öne çıkmıştır.

**25.** SS olmayan hastalarımız genellikle sekonder hipotiroidizm, postoperatif bazal hormon düşüklüğü, adrenal yetmezlik, hipogonadizm, cinsel fonksiyonlarda bozukluk, halsizlik-yorgunluk gibi nedenlerle gelmekte olup; bu hastalar dikkatli anamnez alınması, bazal hormonlarının düşüklüğü tespiti, sonrasında dinamik testlerin yapılmasıyla kolayca tanınırlar. Özellikle pituiter adenomlu hastalarda cerrahi tedavi sonrasında bazal hormon düşüklüğü varsa, postoperatif dinamik testler yapılmalı ve hipofiz yetmezliği tanısı netleştirilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky Ks (Eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. WB Saunders Company by Elsevier Science. Pennsylvania, USA. 2003;177-279.
2. Molvalılar S. Nöroendokrin regülasyon, ön hipofiz ve hipotalamusun hastalıkları. In: Sencer E (Ed). Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001 sayfa 22-63.
3. Akıncı B, Çömlekçi A. Hormon salmayan pituitier adenomlar. Türkiye Klinikleri 2006;2 (37):52-56.
4. Synder PJ. Gonadotroph and other clinically nonfunctioning pituitary adenomas. Cancer Treat Res 1997;89:57-72.
5. Kovasc K. Sheehan Syndrome. Lancet 2003 8;361(9356):520-2.
6. Synder PJ. Diagnosis of hypopituitarizm. Uptodate 14;1,2006.
7. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Eur J Endocrinol. 1996;135(1):27-33.
8. De Bellis A, Bizzarro A, Bellastella A. Pituitary antibodies and lymphocytic hypophysitis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19(1):67-84.
9. De Bellis A, Kelestimur F, Tanrıverdi F, et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarizm in patients with Sheehan's syndrome. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):147-52
10. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, et al. Body composition. IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(7):3368-72.
11. Ertürk E. Hipofiz görüntüleme yöntemleri. Türkiye Klinikleri 2006,2 (37):62-66.
12. Carlos JL, Carneiro J, Kelley RO. Nöroendokrin Hipotalamo-Hipofizer Sistem. Aytekin Y. (çeviri editörü). Basic Histology. Seventh Edition, İstanbul, 1993;20:462-471.
13. Guyton AC. Hipofiz hormonları ve hipotalamus tarafından denetlenmeleri. Gökhan N, Çavuşoğlu H (eds). Textbook of medical physiology. 7. Edition, İstanbul,1986;75:1275-1291.
14. Tetiker N. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. İstanbul, 2006, S:39-40.
15. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hipopituitarizm in an adult caucasion population in North Western Spain. Clin Endocrinol. (avf) 2001;55(6):775-40.
16. Saygılı F, Zengi A. Hipopituitarizm. Türkiye Klinikleri 2006,2 (37):19-25.
17. Rodriguez R, Andersen B. Cellular determination in the anterior pituitary gland: Pit-1 and Prop-1 mutations as causes of human combined pituitary hormone deficiency. Minerva Endocrinol 2003;28:123-33.

18. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol (oxf)* 2005;63(2):121-30.
19. Vnencak-Jones CL, Philips JA, Chen EY, et al. Molecular basis of growth hormone gene deletions. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85(15):5615-9.
20. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155-7.
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Çalışma Grubu, Hipofiz hastakıkları tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2008, sayfa: 30-31.
22. Ezzat S, Asa SL, Coudder W, et al. The prevalence of adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613-9.
23. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB. et al. Craniopharyngiomas. *Endocrinol Rev* 2006;27(4):371-97.
24. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70:145-60.
25. Agha A, Sherlock M, Brennan S, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90( 12):6355-60.
26. Lam KSL, Wang C. Yeung RTT, et al. Hypothalamic hypopituitarism following cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:643-51.
27. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, et al. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(6):777-83.
28. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(SupplA):SI 18-24.
29. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-6.
30. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis. Child* 1995;73(2):141-6.
31. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(5):481-8.
32. Tanrıverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 2008;159(1):7-13.
33. Agha A, Rogers B, Sherlock M, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4929-36.
34. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, et al. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005;118(12):1416-23.
35. Tanrıverdi F, Şenyurek H, Unluhizarci K. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2105-11.



36. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(4):573-9.
37. Dökmetas HS, Çolak R, Kelestimur F, Selçuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insülin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3713-3719.
38. Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am*. 1993;31:1147-53.
39. Jain KC, Varma A, Mahapatra AK. Pituitary abscess: a series of six cases. *Br J Neurosurg*. 1997;11:139-43.
40. Berger SA, Edberg SC, David G. Infectious disease in the sella turcica. *Rev Infect Dis*. 1986;8:747-55.
41. Lam KS, Sham MM, Tarn SC, Ng MM, Ma HT. Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med*. 1993;118:701-6.
42. Bakshi R, Fenstermaker RA, Bates VE, Ravichandran TP, Goodloe S Jr, Kinkel WR. Neurosarcoidosis presenting as a large suprasellar mass. Magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging* 1998;22:323-6.
43. Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, Mensen J, Buchfelder M, Muller M, Nomikos P. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 1997;40:713-22; discussion 722-3.
44. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
45. Makras P, Samara C, Antoniou M, et al. Evolving radiological features of hypothalamo-pituitary lesions in adult patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) *Neuroradiology* 2006;48(1):37-44.
46. Modan-Moses D, Weintraub M, Meyerovitch J, et al. Hypopituitarism in langerhans cell histiocytosis: seven cases and literature review *J Endocrinol Invest* 2001;24(8):612-7.
47. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: Disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006;9:35-45.
48. Daniel JC, Dave R, Daniel C, et al. Lymphocytic hypophysitis occurring simultaneously with a functioning pituitary adenoma. *Endocrine j* 2008, 55(4), 729-735.
49. Ünlühizarci K, Bayram F, Çolak R, Öztürk F, Selçuklu A, Durak AC, Keleştimur F. Distinct radiological and clinical appearance of lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1861-1864.
50. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic adenohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocrine J* 1997;44:1-10.

51. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2451-5.
52. Emral R. Ön hipofiz bezi yetersizliğinin nedenleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. Cilt 57, Sayı 1, 2004:45-52.
53. Wieland RG, Wieland JM. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency with antepartum pituitary infarction in a type I diabetic. *Obstet Gynecol* 1985;65(3 Suppl):585-595.
54. Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: Clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(1):63-70.
55. Dökmetaş HS, Selçuklu A, Colak R, et al. Pituitary apoplexy probably due to TRH and GnRH stimulation tests in a patient with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1999;22(9):698-700.
56. Semple PL, Webb MK, Villiers JC, Laws ER. Pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2005;56:65-72.
57. Mindel JS, Sachdev VP, Kline LB, et al. Bilateral intracavernous carotid aneurysms mimicking a prolactin-secreting pituitary tümör. *Surg Neurol* 1983;19:163-7.
58. Keleştimur F. Sheehan's syndrome, *Pituitary* 6: 181-188, 2003.
59. Cook JE, Bean WB, Franklin M, Embick JF. Postpartum necrosis of the anterior lobe of pituitary gland. *Arch Intern Med* 1951;87:517-532.
60. Abs R, Bengsston B-A, Hernberg-Stahl E, Monsan JP, Tauber JP, Wilton P, Wüster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical caresteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.
61. Molitch ME. Pituitary disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:457-70.
62. Gupta D, Gaiha M, Mahajan R, Daga MK. Atypical presentation of Sheehan's syndrome without postpartum hemorrhage. *J Assoc Physicians India* 2001;49:386-7.
63. Engelberth O, Jezkova K, Bleha O, Malek J, Bendl J. Autoantibodies in Sheehan's syndrome. *Vnitr Lek* 1965;11:737-41.
64. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4137-41.
65. Lopez-Karpovitchs X, Larrea F, Cardenas R, Valencia X, Piedras J, Diaz-Sanchez V, Alarcon-Segovia D. Peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobulins in Sheehan's syndrome and normal women during the menstrual cycle. *Rev Invest Clin* 1993;45:247-53.
66. Bakiri F, Bendib SE, 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.
67. Lust K, McIntyre HD, Morton A. Sheehan's syndrome-acute presentation with hyponatremia and headache. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:348-351.

68. Haddock L, Vega LA, Aguilo F, Rodriguez O. Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome. *John Hopkins Med J* 1972;131:80-99.
69. Özbey N, İnanç S, Aral F, Azezli A, Orhan Y, Sencer E, Molvalılar S. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-9.
70. Keleştimur F. GH deficiency and the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:443-4.
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 HS, Yöner Ö, Korkmaz S. A case of hypopituitarism diagnosed simultaneously with subacute thyroiditis. *Fırat Tıp Dergisi* 2002;7:4,889-892.
75. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:99-104.
76. Grimes HG, Brooks MH. Pregnancy in Sheehan's syndrome. Report of a case and review. *Obstet Gynecol Surv* 1980;35:481-8.
77. Sheehan HL, Murdoch R. Postpartum necrosis of anterior pituitary. Effect of subsequent pregnancy. *Lancet* 1938;2:123.
78. Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function tests in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:303-11.
79. Bayram F, Ünlühizarci K, Keleştimur F. A Retrospective investigation of the patients with Sheehan's syndrome seen in Erciyes University Medical School Hospital during the last 7 years. *Tur JEM* 6(3), 1996, s. 279-291.
80. Arnaout MA, Ajlouni K. Plasma vasopressin responses in postpartum hypopituitarism: impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:494-8.
81. Kan AK, Calligerous D. A case report of Sheehan syndrome presenting with diabetes insipidus. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1998;38:224-6.
82. Jialal I, Naidoo C, Norman RJ, Rajput MC, Omar MA, Joubert SM. Pituitary function in Sheehan's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984;63:15-19.
83. Iwaoka T. A case of hypopituitarism associated with Hashimoto's thyroiditis and candidiasis: lymphocytic hypophysitis or Sheehan's syndrome? *Endocr J* 2001;48:585-90.
84. Keleştimur F, Auernhammer C, Çolak R, et al. The baseline characteristics and the effects of GH replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome as compared to non-

- functioning pituitary adenoma. The Endocrine Society's 85th Annual Meeting 2003:19-22; Philadelphia, USA. 589.
85. Glgeli A, Tanriverdi F, Ser C, Gkce C, zesmi C, Bayram F, Keleştimur F. Utility of P300 auditory event-related potential latency in detecting cognitive function in growth hormone (GH) – deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;150:153-9.
  86. Saygılı F. Hipofiz hastalıkları. Kabalak T, Yılmaz C, Tztn M (eds). *Endokrinoloji El Kitabı*, 3.baskı, İzmir Güven Kitabevi;2004:73-101.
  87. Toogood A, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis, and Management, *Endocrinol Metab Clin N Am* 37(2008) 235-261.
  88. Kamel N. Adeno-Hipofiz. Erdogan G, Koloğlu S (eds). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2. baskı. MN Medikal & Nobel; 2005:70-99.
  89. Holmes SJ, Shalet SM. Characteristics of adults who wish to enter a trial of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:613-8.
  90. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, et al. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994;43:199-203.
  91. Klibanski A. Growth hormone and Cardiovascular risk markers. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(Suppl):109-15.
  92. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, et al. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;137:240-5.
  93. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372): 1881-93.
  94. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions. signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19(3):225-68.
  95. Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest* 2007;30(4):268-73.
  96. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
  97. Toogood A, Jones J, O'Neill P, et al. The diagnosis of severe growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:569-76.
  98. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.
  99. Bolu ŐE. Hipofiz hastalıkları tanısında kullanılan testler. *Trkiye Klinikleri* 2006;2 (37):5-18.

100. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P et al. Comparison between insülin induced hypoglycemia and growth hormone (GH) releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1615-8.
101. Gürsoy G. Hipopituitarizm. Editör: Kamel N. *Klinik Endokrinoloji, Endokrinolojide Laboratuvar-I, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları* 2000;4:27-41.
102. Dökmetaş HS, Çolak R, Ünlühızcı K. Adrenal yetmezlik düşünölen vakalarda hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksım değeriendirilmesi. *CÜ Tıp Faköltesi Dergisi* 1998;20:323-8.
103. Dökmetaş HS. Adrenal Fonksiyonların Değeriendirilmesi (Glukokortikoidler, Mineralokortikoidler). *Türkiye Klinikleri* 2005; 1(3):71-79.
104. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-31.
105. Clayton RN. Short Synacthen test versus insülin stress test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: controversy revisited. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(2):147-9.
106. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:823-6.
107. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low-dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol*. 1996;44:151-156.
108. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1301-5.
109. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, et al. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insülin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):838-43.
110. Nelson JC, Tindall DJ. A Comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978;275(2): 165-72.
111. Toogood A. Safety and efficacy of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(6): 1069-82.
112. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee; Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-34.
113. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, et al. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001;22(4):425-50.

114. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4444-9.
115. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6): 1995-2010.
116. Harle L, Basarla S, Dobs AS. Nebido: a long-acting injectable testosterone for the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(10):1751-9.
117. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Hypopituitarism. *Lancet* 2007;369(9571):1461-70.
118. Kiess W, Conway G, Ritzen M, et al. Induction of puberty in the hypogonadal girl practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Horm Res* 2002; 57(1-2):66-71.
119. Vicari E, Mongioi A, Calogero AE, et al. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism long-term follow-up. *Int J Androl* 1992;15(4):320-9.
120. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9(4):335-42.
121. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(1):39-45.
122. Dökmetaş HS. Adrenal yetmezlik. Özata M, Yöner A (eds). *Endokrinoloji metabolizma ve diabet*. 1. baskı, İstanbul, 2006;443-452.
123. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;4;336(8710):285-8.
124. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357(9254):425-31.
125. Bengtsson BA, Koppeschaar HP, Abs R, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4291-2.
126. İnanç ES. Sheehan Sendromlu Hastaların Endokrinolojik Açından Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1991.
127. Ratarasarn C, Rajatanavin R, Himathongkam T: Salient clinical features of Sheehan's syndrome. *J Med Assoc Thai* 1989;72:41-47.
128. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3861-8.
129. Paşa S. Sheehan sendromlu hastalarda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve growth hormon dışı replasman tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkileri. Uzmanlık tezi. Diyarbakır, 2006.

130. Purnell DC, Randall RV, Rynearson EH. Postpartum pituitary insufficiency: (Sheehan's syndrome): Review of 18 cases. *Mayo Clin Proc* 1964; 39:321-331.
131. Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Physician* 1998;244:261-6.
132. Pattanaungkul S, Chandraprasert S. Pregnancy in Sheehan's syndrome. *J Med Assoc Thai* 1989; 72:48-51 (Abstr.).
133. Şenyürek H. Kafa travmalı hastalarda hipofiz fonksiyonlarının akut dönemde değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Kayseri, 2005.
134. Cardoso AP, Dragosavac D, Araújo S, et al. Syndromes related to sodium and arginine vasopressin alterations in postoperative neurosurgery. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(3B):745-751.
135. Sheehan HL. Simmonds disease due to postpartum necrosis of the anterior pituitary following postpartum haemorrhage. *QJMed* 1939;32:277-309.
136. Dökmetaş HS, Kilicli F, Korkmaz S. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(5):279-283.
137. Sert M, Tetiker T, Kirim S. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J* 2003, 50(3),297-301.
138. Samaan NA. Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:145-54.
139. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, et al. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5987-92.
140. Iida M, Takomato S, Masuo M, et al. Transient lymphocytic panhypophysitis associated with SIADH leading to diabetes insipidus after glucocorticoid replacement. *Internal medicine* 2003, 42:991-995.
141. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, et al. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol* 2003;148(6):609-617.
142. Nishioka H, Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. *J Endocrinol Invest* 2005;28(6):528-33.
143. Hay ID, Klee GG. Thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:473.
144. Wartofsky L, Ingbar SH: Diseases of the thyroid. "Harrison's Principles of Internal Medicine. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf Rg, Martin JB, Fauci AS (eds). 12.edition. New York, McGraw-Hill Inc, 2004;p:2060-2084.
145. Nishiyama S, Takano T, Hidaka Y, et al. A case of postpartum hypopituitarism associated with empty sella: Possible relation to postpartum autoimmune hypophysitis. *Endocr J* 1993;40:431-438.
146. Jialal I, Desai RK, Rajput MC, Naidoo C, Omar MAK, Joubert S. Prolactin secretion in Sheehan's syndrome: Responses to thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide. *J Reprod Med* 1986;31:487-490.
147. Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Physician* 1988;37:223-227.

148. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*, 2008;63(4):709-18.
149. Molvalılar S, Orhan Y, Sencer E, Alp H. Evaluation of the hypothalamo-pituitary axis in patients with Sheehan's syndrome. *Açta Endocrinol* 1985; 109 (supp.270): 121. (Abstr.).
150. Hall R, Jormston B, Besser GM, Cryer RJ, McKendrick M. Thyrotropin-releasing hormone test in diseases of the pituitary and hypothalamus. *Lancet* 1972; 1:759-762.
151. Lamberg BA, Gordin A. Abnormalities of thyrotrophin secretion and clinical implications of the thyrotrophin releasing hormone stimulation test. *Ann Clin Res* 1978;10(3):171-83.
152. Özışık U. Hipotalamo-hipofizer sistem hastalıklarında hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 1992.
153. Burke CW. The pituitary megatest: outdated? *Clin Endocrinol* 1992;36, 133-134.
154. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, et al. Hipotalamus-hipofiz eksenı. Tuzcu M. (çeviri editörü). *Cecil Essential of Medicine*. Yüce yayınları, İstanbul, 1995; s:462-468.
155. Molvalılar S. İç Hastalıkları (Semiyoloji). Molvalılar S. (ed) Alfa Basım-Yayın-Dağıtım, İstanbul. 1992;236.
156. Chanson P, Saleneve S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2004;29(4):271-75.
157. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkinson CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2752-2756.
158. Schneeberg NG, Perloff WH, Israel SL. Incidence of unsuspected Sheehan's syndrome. *JAMA* 1960; 172-20-27.
159. Aono T, Minagawa J, Kinugasa T, Tanizawa O, Kurachi K. Response of pituitary LH and FSH to synthetic LH-releasing hormone in normal subjects and patients with Sheehan's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 1046-1052.
160. Jialal I, Moodley J, Joubert S. Successful pregnancy following clomiphene citrate therapy in Sheehan's syndrome. *Fertil Steril* 1984;42:796-797.
161. Martin JE, MacDonald PC, Kaplan MN. Successful pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *N Eng J Med* 1970; 282:425-426.
162. Synder PJ. Diagnosis of hypopituitarism. Uptodate 14.1, 2006.
163. Lamberton RP, Jackson IMD. Investigation of hypothalamic and pituitary disease. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:509-529.
164. Paword SR. A retrospective audit of the combined pituitary function test, using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36(2):135-9.
165. Işıldak M, Yıldız OB. Gonadotropinler ve hastalıkları. *Türkiye Klinikleri* 2006;2(37):45-51.
166. Landon J, Greenwood FC, Stamp TCB, Wynn V. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other



- tests of pituitary and adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J Clin Invest* 1966; 45:437-449.
167. Wass JAH, Besser GM. Test of pituitary function: Endocrinology, De Groot LJ (ed). 2nd edition WB Saunders company, Philadelphia p: 492-502, 1989.
168. Harsoulis P, Marshall JC, Kuku SF, Burke CW, Landon DR, Fraser TR. Combined test for assessment of anterior pituitary function. *Bri Med J* 1973;4, 326-329.
169. Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Rushede J. Reliability of the 30 minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47, 272-274.
170. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycemia in corticosteroid treated and normal subjects. *Bri J of Surgery* 1969;56, 216-219.
171. Tanrıverdi F. Kafa travmasına bağlı hipofiz yetmezliği gelişiminde APO E polimorfizminin araştırılması. *Yan Dal Uzmanlık Tezi, Kayseri*, 2007.
172. Ammari F, Issa E, Millward E, Scanlon MF. A comparison between short ACTH and insulin stress tests for hypothalamo-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol* 1996;44:473– 476.
173. Frantz AG, Rabkin MT. Human growth hormone: Clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids. *N Eng J Med* 1964; 271:1375-1381.
174. DiZerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet* 1978;132: 348-353.
175. Molvalılar S, Sencer E, Yılmaz M, Argun A, Devrim S, Alp H. Evaluation of the hypothalamo-pituitary axis in patients with Sheehan's syndrome. *Med Bull İstanbul* 1980; 13:1-9.
176. Bhatnagar N. Assessment of anterior pituitary function using the combined insulin stress test. *Natl Med J India* 1992;5(3):129-33.
177. Butler PC, Rizza RA. Regulation of carbohydrate metabolism and response to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18-1-19.
178. Özbey N. Büyüme hormonu hastalıkları. *Türkiye Klinikleri* 2006;2 (37):30-36.
179. Colao A, Carolina DS, Rosario P, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1919-24.
180. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386 –2390.
181. Lees B, Pugh M, Siddle N, Stevenson JC. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established on hormone replacement therapy. *Osteop Int* 1995;5:344 –348.

182. Robert D. Murray, Adams JE, Shalet SM. A Densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):432-43.
183. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleischer N. Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome. *Am J Med* 1983;75(4):585-91.
184. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994, 9;330(23):1651-62.
185. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(6):1173-9.
186. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5471-7.
187. Keleştimur F, Ünal A, Başer E, et al. Sheehan sendromunda diazepam ve haloperidol kullanılmasına bağlı koma. *Erciyes Tıp Dergisi* 1989;11:246-248.