



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER VE CERRAHİYE BAĞLI BOŞ SELLA OLGULARINDA  
ÖN HIPOFİZ HORMON YETERSİZLİĞİ VE HAYAT KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. HAFİZE TİTİZ

DÜZCE-2015





T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER VE CERRAHİYE BAĞLI BOŞ SELLA OLGULARINDA  
ÖN HİPOFİZ HORMON YETERSİZLİĞİ VE HAYAT KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. HAFİZE TİTİZ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Doç. Dr. YUSUF AYDIN

DÜZCE-2015

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam Doç. Dr. Yusuf AYDIN' a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tansu SAV, değerli hocalarım Doç. Dr. Fatih ERMİŞ, Doç. Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ, Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Uzm. Dr. Elif ÖNDER' e, ihtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Prof. Dr. Hakan ÖZHAN, Doç. Dr. Enver Sinan ALBAYRAK, Yrd. Doç. Dr. Osman KAYAPINAR, Prof. Dr. Peri Meram ARBAK, Prof. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Doç. Dr. Leyla YILMAZ AYDIN, Yrd. Doç. Dr. Ege Güleç BALBAY, Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK, Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR' e

İstatistik çalışmalarımnda yardımları için Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve yoğun bakım hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hafize TİTİZ

## ÖZET

**Giriş:** Primer boş sella (PBS) sıklıkla nöroradyolojik araştırmalar esnasında rastlantısal olarak tespit edilmektedir. PBS ile takip edilen hastaların hipofizer fonksiyonları sıklıkla normal olmakla birlikte farklı derecelerde hipopituitarizmin neden olduğu ciddi klinik bulgulara da rastlanabilmektedir. Post-operatif boş sella (POBS), günümüzde hipofizer yetmezlik vakalarının çoğunluğunu oluşturmakla birlikte, daha çok hipofizer tümör ve bunun tedavisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada amacımız parsiyel boş sella, total boş sella ve POBS ile takip edilen hastalarda hormon eksiklik tiplerinin ortaya konulması, hayat kalite anketi ile hayat kalitesinin değerlendirilmesi, boş sellaya yol açabilecek etyolojik faktörlerin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Çalışmaya Düzce Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Ocak 2012- Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran, ortalama yaşı  $50.90 \pm 15.12$  olan 49 kadın ve 26 erkek boş sella saptanan hasta alınmıştır. Hormonal ve radyolojik değerlendirme için kontrollerine gelmeyen hastalarla, kronik böbrek yetmezliği olanlar ve onsekiz yaşından küçük olanlar çalışmamıza alınmadı.

Tüm hastaların kemik mineral dansitometresi ölçüldü. Sözlü ve yazılı onamlarının alınmasının ardından Short Form 36 (SF-36) uygulandı.

Hastaların bazal ön hipofiz hormonları ve bunların periferik hormon düzeyleri incelendi. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın ve büyüme hormonu (BH) rezervinin değerlendirilmesinde hastalara İnsulin tolerans testi (İTT) uygulandı. Testin kullanılması kontrendike olduğu durumlarda hastalara standart ACTH stimölasyon testi yapıldı. Hastalar hipofiz manyetik rezonans (MR) sonuçlarına göre (hipofiz bez kalınlığı  $\geq 3$  mm ve sella'nın  $< 50\%$  nin serebrospinal sıvı ile dolu olanlar parsiyel boş sella, hipofiz bez kalınlığı  $\leq 2$  mm ve sella'nın  $> 50\%$  nin serebrospinal sıvı ile dolu olanlar boş sella, operasyona sekonder boş sella) üç gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan olgular MR bulgularına göre parsiyel boş sella (Grup 1), total boş sella (Grup 2) ve POBS (Grup 3) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup 1 deki 9 (26.5%) hastada herhangi bir hormone eksikliğine rastlanmazken, Grup 2'de 15 (75%) olguda, Grup 3'te 10 (47.6%) olguda ve Grup 1'de 7 (20.6%) olguda panhipopituitarizm tespit edildi. Panhipopituitarizm oranı Grup 2'de diğer iki gruba oranla anlamlı derecede

yüksekti. SF-36 sonuçlarını değerlendirdiğimizde Grup 3'te fiziksel rol kısıtlılığı puan ortalaması Grup 1 ve Grup 2 ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken (sırasıyla  $p < 0.001$ ;  $p = 0.043$ ); Grup 1'in genel sağlık puan ortalaması diğer iki gruplarının ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p$  değerleri 0.019; 0.002).

**Sonuçlar:** Parsiyel boş sella ve POBS nedeniyle takip ettiğimiz hastaların bir kısmında hormon eksikliğine rastlanmazken, total boş sella ile takip edilen olguların %75'inde panhipopituitarizm mevcuttu. Ayrıca total boş sella olgularının tümünde en az bir hormon eksikliği tespit edildi. Total boş sella ile takip edilen bayan olguların femur T skorları, parsiyel boş sella ile takipli bayan olgulardan anlamlı derecede düşük olarak bulunurken, erkek olgular arasında farklılık tespit edilmedi. Boş sella (parsiyel ve total) ve POBS nedeniyle takipli olgularda hayat kalitesi belirgin azalmakla birlikte, genel sağlık algısı ve fiziksel rol kısıtlılığında boş sella grupları arasında da farklılıklar mevcuttu.

## ABSTRACT

**Introduction:** Primary empty sella (PES) is often found incidentally during neuroradiological studies. Although pituitary function is usually normal in patients with PES, it could be associated with serious clinical conditions including different degrees of hypopituitarism. Post-operative empty sella (POES), the most common group, results from pituitary adenoma and their treatments. Our aim is to compare anterior pituitary functions, evaluate to etiological factor and quality of life (QoL) with Short Form- 36 (SF-36) between patients with PES (total and partial) and POES.

**Material and Methods:** We retrospectively evaluated the clinical data of seventy-five patients (49 women, 26 men) who were registered to clinic of Duzce University School of Medicine between January 2012 and December 2014. The average age was  $50.90 \pm 15.12$  years. Subjects who didn't attend the control visit for hormonal and radiological evaluation, were younger than eighteen and had chronic renal failure were excluded.

After the patient gave informed consent to participate in the study, we performed SF-36 to evaluate the QoL. The bone mineral density was assessed by Dual-energy X-ray absorptiometry.

Basal anterior pituitary and its target hormones were measured. When we determined low basal cortisol levels and/or low insulin like growth factor-1 levels, underwent insulin tolerance test (ITT) or synacten test. Radiologically, boş sella is defined as partial when less than 50% of the sella is filled with cerebrospinal fluid (CSF) and pituitary gland thickness is  $\geq 3$  mm. When more than 50% of the sella is filled with CSF and pituitary gland thickness is  $\leq 2$  mm, is defined total.

**Results:** We classified the patients according to the radiological findings as partial empty sella (Group 1), total empty sella (Group 2) and POES (Group 3). 9 (26,5%) patients in Group 1 didn't have any hormone deficiency however 15 (75%) patients from Group 2 and 10 (47,6%) patients from Group 3 and 7 (20,6%) patients from Group 1 had panhypopituitarism. The ratio of panhypopituitarism was significantly higher in group 2.

According to SF-36 scales, Mean score of physical role functioning was significantly higher in Group 3 ( $p_{1-3}<0.001$ ;  $p_{2-3}=0.043$ ). Score of general health perceptions was significantly lower in Group 1 ( $p_{1-2}=0.019$ ;  $p_{1-3}=0.002$ ).

**Conclusion:** There was panhypopituitarism in %75 of patients with total empty sella, although hormone deficiency was not determined in some of our patients who were followed with partial empty sella and POBS. Furthermore at least one hormone deficiency was determined in all patients with total empty sella. While femoral T-scores of female patients with total and partial empty sella were significantly low, there was not any difference in male patients. QoL in pituitary deficiency were affected in adults, the results showed to physical role functioning and general health perceptions significant difference between groups.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Anatomi.....	3
2.3. Embriyoloji.....	6
2.4. Hipotalamus-Hipofiz Aksının Fizyolojisi.....	7
2.4.1. Hipotalamo-Pituiter-Adrenal Aks.....	10
2.4.2. GH-IGF-1 Aksı.....	11
2.4.3. Tiroid Hormon ve Gonadal Aks.....	11
2.5. Hipofiz Bezi Radyolojik Görüntüleme.....	12
2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme.....	13
2.5.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.6. Hipofiz Yetmezliği.....	16
2.6.1. Hipopituitarizm Tanımı ve Nedenleri.....	16
2.6.1.1. Hipopituitarizmin Gelişimsel ve Kalıtsal Nedenleri.....	17
2.6.1.2. Hipopituitarizmin Edinsel Nedenleri.....	18
2.6.2. Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları.....	20
2.6.3. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı.....	21
2.6.3.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler	

.....	24
2.6.3.1.1. İnsülin Tolerans Testi.....	24
2.6.3.1.2. ACTH Stimülasyon Testi.....	24
2.6.3.1.3. Glukagon Testi.....	25
2.6.3.1.4. Metirapon Testi.....	25
2.7. Hipofizer Yetmezlikte Tedavi.....	26
2.8. Yaşam Kalitesi Tanımı ve Değerlendirilmesi.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
4. BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ.....	51
7.KAYNAKLAR.....	54
8.EKLER.....	58
8.1. SF-36 formu.....	58

## **TABLolar:**

Tablo 1: Hipofiz Yetmezliğinin Başlıca Nedenleri

Tablo 2: SF-36'nın Türk Toplumunu Standartları

Tablo 3: Olguların Demografik zellikleri

Tablo 4: Hastaların Bazal Hormon Değerleri

Tablo 5: Hastaların Hemogram ve Biyokimya Sonuçları

Tablo 6: Hastaların Lipit Parametre Sonuçları

Tablo 7A: Erkek Boş Sella Olgularının Tüm Vücut Kemik Dansitometri Sonuçları

Tablo 7B: Kadın Boş Sella Olgularının Tüm Vücut Kemik Dansitometri Sonuçları

Tablo 8: Olguların Hormon Eksikliklerine Göre Sınıflandırılması

Tablo 9: SF-36 Puanlarının Yaş Değişkeni ile İlişkisi

Tablo 10: Olguların SF-36 Sonuçları

## **şEKİLLER:**

şekil 1: Kavernoş Sinüs Anatomisi

şekil 2: Hipofiz Bezi ve Anatomisi

şekil 3: Hipofizer Aks Diyagramı

şekil 4A: Normal Hipofiz Bezinin MR görüntüsü

şekil 4B: Total Boş Sella Olgusunun MR Bulguları

şekil 5: Grupların Cinsiyet Dağılımı

şekil 6: Olguların Hipofizer Yetmezlik Etyolojilerine Göre Sınıflandırılması

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**ACTH:** Adrenokortikotrop Hormon

**AVP:** Arjinin Vazopresin

**BH:** Büyüme Hormonu

**cm:** Santimetre

**CRH:** Kortikotrop Salgılatıcı Hormon

**Dİ:** Diabetes İnsipitus

**dl:** Desilitre

**DM:** Diyabetes Mellitus

**DST:** Deksametazon Supresyon Testi

**ECLIA:** Elektrokemilüminesan immunassay

**FSH:** Folikül Stimüle Edici Hormon

**GHD:** Growth Hormone Deficiency-Growth Hormon Eksikliği

**GHRH:** Growth Hormon Salgılatan Hormon

**GIH:** Growth Hormon İnhibitör Hormon

**GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormon

**gr:** Gram

**HH:** Hipogonadotropik Hipogonadizm

**hMG:** Human Menopausal Gonadotropin

**HPA:** Hipotalamo-Pituiter-Adrenal

**HT:** Hipertansiyon

**IGF:** İnsülin-like Growth Factor

**IRMA:** İmmunoradiometric assay

**İTT:** İnsülin Tolerans Testi

**IU:** International Unit

**i.m.:** İntramüsküler

**i.v.:** İntravenöz

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**kg:** Kilogram

**L:** Litre

**LH:** Lüteinleştirici Hormon

**mcg:** Mikrogram

**mg:** Miligram

**mIU:** Mili International Unit

**ml:** Mililitre

**mm:** Milimetre

**mmol:** Milimol

**MR:** Magnetik Rezonans

**PBS:** Primer boş sella

**PIH:** Prolaktin İnhibitör Hormon

**POBS:** Post-operatif boş sella

**POMC:** Proopiomelanokortin

**PRL:** Prolaktin

**RIA:** Radyoimmünoassay

**SD:** Standart Deviyasyon

**SF-36:** Short form 36

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**sT3:** Serbest Triiyodotironin

**sT4:** Serbest Tiroksin

**s.c.:** Subkutan

**TBH:** Travmatik Beyin Hasarı

**TRH:** Tirotropin Salgılatan Hormon

**TSH:** Tiroid Stimüle Edici Hormon

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**Ü:** Ünite

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**WHO:** World Health Organization

**µg:** Mikrogram

**pg:** Pikogram

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz bezi salgıladığı hormonlar aracılığıyla, vücutta çeşitli hedef organlara etki ederek önemli fizyolojik olaylara katkıda bulunan nöroendokrin bir organdır (1). Sfenoid kemiğin intrakranyal yüzündeki sella turcica adı verilen bölgede yerleşmiştir (2). Fonksiyon ve embriyolojik orijin açısından birbirinden farklı olmak üzere adenohipofiz (ön lob) ve nörohipofizden (arka lob) oluşur. Hipofiz bezinin arka lobu, salgı yapma fonksiyonu olmayan, hipotalamustan salgılanan arjinin vazopressin (AVP) ve oksitosin için depo görevi yapan bölümdür. Anterior lob bezin %80' ini oluşturur ve buradan beş temel hormon salgılanır. Bunlar; adrenal bezleri uyaran adrenokortikotrof hormon (ACTH), tiroid bezini uyaran tirod stimülan hormon (TSH), gonadları kontrol eden gonadotropinler, Folikül Stimüle Edici Hormonve Lüteinleştirici Hormon (FSH ve LH), laktasyondan sorumlu prolaktin ve büyümedeki bilinen etkisinin yanında birçok metabolik ve fizyolojik olaylarda yer alan büyüme hormonudur (1-5).

Hipofiz hormonlarından bir veya daha fazlasında eksiklik olması durumuna hipopitüitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) denir. Bir veya birkaç hipofiz hormonunun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopitüitarizm olarak adlandırılırken tüm hipofiz bezi hormonlarında eksiklik olması durumuna panhipopitüitarizm denir. Sadece bir hipofiz hormonu eksikliği olması durumu ise selektif veya izole hipopitüitarizm olarak adlandırılır (1, 3).

Hipofizer yetmezlik ön hipofiz bezinin destruksiyonuna bağlı ise primer, hipofizi uyaran hipotalamik faktörlerin salgılanmasındaki bozukluğa bağlı ise sekonder olarak adlandırılır. Hipopituitarizmde semptom ve bulgular hormon eksikliğinin tipine ve derecesine göre değişir. Asemptomatik olgular mevcut olduğu gibi hastalar klinik halsizlik, yorgunluk, anemi gibi spesifik olmayan bulgulardan komaya kadar değişik klinik durumlarla başvurabilirler. Eğer altta yatan neden sella tursica veya parasellar bölgede yer kaplayan kitle veya tümörse bunlara bağlı olarak başağrısı, görme alanı defekti gibi bası semptom ve bulguları da görülebilir (6).

Toplumda erişkin popülasyonda hipopituitarizmin insidansı yıllık milyonda 8-10 yeni vaka olup, bu durum kişilerde artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Regal ve arkadaşları İspanya'nın kuzeybatısında hipofizer yetmezlik prevalansını Ocak-Aralık 1992'de 29/100 000 ve Ocak-Aralık 1999'da 45.5/100 000 olarak bulmuşlardır. Lamberts

ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında ise hipofizer yetmezlik prevalansı 46/100 000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda hipofizer yetmezlik vakaları daha çok hipofizer tümör ve bunun tedavisine bağlı olarak ortaya çıkmıştır (6, 7).

Bu bilgiler ışığında biz de, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Anabilimdalı'nda Ocak 2012- Aralık 2014 tarihleri arasında boş sella tanısıyla takip edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımını saptanmayı, hormonal değerlendirme yapılarak hormon eksikliklerinin alt tiplerini ve etyolojik faktörlerin belirlenmesini, yaşam kalite anketi (SF-36) ile hayat kalitesini değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Hipofiz beziyle ilgili bilinen en eski tanım Galen tarafından yapılmıştır. Galen, M.S. 150 yıllarında hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegma (müküs) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve müküs salgıladığını öne sürmüştür. Kullanmakta olduğumuz glandula pituitaria terimi, phlegma salgılayan bez anlamını taşımaktadır (4, 2). 18. yüzyıl başlarında De Haen ilk defa hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir. 1742 de hipofizial portal sistem Joseph lieutaud tarafından anlatılırken, 1772 yılında Saucerotte akromegaliye değinmiştir. 1838 yılında Rathke ise hipofiz bezinin embriyolojisini tarif etmiştir (4, 5). 20. yüzyılın başlarında ise Pierre Marie ve Cushing çalışmaları ile hipofiz hormonları izole edilmiştir (6).

16 Mart 1907'de Avusturya'da Hermann Schloffer ilk transsfenoidal yolla adenoma eksizyonu operasyonunu gerçekleştirmiştir (5). 1910 yılında transsfenoidal cerrahiye başlayan Cushing 20 yılda 247 hasta opere etmiştir. Boş sella ise ilk olarak 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsilerde tespit edilmiştir (7, 30).

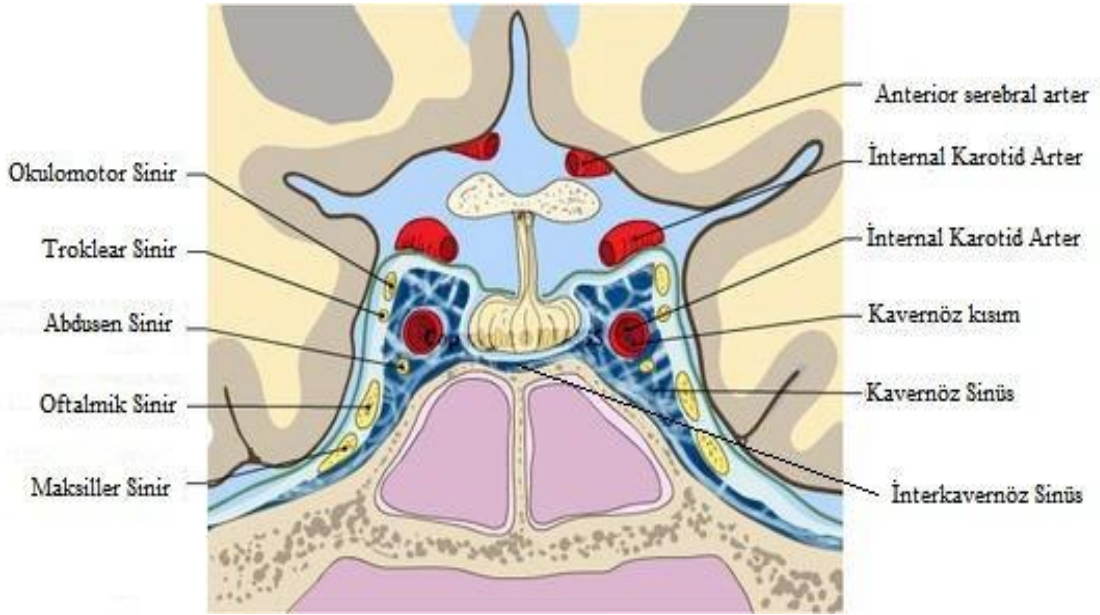
### 2.2. ANATOMİ

Hipofiz bezi anatomik olarak sfenoid kemiğin intrakranyal yüzündeki sella turcica'nın fossa hipofizialis adı verilen kısmı içerisinde yerleşmiştir. Sella bölgesi önde tuberkulum sella ve orta klinoid proçesler, arkada dorsum sella ve arka klinoid proçesler ile sınırlıdır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid proçesler yer alır (5,8).

Hipofiz bezi gri-kırmızı renkte, ortalama ön arka çapı 10 mm, eni 12 mm, yüksekliği 6 mm'dir. Ağırlığı 600 miligram (mg) olup, oval şekillidir (9). Bezin üst kısmındaki dura mater, klinoidler hizasında birleşerek diafragma sella adı verilen çatıyı oluşturur. Dura materin sella içerisine uzanan tek tabakası periostal örtüdür. Hipofiz bezi ekstradural bir dokudur ve serebrospinal sıvı ile doğrudan ilişkisi yoktur. Diaphragma sella'nın ortasında foramen diaphragmaticus adını alan bir açıklık mevcuttur ve buradan

hipofiz sapı geçer. Bu yapı genellikle orta hattan değil, dorsum sellae'ya daha yakın olacak şekilde yatık seyreder. Diyaframın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz sapı (infundibulum) aracılığı ile hipofiz bezi tuber cinerum düzeyinde hipotalamusa bağlanır (3, 4, 5, 9).

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Kavernöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka ince konnektif dokudan ve 3. 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur (10). Karotis arter ve 6. kranial sinir kavernöz sinüs içerisinde bulunur (Şekil 1). Kavernöz sinüsleri birleştiren sirkülöz sinüsler, gerek hipofiz bezine olan yakın komşulukları, gerekse de bağlantıları ve gösterdikleri varyasyonlar açısından cerrahide, özellikle transsfenoidal yaklaşımlarda dura diseksiyonu sırasında kanamalara neden olabileceğinden ayrı bir önem taşır (11).



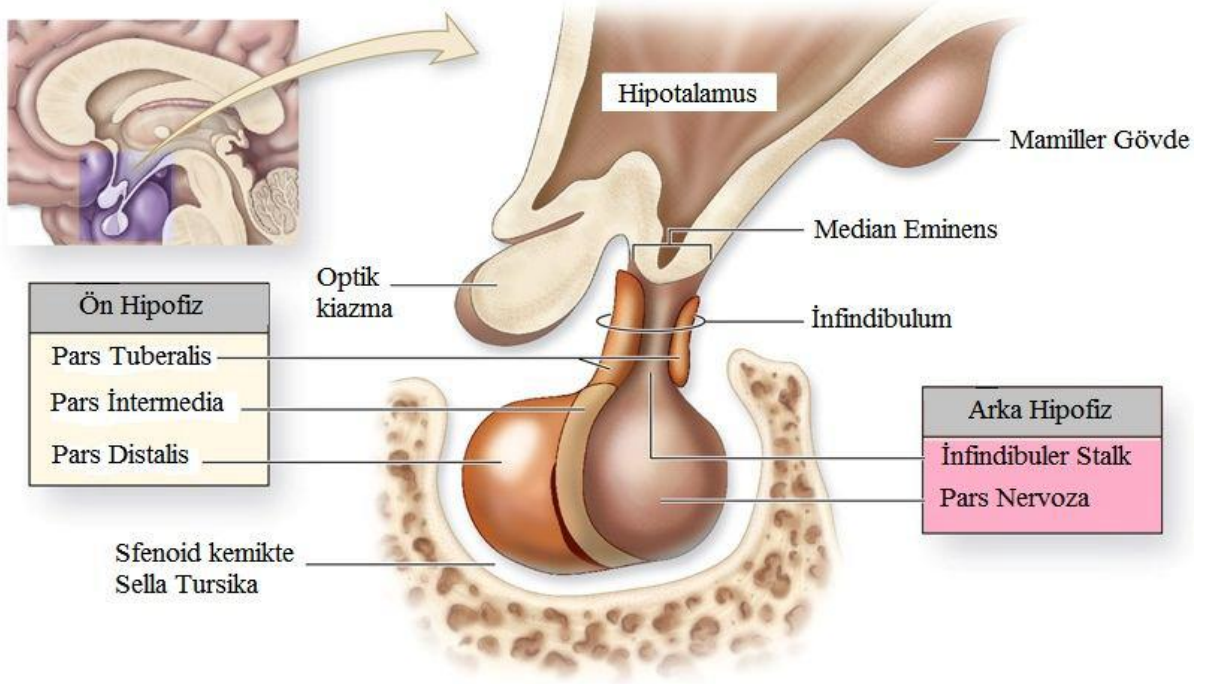
Şekil 1. Kavernöz sinüs anatomisi (1)

Hipofiz bezinin kanlanması süperior ve inferior hipofizeal arterler tarafından sağlanır. İnterior hipofizeal arterler sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir ve direkt olarak internal karotid arterden ayrılır. Süperior hipofizeal arterler ise her iki tarafta

birden fazla sayıda bulunur; internal carotid arter, süperior cerebral arter ve posterior cerebral arterden ayrılır. İnférieur hipofizeal arterler nörohipofiz çevresinde, süperior hipofizeal arterler ise infundibulum'un çevresinde birer arter ağı oluşturur. Süperior hipofizeal arter'den çıkan dallar genellikle eminentia mediana ve infundibulum'un üst kısımlarındaki sinuzoidlerde, inferior hipofizeal arter'den çıkan dallar ise genellikle infundibulum'un alt kısmı ve nörohipofizdeki sinuzoidlerde sonlanır. İnfundibulum'daki sinuzoidler, hipofizial portal venler ve adenohipofizdeki sinuzoidlerin oluşturduğu sisteme hipofiz'in portal sistemi denir (5, 9, 11).

Adenohipofiz kavernöz sinüslere drene olur. Hipofizer portal sistem ile bağlantılı olan kavernöz sinüs petrozal sinusa drene olur. Hormon örnekleme amacıyla petrozal sinüs kataterize edilebilmektedir. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinuzoidler, inferior hipofizial ven aracılığıyla beyin venöz sinüslerine direne olur (4, 9).

Hipofiz bezi fonksiyon ve embriyolojik orijin açısından birbirinden farklı olmak üzere adenohipofiz (ön lob) ve nörohipofiz (arka lob) olmak üzere iki lobdan oluşur (6). Anterior lob bezin %80'ini oluşturur ve gebelik sırasında hacmi iki katına kadar artabilir (9, 10). Adenohipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Pars distalis, ön hipofiz bezinin büyük bir kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur. Pars intermedia, pars distalis ile posterior hipofiz arasında uzanır ve hipofizial klef ile pars distalisten ayrılır. Pars tuberalis ise infundibulumu sarar. Nörohipofiz de kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminans ve infundibulumdur. Pars nervosa, arka hipofizin büyük bölümüdür (9, 11).



Şekil 2. Hipofiz bezi ve anatomisi (11)

### 2.3. EMBRİYOLOJİ

Hipofiz bezi intrauterin hayatın dördüncü ve beşinci haftalarında iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) ve infundibulumdan (nörohipofizeal divertikulum) gelişir. İki farklı kaynaktan köken alarak geliştiği için de iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Hipofizin glandüler bölümü olan adenohipofiz orofarinksin ektodermal uzantısı olan Rathke kesesinden meydana gelir. Rathke kesesi ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur (12,14). Pluripotent kök hücrelerde eksprese edilen transkripsiyon faktörleri ile lokal büyüme faktörlerinin etkileşimiyle adenohipofize farklılaşır. Transkripsiyon faktörü Pit-1, somatotroplarda, laktotroplarda ve tirotroplarda GH, PRL ve TSH'nin hücreye özgü ekspresyonunu belirler. Transkripsiyon faktör Prop-1, Pit-1 spesifik soylarının olduğu kadar gonadotroplarında gelişimini indükler. Gonadotrop hücre gelişimi, nükleer reseptörlerin, steroidogenik faktörün ve DAX-1'in ekspresyonları ile de ayrıca tanımlanır (13,15). Nörohipofiz ise, 3. ventrikülden dışa doğru çıkan diensefalona ait bir keseden

oluşur. Diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantı olan infundibulum nörohipofize farklılaşır (14).

Ön hipofiz hormonlarının yapımı büyük ölçüde intrauterin 9. haftadadır. 17. haftada hipotalamo-hipofizer sistem aktif hale geçer (16).

## **2.4. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSİNİN FİZYOLOJİSİ**

Santral sinir sistemi hipotalamus ve hipofiz aracılığıyla hormon yapımını düzenler. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu ve salgılama fonksiyonu hipotalamusdan, hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize ulaşan salgılatıcı ve/veya baskılayıcı diğer hormonların kontrolünde olmaktadır (10, 17). Fizyolojik açıdan hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır; adenohipofiz ve nörohipofiz. Hipofiz ön lobundan altı adet ve arka lobundan iki adet olmak üzere toplam sekiz adet peptid hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde çok önemli role sahiptirler. Ön hipofizin immünohistokimyasal incelemesinde beş ayrı hücre grubundan bahsedilebilir. Bu hücre grubunun yaklaşık % 30-40'nı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar oluşturur ve anterior hipofizin lateralinde yerleşirler. % 20 kadar Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplar oluşturur ve adenohipofizin santral kısmında yerleşmişlerdir. Gonadotroplar, pituitier hücrelerin %10'unu oluşturur hem FSH hem de LH salgırlar. Gonadotropların küçük bir kısmı yalnızca birini salgılar. Hipofiz hücrelerinin yalnızca %5'i tirotroplardır. Ayrıca hipofizer hormon salgılamayan ancak parakrin fonksiyon gösterdikleri düşünülen follikülostelat hücreler de vardır. Follikülostelat hücrelerin fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü ve follistatin gibi büyüme faktörlerini salgıladıkları gösterilmiştir (10, 17, 18).

Genel olarak hipofiz hormon düzeyleri gün içinde dalgalanma gösterir ve salgılanmaları hedef organdan salgılanan hormonların feedback inhibisyonuna bağlıdır. Prolaktin salgılanması istisna olarak dopaminin sürekli tonik inhibisyonu altında düzenlenir. Büyüme hormonu (BH-somatotrop hücre), vücuttaki birçok metabolik fonksiyonları, özellikle protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar. Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler), bazı adrenokortikal hormonların sekresyonunu kontrol ederek, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler. Tiroid

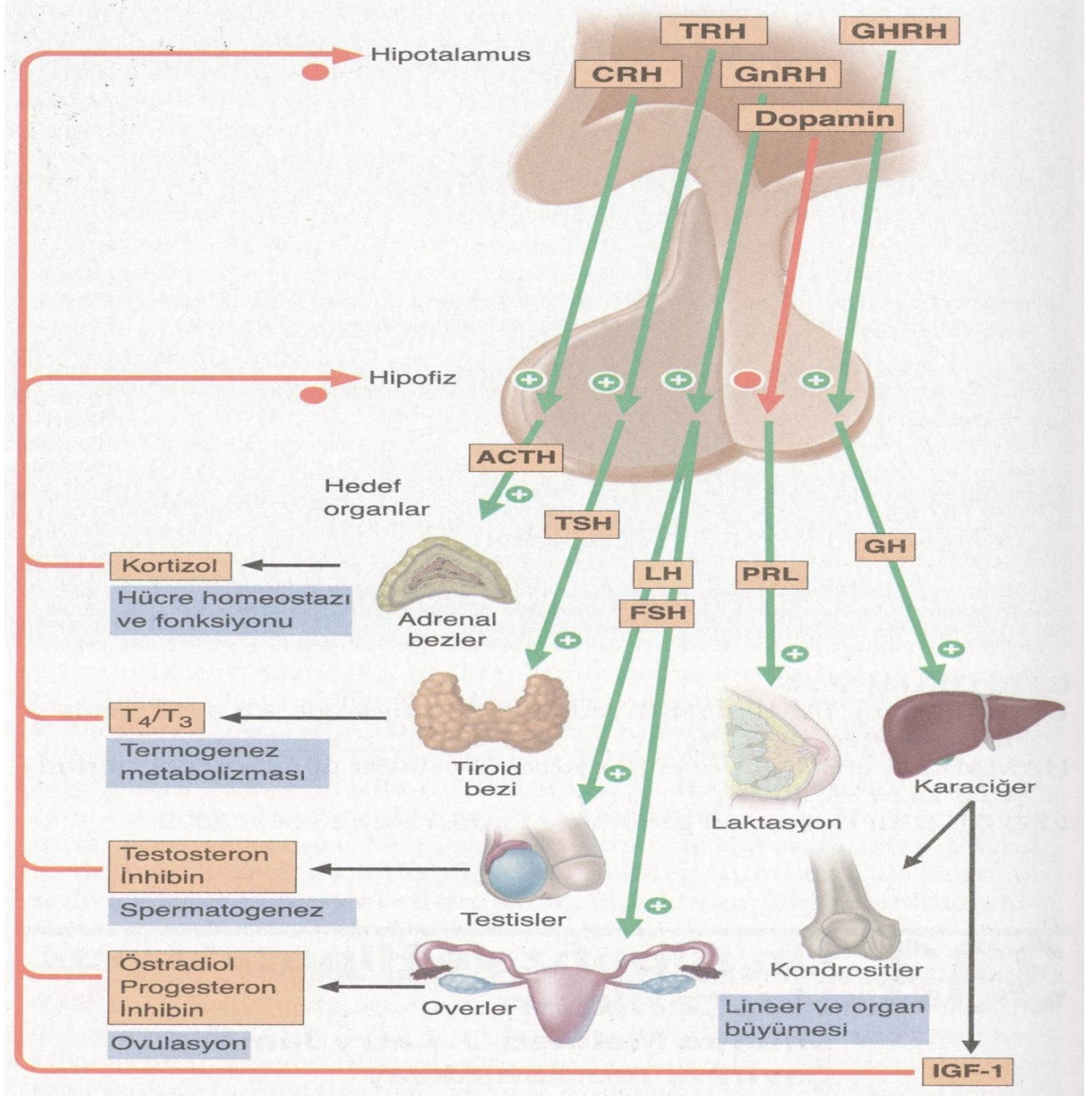
stimülan hormon (TSH-tirotrop hücreler), tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanma hızını kontrol eder, tiroksin de tüm vücuttaki kimyasal reaksiyonlardan çoğunun hızını ayarlar. Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler), meme bezlerinin gelişmesini ve süt üretimini sağlar. Folikül-stimülan hormon (FSH-gonadotrop hücreler), Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler), gonadal fonksiyonları düzenler.

Hipofiz arka lobundan salgılanan 2 hormon ise farklı fonksiyonları yürütürler. Antidiüretik hormon (vazopressin) suyun idrarla atılmasını kontrol ederek, vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder. Oksitosin, emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder ayrıca gebeliğin sonunda doğuma yardımcı olduğu düşünülmektedir. Hipofiz arka lobundan hormon salgılayan hücrelerin hücre cismi hipofiz arka bezinde bulunmaz, bu hormonlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlar olan paraventricüler ve supraoptik nükleuslarda yapılmaktadır; hormonlar daha sonra, nöron liflerinin eksoplazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınırlar.

Bununla birlikte, arka hipofizin salgısı hipotalamusdan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinir uyarıları ile kontrol edilir. Buna karşılık ön hipofizin salgısı hipotalamusdan salgılanan ve daha sonra hipotalamo-hipofizer portal damarlarla ön hipofize iletilen ve hipotalamusun serbestleştirici veya inhibe edici hormonları olarak adlandırılan hormonlar tarafından kontrol edilir (10,19). Bunlardan Kortikotropin serbestletici hormon (CRH), Tirotropin serbestletici hormon (TRH) ve Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) yalnız stimulator olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamus tarafından yoğun olarak hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) stimülan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı primer olarak PIF' in (Dopamin) inhibisyonu ile kontrol edilir. Adenohipofizin sekresyon yapan hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulum'da sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzozoz ile atılırlar. Hormon vezikülleri intertisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamik olarak sentezlenerek nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar ile negatif geri bildirim sonucu düzenlenir. Öteki

hormonların tersine, büyüme hormonu hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur (17, 18, 19).

Hipotalamus, sinir sistemindeki hemen hemen olası tüm kaynaklardan sinyaller alır. Böylece, kişi ağrıyla karşılaştığı zaman ağrı sinyalinin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Aynı şekilde kişinin bazı güçlü deprese edici veya heyecan verici düşünceleri olduğu zaman da sinyallerin bir bölümü hipotalamusa iletilir. Hoş ya da hoş olmayan kokusal uyarılar hipotalamusa doğrudan ve amigdaloid çekirdekler aracılığıyla kuvvetli sinyal bileşenleri iletirler. Kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların konsantrasyonları bile hipotalamusun çeşitli bölümlerini uyarır ya da inhibe eder. Bu nedenle, hipotalamus vücudun iç iyilik durumuyla ilgili bilgiler için toplayıcı bir merkezdir ve bu bilgilerin çoğu, genelde önemli birçok hipofiz hormonunun salgısını kontrol etmek için kullanılır (16).



Şekil 3. Pitüiter eksenlerin diyagramı (15)

#### 2.4.1. Hipotalamo-pituiter-adrenal Aks

Hipofizer ACTH sentezinin en önemli düzenleyicisi CRH'dır. CRH 41 aminoasitten oluşur. Salgı nöronları paraventricüler nükleusta yer alır. Hipofizdeki kortikotropik hücreleri uyararak ACTH ve diğer proopiomelanokortin (POMC) türevlerini salgılatır.



Kan kortizol düzeyi negatif geri bildirim mekanizmayla bu etkiyi düzenler (20). AVP ise yine paraventriküler nükleusta sentezlenen ve ACTH salgılanmasında ikincil öneme sahip bir nöropeptittir (21,22). AVP ayrıca böbrekten su tutulumunda da görevlidir. Eksikliğinde santral diabetes insipidus (Dİ) gelişir. ACTH 39 aminoasitten oluşan adrenal korteksten glukokortikoid sentezini stimüle eden bir polipeptittir. Prekürsörü POMC'dir. ACTH ve kortizol salgılanması; pirojen alımı, vazopresin kullanımı, soğuk, depresyon, cerrahi, ağrı, travma, hipoksi ve ağır hipoglisemi gibi faktörler tarafından uyarılır. ACTH ve kortizol sabah en yüksek seviyede iken akşama doğru azalır ve uykudan birkaç saat sonra en düşük seviyeye iner (10, 22).

#### **2.4.2. GH-IGF-1 Aksı**

GHRH ve somatostatin, somatotrof hücrelere etki ederek GH salgısının başlıca stimüle edici ve inhibe edici hormonlardır (10). GH, 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur ve hipofiz bezi somatotrof hücreleri tarafından salgılanır. Somatotrof hücreler, ön hipofiz hücrelerinin %50'sini oluşturur. GH için periferik hedef hormon olan IGF-1, GH sekresyonunu negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. GH, büyümedeki bilinen etkisinin dışında birçok metabolik ve fizyolojik olaylarda da yer almaktadır. GH reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ve başlıca karaciğerde (IGF-1 salgılanması için) yoğunlaşmasına rağmen lenfositler dahil olmak üzere vücudun birçok dokusunda gösterilmiştir. GH'nun büyümeyle ilgili ve diğer metabolik etkilerinin çoğu IGF-1 aracılığı ile olmakla birlikte kendi reseptörü üzerinden direkt etkiye de sahiptir. IGF-1'in %70'i karaciğerde üretilir ve geri kalan kısmı ise GH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (5, 15). GH, yaklaşık her 90 dakikada bir pulsatil şekilde salgılanır. En yüksek düzeyde salınım uykudan 1-4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan GH'nun yaklaşık %70-80 kadarını oluşturur (5).

#### **2.4.3. Tiroid Hormon ve Gonadal Aks**

TSH, 28000 dalton ağırlığında glikoprotein yapıda bir hormondur. Hipofiz bezinde tirotof hücreler tarafından salgılanır. Yapımı hipotalamik TRH tarafından uyarılır, hipotalamik somatostatin ve periferik tiroid hormonları tarafından negatif geri bildirim mekanizmasıyla baskılanır. TSH, tiroid bezi üzerindeki reseptörüne bağlanarak iyot alımını ve tiroid hormon yapımını artırır.

Erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizden salgılanan FSH ve LH, gonadal fonksiyonları düzenler. Erkeklerde FSH, sertoli hücrelerini uyararak sperm yapımını artırır. FSH, gonadal steroidler ve inhibin tarafından baskılanır. LH ise Leydig hücrelerini uyararak testosteron yapımını artırır. Kadınlarda ise FSH ve LH, ovaryum üzerine etki ederek ovum yapım ve maturasyonunu düzenler, estradiol ve progesteron yapımını uyarır. FSH ve LH salgısı, gonadal hormonlarca negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir (10, 15, 22).

## **2.5. HİPOFİZ BEZİ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME**

Sella tursika ve parasellar bölgenin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Daha önceleri yaygın olarak kullanılan direkt lateral spot sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde pek kullanılmamaktadır. Şimdilerde yüksek çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografiler (BT) ve MR ile görüntüleme ön plana çıkmıştır (10, 16). Parasellar ve sellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (23).

Hipofiz bezi sella tursicanın yaklaşık %80'ini kaplar. Ancak yaşla birlikte özellikle 5. dekattan sonra bezin volumü azalır. Kadınlarda hormonal aktif dönemler olan adolesan çağ ve gebelik gibi durumlarda hacmi artar. Hipofiz bezi çocukluk ve genç erişkin çağlarda düz ya da suprasellar sisterna içine doğru bombe görülürken, yaşlanmayla birlikte konkav olarak izlenir ( 23, 24).

### **2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme**

Sella tursikanın BT incelemeleri yüksek çözünürlüklü (1.5 mm), intravenöz kontrast madde kullanılarak ve direkt koronal kesitler alınarak yapılır. Hem yumuşak doku komponentini hem de kemik yapıların (özellikle dorsum sella ve sfenoid sinüs tavanını) yüksek çözünürlükte görüntülenmesine olanak sağlar. Ancak mikroadenomların saptanmasında duyarlılığı düşüktür. Mikroadenomun BT ile teşhis edilme oranı % 50 ya da daha azdır. Paramanyetik kontrast ajan (Gadolinium) ile MR'da % 70 oranında adenomlar tesbit edilir (23).

Kontrast infüzyonundan sonra normal pituiter doku hemen kontrast tutar. Mikroadenomlar hemen kontrast tutmaz, kontrast madde verildikten yaklaşık 30 dakika

sonra kontrast tutar. Otuz dakika sonra yapılan kontrastlı incelemede normal hipofiz bezinin tümörden ayırt edilmesi olanaksızdır. BT’de mikroadenom tipik olarak hipodens bir alan olarak görülür (24). Metalik cisimler, diş dolguları ve hastanın gerekli pozisyonu alamaması görüntüde artefaktlara neden olabilir. BT’de radyasyon maruziyeti MR’ a göre daha fazladır.

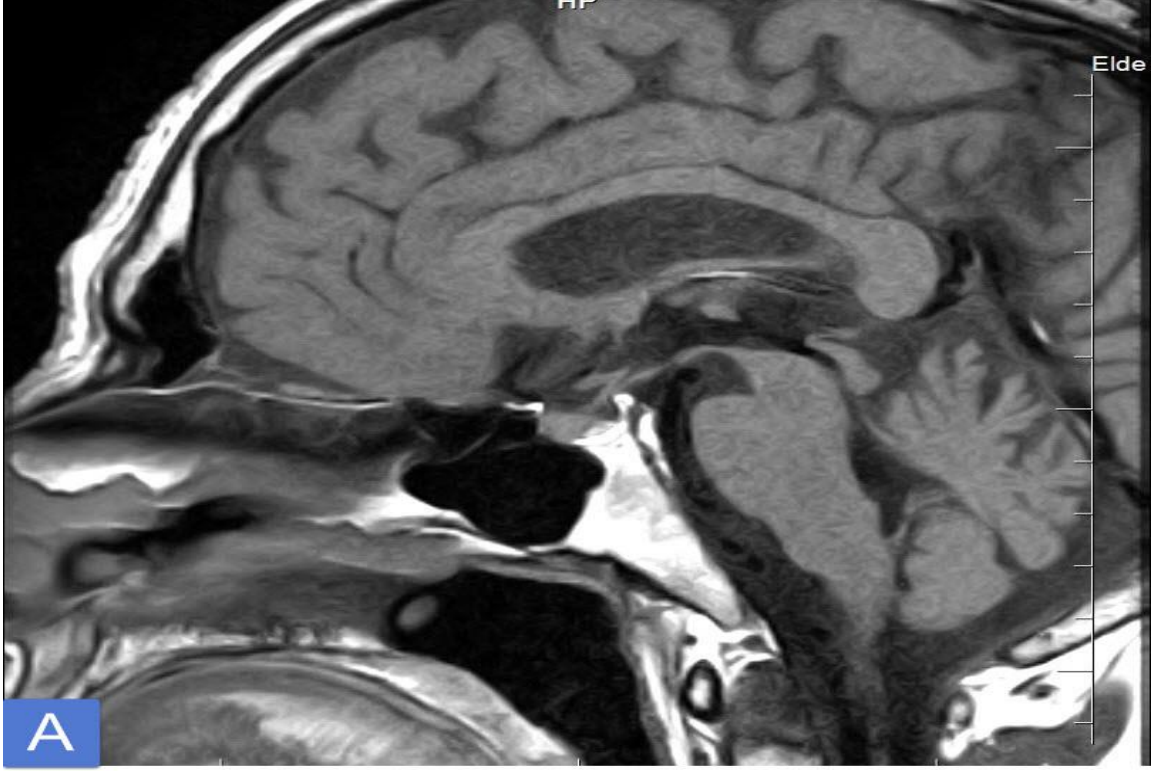
Başlıca avantajı ise kemik lezyonlarını (destrüksiyon, klival invazyon vs.) gösterebilen en iyi teknik olmasıdır. BT tetkiki günümüzde MR’ın yapılamadığı durumlarda kullanılmakta, ayrıca makroadenomlarda eşlik eden kemik değişikliklerin değerlendirilmesinde, mikroadenomlarda ise cerrahi öncesi planlamada kemik yapıları değerlendirmede kullanılır (10, 16, 24).

### **2.5.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme**

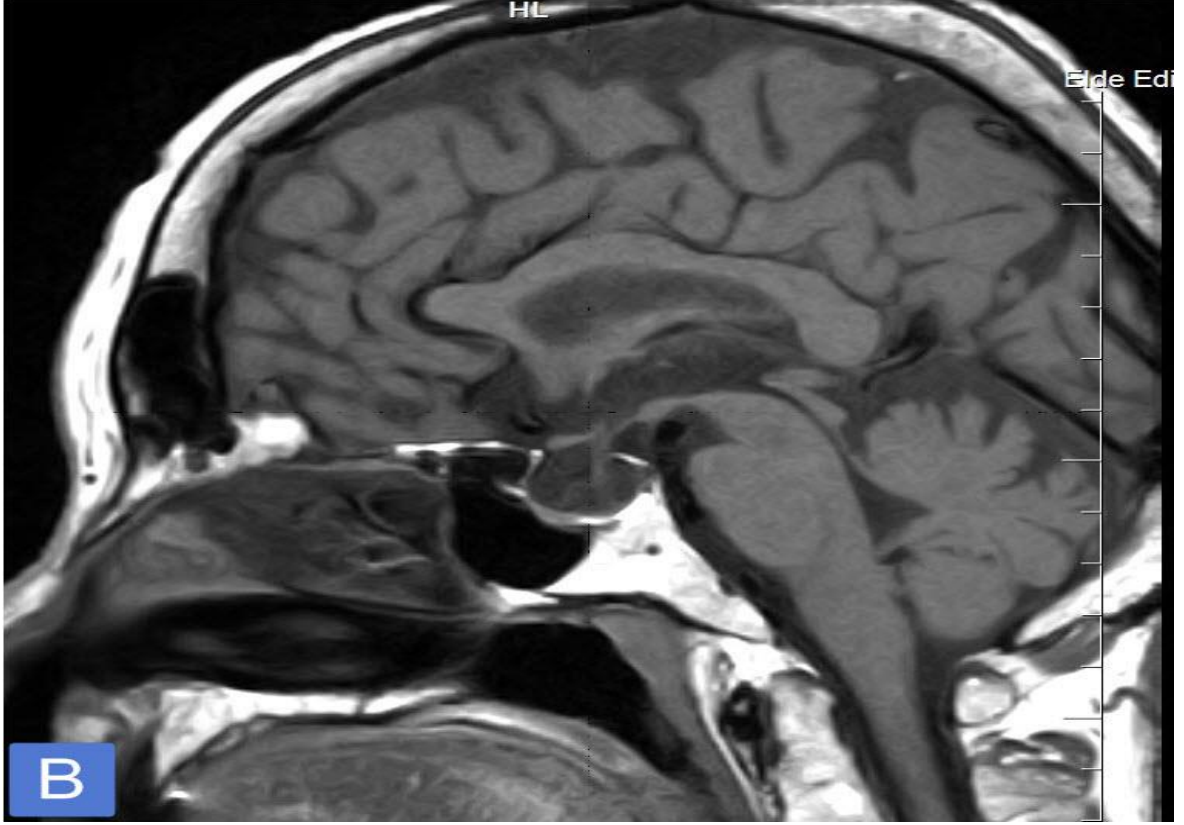
Günümüzde hipofiz bezinin radyolojik değerlendirilmesinde tercih edilen teknik MR’dır (10). MR multiplanar görüntülemeyle, hipofiz bezi ve çevresindeki serebrospinal sıvı, vasküler ve santral sinir sistemi yapılarının görüntülenmesinde mükemmel çözünürlük sağlar. Adenohipofiz, beyin beyaz cevheri ile izointenstir, nörohipofiz ise yüksek sinyal intensitesi gösterir (parlak nokta) (10, 23).

Cerrahi olarak da varlığı kanıtlanmış tümörü olan hastaların hemen hepsinde, MR hipofizer mikroadenomları gösterir. Hipofizer mikroadenomların tipik MR bulguları, intrasellar yerleşimli, oval veya yuvarlak, 10 mm’nin altında, normal hipofiz dokusuna göre azalmış T1 ve artmış T2 sinyali ile karakterizedir. Makroadenomlar 10 mm’den büyük adenomlar olup, MR sinyal özellikleri çoğunlukla mikroadenomlarla benzerlik gösterir, ancak özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde kitle içerisinde kistik dejenerasyon ve kanamaya bağlı heterojenite görülebilir. Hipofizer makroadenomun tipik bulgusu, selladan köken alan, ekstrasellar uzanım gösteren kontrast sonrası T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünümde bir kitledir (25, 27). Hipofiz adenomuna göre daha yoğun kontrastlanma gösteren normal adenohipofiz, yassılaştı ve deplase görünümündedir. Ancak çoğu makroadenomun sellayı tamamen doldurması nedeniyle hipofiz dokusu ayırtedilemez. Makroadenomlar, mikroadenomlara göre T2A görüntülerde daha hiperintens olma eğilimi gösterir. Makroadenomlar en sık suprasellar alana doğru büyüme gösterir ve sellar diyafram nedeniyle oluşan orta kesimdeki daralma ile klasik ‘‘8’’ görünümünü oluşturabilir (10, 27, 28).

Hipofiz karsinomları oldukça nadir olup invaziv makroadenomlar şeklinde görülür. Bu kitlelerin benign hipofizer adenomlardan ayırımı görüntüleme bulguları ile mümkün değildir (26, 27, 28).



**Şekil 4A:** Normal hipofiz bezinin MR görüntüsü



**Şekil 4B:** Total boş sella olgusunun MR bulguları

## 2.6. HİPOFİZ YETMEZLİĞİ

### 2.6.1. Hipopituitarizm Tanımı ve Nedenleri

Hipofiz hormonlarından bir veya daha fazlasında eksiklik olması durumuna hipopituitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) denir. Bir veya birkaç hipofiz hormonunun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm olarak adlandırılırken tüm hipofiz bezi hormonlarında eksiklik olması durumuna panhipopituitarizm denir. Sadece bir hipofiz hormonu eksikliği olması durumu ise selektif veya izole hipopituitarizm olarak adlandırılır (15, 16, 29).

Hipopituitarizmin erişkin toplumdaki insidansı milyonda 8-10 yeni vaka olarak görülmekteyken, Regal ve arkadaşları İspanya'nın kuzeybatısında hipofizer yetmezlik prevalansını Ocak-Aralık 1992'de 29/100 000 ve Ocak-Aralık 1999'da 45.5/100 000 olarak bulmuşlardır. Lamberts ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında ise

hipofizer yetmezlik prevalansı 46/100 000 olarak saptanmıştır (31, 32). Hipopituitarizm kalıtsal veya daha sıklıkla edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir (10, 29).

**Tablo 1.** Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri (29)

<b>Genetik:</b> Kallmann Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Lawrence-Moon-Biedl Sendromu
<b>Reseptör:</b> Melanokortin reseptörü, GHRH reseptörü, CRH reseptörü
<b>Yapısal:</b> Pitüiter aplazi/hipoplazi, SSS kitleleri, ensefalosel
<b>İnvaziv:</b> Hipofiz tümörleri, Kranyofaringioma, Metastatik tümörler
<b>İnfarktüs:</b> Postpartum nekrozis (Sheehan Sendromu), Hipofizer apopleksi
<b>İnfiltratif/inflamatuvar:</b> Primer hipofizit, Sarkoidoz, Hemokromatozis, Histiositozis X
<b>Travma:</b> Kafa travması, Cerrahi rezeksiyon, Subaraknoid kanama
<b>İyatrojenik:</b> Operasyon, Radyoterapi
<b>İnfeksiyöz:</b> Tüberküloz, Viral
<b>İlaçlar:</b> Anabolik steroidler, GnRH agonistleri, Estrojen, Dopamin, Somatostatin analogları
<b>İdiopatik</b>

#### 2.6.1.1. Hipopituitarizmin Gelişimsel ve Genetik Nedenleri:

Pitüiter displazi; aplastik, hipoplastik veya ektopik hipofiz gelişiminden kaynaklanabilir. Pitüiter gelişim için, Rathke kesesinin orta hat hücre migrasyonu gerektiğinden, pitüiter displaziye kraniofasiyal hastalıklar eşlik edebilmektedir (15).

Septo-optik displazi; septum pellucidum veya korpus kallosum disgenezisi sonucu hipotalamik disfonksiyon ve hipopituitarizm görülmesidir. Ventral prosefalonun erken gelişiminde rol oynayan HESX1 geninde mutasyon vardır. Hipopituitarizme, damak yarığı, sindaktili, kulak deformiteleri, hipertelorizm, optik atrofi, mikro penis ve anosmi gibi durumlar eşlik eder (15, 29).

Ön hipofiz hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonu için spesifik transkripsiyon faktörleri olan Pit-1 ve Prop-1 mutasyonları da hipopitüitarizm nedeni olabilmektedir. Pit-1 mutasyonlarında kombine GH, PRL ve TSH eksiklikleri görülür. MRI’da hipofiz bezi hipoplastiktir. Prop-1, hipofiz bezinin erken gelişim döneminde eksprese olur ve Pit-1 fonksiyonu için gereklidir. Familial ve sporadik Prop-1 mutasyonlarında normal ACTH ile birlikte kombine GH, PRL, TSH ve gonadotropin eksikliği görülür (10).

Gelişimsel hipotalamik disfonksiyonun mevcut olduğu Kallman sendromunda defektif hipotalamik gonadotropin-releasing hormon (GnRH) sentezlenir. Kromozom Xp22.3’de lokalize olan KAL genindeki defekler, GnRH nöronlarının hipotalamik olfaktör plaktan hipotalamusa göçünü engeller. Olfaktör bulbus agenezisi veya hipoplazisine bağlı anosmi veya hiposminin yanı sıra renk körlüğü, optik atrofi, sinirsel sağırlık, yarık damak, renal anomaliler, kriptorşidizm ve nörolojik bozukluklar da eşlik edebilir. GnRH eksikliği pubertenin ilerlemesini engeller (15,16).

Nadir görülen Bardet-Biedl sendromunda da mental redardasyon, obezite ve parmak anomalilerine eşlik eden GnRH eksikliği bulunabilir. Dokuz farklı lokusun genetik bağlantı analizlerinde Bardet-Biedl sendromunun on altı tipi olduğu belirlenmiştir (15).

Baskılanmış SNRPN geninin ve muhtemelen 15q kromozomundaki diğer genlerin paternal kopyasının delesyonundan kaynaklanan Prader-Willi sendromu; hipogonadotropik hipogonadizm, hiperfaji-obezite, kronik kas hipotonisi, mental retardasyon ve erken başlangıçlı diyabetes mellitus görülebilir. Kafatası, gözler, kulaklar, eller ve ayakları etkileyen multipl somatik defektlerinde eşlik edebileceği bu sendromda hipotalamik oksitosin ve vazopressin üreten nükleuslarda azalma bildirilmiştir (10, 15, 16).

#### **2.6.1.2. Hipopitüitarizmin Edinsel Nedenleri:**

Yetişkinlerde edinsel nedenler daha yaygın olarak görülmektedir. Neoplastik lezyonlar, özellikle de hipofizer makroadenomlar edinsel hipopitüitarizmin en sık nedenidir (29). Ülkemizde yapılmış olan kesitsel çalışmalarda non-sekretuar hipofiz adenomları ve cerrahisi en sık hipopitüitarizm nedeni olarak saptanmıştır (33). Hipofiz adenomları direkt bezin harabiyeti veya bası yoluyla hipopitüitarizme neden olabilirler.

Hipofiz sapına bası, hipofizer kan akımını azaltır ve ayrıca hipotalamik hormonların hipofize gelmesine engel olur. Hipofiz sapına bası olması durumunda hafif hiperprolaktinemi ve hiperprolaktinemiye bağlı gonadotropin salgılanmasında bozukluklar görülmektedir. Tümör içerisine kanama pituiter infarktına sebep olabilir (10, 15, 33, 34, 35) .

Hipofiz apopleksisi, önceden var olan bir adenomda, tümör içine kanama sonucu gelişen genellikle infarktın eşlik ettiği durumdur (15, 30). Apopleksi, ağır hipoglisemi, hipotansiyon, santral sinir sistemi hemorajisi ve ölüm ile sonuçlanabilen endokrin bir acildir (34). Akut semptomlar arasında şiddetli baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları, bilateral görme değişiklikleri, oftalmoplaji ve ağır vakalarda kardiyovasküler kollaps ve bilinç kaybı olabilir. BT veya MRI görüntüleme de tümör içi veya sellar hemoraji ile birlikte hipofiz sapının deviyasyonu ve hipofiz bezinin kompresyonu değerlendirilir. Progresif görme kaybı veya bilinç kaybı olan hastalara acil cerrahi dekompresyon uygulanması gerekirken, görme kaybı ve bilinç değişikliği olmayan hastalar yüksek doz glukokortikoid ile tedavi edilebilir (16, 29).

Travma, gebelik, orak hücreli anemi, diabetes mellitus ve antikoagülan kullanımı sırasında tümör olmaksızın apopleksi gelişebilmektedir (34). Peripartum dönemde obstetrik kanama ve hipovolemiye bağlı hipofizer infarkt Sheehan sendromu olarak isimlendirilir (15). Sheehan sendromu vasküler kollapsla birlikte akut olarak gelişebileceği gibi daha sık olarak postpartum dönemde galaktorenin olmaması, amenore ve adrenal yetmezlik semptomlarını da içeren subakut formda görülür (10, 15, 29). Klinik hipopituitarizm ön hipofiz bezinin %70-75'i nekroz olana dek gelişmez. Komplet hipopituitarizmin gelişmesi içinse bez dokusunun %90'ının tahrip olması gerekir. Sheehan sendromunun obstetrik bakımdaki düzelmelere bağlı olarak görülme sıklığı günümüzde azalsa da ülkemizde kadın hastalarda halen en sık hipopituitarizm nedenleri arasındadır (33).

Lenfositik hipofizit; başlıca gebe veya postpartum kadınlarda görülen, MRI da adenomu andıran pitüiter kitle ile birlikte hafif yüksek prolaktin değerleri ile prezente olur (15, 21). Hipofiz bezinin lenfositler ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu ile birlikte parankim harabiyeti vardır. Lenfositik hipofizitte izole ACTH veya TSH ilk eksilen hormonlar olabilir (10). Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı hipofizer yetersizlik



geçici veya kalıcı olabilir. Etyolojide spesifik hücre tiplerini hedef alan selektif bir otoimmün süreç düşünülmektedir. Hastaların çoğunda progresif kitle etkisine bağlı baş ağrısı ve görme bozuklukları olabilmektedir (15). Eritrosit sedimentasyon hızları sıklıkla yüksektir. Yeni tanı almış pitüiter kitlesi olan postpartum kadın hastalar nöroşirurjik müdahale öncesi lenfositik hipofizit açısından değerlendirilmelidir. Glukokortikoid tedavisi ile bu enflamatuvar süreç sıklıkla düzelir. Hipofizer fonksiyonlar hasarın genişliğine bağlı olarak normale dönebilir (15, 34, 29).

Radyoterapi esas olarak hipotalamik disfonksiyona neden olarak hipopituitarizme yol açar (10). Ancak yüksek doz radyasyon direkt hipofizer hasara yol açabilir. Adenohipofizde ilerleyici koagülasyon nekrozu gelişirken, nörohipofiz ise radyoterapiden fazla etkilenmez. Radyoterapi sonucu atrofi ve fibrozis gelişerek sekonder boş sella görülebilir. Radyasyonun etkileri yıllar sonra ortaya çıkabileceği için yüksek risk altındaki hastalar radyasyona bağlı hipopituitarizm açısından yıllık aralıklarla takip edilmelidir (15, 19).

Boş (empty) sella sendromu, primer veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Araknoid membranların hipofizer fossaya herniye olmasına neden olan, diafragma sella defektleri sonucu gelişmektedir (10). Parsiyel veya total boş sella, sık olarak MR'da rastlantısal olarak karşımıza çıkar. Sella turcica tabanında yassılaştırmış hipofiz bezi gösterilebilir. Boş sellalı hastalarda hipofizer fonksiyonlar normal olabilmekle birlikte %10 olguda hafif hiperprolaktinemi gözlenir (19). Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, benign intrakranyal hipertansiyonla birlikte olabilir. Edinsel (sekonder) boş sella olguları cerrahi, radyasyon ve pitüiter infarkt sonucu ortaya çıkabilmektedir (15, 24).

Tüberküloz, histiositoz ve sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar hipotalamus ve hipofizer sapı infiltre ederek hipopituitarizme neden olurlar (34).

Hemokromatozisli hastalarda demir ve sistemik amiloidozu olan hastalarda amiloid birikime bağlı hipofizer hasar görülebilir (10).

Ciddi sistemik hastalık olması, ciddi psikososyal ve emosyonel yoksunlukta ve özellikle anoreksiya nevrozalı hastalarda değişken derecelerde reversibl hipopituitarizm gelişebilir (10, 15, 30).

Ayrıca son yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda hipopitüitarizmin edinsel nedenleri arasında travmatik nedenler veya beyin hasarı sık nedenler olarak kabul edilmektedir (35, 36). Travmatik beyin hasarının kronik döneminde %20-25 oranında hipopitüitarizm olduğu gösterilmiştir. En sık gelişen hormon eksiklikleri ise GH ve FSH/LH olarak değerlendirilmiştir. Hormon düzeyleri erken dönemde normal olsa da geç dönem bozukluklar oluşabilir. Travmatik beyin hasarının nedeniyle hastaneye başvuranlarda, travma şiddetinden bağımsız olarak hipofizer fonksiyonlar değerlendirilmesi önerilmektedir (15, 29, 35, 36).

### **2.6.2. Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları**

Hipopitüitarizm; bir veya birden fazla hormonun eksikliği sonucu, etkilenen hormonun düzenlediği fonksiyonların kısmi veya tam yokluğuyla kendini gösteren çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (19). Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Progresif hipopitüitarizmlerde öncelikle BH ve gonadotropinler (FSH, LH) etkilenirken ilerleyen dönemde TSH ve ACTH'da eksilme görülür. PRL en son etkilenir. Ancak bu sırada değişiklik olması nadir değildir. Lenfositik hipofizite izole ACTH veya TSH ilk eksilen hormonlar olabilir. Travmatik beyin hasarına bağlı hipopitüitarizmde de izole hormon eksiklikleri sık görülmektedir. Yetişkinlerde BH eksikliği silik olduğu için ilk belirtiler hipogonadizme aittir (10, 15, 19, 29).

Kortizol, CRH tarafından uyarılan ACTH'nın adrenal bezin zona fasikülata tabakasını stimüle etmesi sonucu salgılanır. Bu aksın herhangi bir aşamasında bir problem olması halinde hipokortizolemi bulguları (halsizlik, güçsüzlük, bulantı, kusma, hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi, kilo kaybı) oluşur (19, 22).

BH, GHRH'nın hipofiz bezini uyarması sonucu salgılanır ve periferik dokularda etkinliğini büyük oranda IGF-1 vasıtasıyla gerçekleştirir (15). BH'nun büyüme ile ilgili bilinen etkilerinin dışında ileri yaşlara kadar mevcut olan önemli metabolik etkileri vardır. Eksikliği durumunda halsizlik, visseral obezite, dislipidemi, kardiyovasküler risk faktörlerinde artma, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve hayat kalitesinde azalma olmaktadır (30).

TSH eksikliğinde, sekonder hipotiroidiye bağlı; halsizlik, yorgunluk, soğuk intoleransı, kas güçsüzlüğü, konstipasyon, bradikardi, mental fonksiyonlarda bozulma ve diyastolik hipertansiyon görülebilir (17).

FSH, LH eksikliğinde ise; hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite, impotans, kas gücü kaybı ve sekonder seks karakterlerinin kaybı görülebilir (19). AVP eksikliğinde santral tip diabetes insipidus oluşur. Prolaktin eksikliği, laktasyon olmaması dışında önemli bir klinik sorun oluşturmaz (15, 29).

Fizik muayene bulguları: hipopituitarizmi olan hastalar genellikle hafif kiloludurlar, zayıf olabilirler ancak kaşektik değıllerdir (30). Ciltleri soluk, ince ve pürüzsüzdür. Yüzde, dudaklarda wrinkling denilen ince ışınal tarzda kırışıklıklar, sekonder seks karakterlerinin kaybı, kas gücünde azalma, postural hipotansiyon, bradikardi, azalmış derin tendon refleksleri saptanabilir (10, 16, 19, 29).

### **2.6.3. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı**

Hipopituitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir. Subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir (38). Hipofiz yetmezliği tanısı, klinik bulgu ve belirtilerden şüphelenilmesi durumunda, hipofiz bezinden ve hedef organdan salgılanan hormonların ölçülmesi ve çeşitli dinamik testlerin yapılmasıyla konulur. Hedef organdan salgılanan hormonun düşük olmasına rağmen hipofizer hormonda yeterince yükselme olmaması veya düşük olması hipofizer hormon yetmezliği olarak kabul edilir (19, 29, 35).

Hipopituitarizm yönünden yüksek riskli olan; hipotalamik veya hipofizde kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan kafa travması ile geçirilmiş menenjit ve ensefalit öyküsü, kraniyal radyoterapi almış olmak, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyonun olmaması ve ayrıca kraniofasiyal anomalisi olan kişiler dikkatli sorgulanmalı ve hormon eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir (16, 19, 22).

Laboratuvar değerlendirme bazal hipofiz hormonları düzeyi ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır (35). Santral hormon eksikliklerinin tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve BH eksikliklerinin tanısında bazal hormon düzeyleri genellikle yeterli olmaz. Kesin tanı için stimülasyon testleri uygulanmalıdır (29).

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diurnal ritim izler. Normal bazal koşullarda (sabah saat 06:00 ile 08:00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Normal şartlarda sabah kortizol düzeyi 9-20 mikrogram/desilitre (mcg/dl) civarındadır. Sabah ölçülen serum kortizol değeri 18 mcg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz aksın intakt olduğu kabul edilir. Bu değer 2-3 mcg/dl'nin altındaysa adrenal yetmezlik düşünülmelidir. 3-18 mcg/dl arasında tespit edilen kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir (39, 40). ACTH rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler: insülin tolerans testi, ACTH stimülasyon testi, glukagon stimülasyon testi ve metirapon testidir (29).

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken sT3 ve sT4 değerlerinin düşük olması sekonder hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Klinik pratikte TSH eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (22).

Serum FSH ve LH normal veya düşükken erkeklerde total ve serbest testosteron, premenopozal kadınlarda estradiol düzeylerinin düşük saptanması sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır (35). Post menapozal bir kadında uygunsuz düşük FSH ve LH yine gonadotropin yetersizliği lehine değerlendirilebilir. Klinik pratikte gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (15).

Büyüme hormonu epizodik olarak salgılandığı için ideal olan 24 saatlik devamlı ölçüm yapılması kabul edilse de zor ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmemektedir (42). 1998 yılında "Growth Hormone Research Society" tarafından yayınlanan raporda BH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimülasyon testi gerekirken, izole BH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (43, 44).

BH eksikliğinin tanısında kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır:

- İnsülin tolerans testi (İTT)
- Kombine GHRH + arginin testi
- Glukagon stimülasyon testi
- Arginin stimülasyon testi
- Klonidin-levodopa testi

Erişkinde BH eksikliğinin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Üç veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği ile birlikte IGF-1 seviyesinin <84ng/ml

olması BH eksikliği tanısı koymada >%97’de duyarlığa sahiptir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, oral östrojen tedavisi, kötü kontrollü diabetes mellitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. BH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin BH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır BH eksikliği olanların sadece % 17’sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir (10, 15, 29, 30).

### **2.6.3.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler**

Bu bölümde dünyada sık kullanılan ve kliniğimizde uygulanan testler daha detaylı bahsedilecektir.

#### **2.6.3.1.1. İnsülin Tolerans Testi**

Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın ve BH rezervinin değerlendirilmesinde insülin hipoglisemisine kortizol ve serum BH cevabının ölçüldüğü insülin tolerans testi altın standart olarak kabul edilmektedir (15, 22). İleri yaş, serebrovasküler hastalık, epilepsi, koroner arter hastalığı, tedavisiz hipotiroidi, uzun süreli ciddi hipoadrenalizm ve glikojen depo hastalığı gibi durumlarda bu testin kullanılması kontrendikedir (19, 22). Sekiz saatlik açlığı takiben 0,1-0,15 ünite/kilogram (U/kg) regüler insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır ve hipoglisemi semptomları ile beraber ölçülen kan glukozunun 40 mg/dl (2.2 mmol/L)’nin altına inmesiyle teste başlanır (10). İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol veya BH ölçümü için kan alınır. İTT sonrası ölçülen kortizol düzeyi 18 mcg/dl (500 nmol/L)’ye ulaşırsa cevap var kabul edilir (22). Pik BH cevabı 9 mikroIU/litre (3 µg/L)’den düşük olan erişkinlerde BH eksikliği tanısı konulur (15, 22).

#### **2.6.3.1.2. ACTH Stimülasyon Testi**

HPA aksının değerlendirilmesinde İTT’ye alternatif olarak kullanılmaktadır. Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 mcg veya 250 mcg ACTH i.v. olarak yapılır.

Belli aralıklarla kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH’nın i.v. veya intramüsküler (i.m.) olarak yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (45). Enjeksiyon öncesi, 30. ve 60. dakikalarda kortizol bakılır. >18ug/dl ve üzerinde ölçülen kortizol değerleri ACTH rezervinin iyi olduğunu gösterir. Ancak ACTH testi, sekonder ACTH eksikliği durumunun erken döneminde yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (22, 45).

### 2.6.3.1.3. Glukagon Testi

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normogliseminin devamlılığını sağlayan ve pankreas alfa adacık hücrelerinden sekrete edilen 29 aminoasitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. İnsanlarda i.m. veya subkutan (s.c.) glukagon uygulamasının, kan kortizol ve BH düzeyini artırdığı bilinmektedir (46). Bu etki i.v. uygulamada görülmez (47). Glukagonun HPA aks üzerine olan etkisinin hangi mekanizmayla olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Bu etkinin muhtemelen ACTH bağımlı ve glukagon tarafından indüklenen katekolaminlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (48). Bir diğer hipotezde ise i.m. olarak uygulanan glukagonun proteolizi sonucu oluşan peptit fragmanlarının, BH ve ACTH salgılatıcı özelliği olduğu öne sürülmüştür (49). Bir başka hipotezde ise, glukagonun, hipotalamik somatostatin salınımını inhibe ederek somatotrof ve kortikotrof hücreleri uyardığı öne sürülmüştür (50, 51). Sekiz saat açlığın ardından bazal kortizol ve BH için kan alındıktan sonra 1 mg glukagon s.c. veya i.m. olarak yapılır. Dört saat boyunca belli aralıklarla BH ve kortizol ölçümleri için kan alınır. Bazı hastalarda bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilirken genel olarak ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. İTT'nin kontrendike olduğu hastalarda, HPA ve BH aksını değerlendirmede basit, güvenilir ve uygun bir alternatif olarak kullanılabilir (53, 54).

**2.6.3.1.4. Metirapon Testi:** Hastane koşullarında yapılması gereken bir testtir. Gece yarısı tek doz 2-3 gr oral metirapon tableti hastaya verilir. Sabah 8'de ACTH, 11-deoksikortizol ve kortizol ölçülür. Serum kortizolünün 10 ug/dl nin altına indiğinde 11-deoksikortizol  $\geq 7$  ug/dl ve ACTH 200 ng/L'ye yükselmesi durumunda yeterli ACTH rezervinin var olduğu kabul edilir. Akut adrenal yetmezlik riski nedeniyle dikkatli olunmalı, kan örneklerinin alınmasının ardından hastaya 100 mg hidrokortizon ya da türevleri verilmelidir (22, 29).

## 2.7 Hipofizer yetmezlikte tedavi

Altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik replasman tedavisi olarak sınıflandırılabilir. Hormon replasman tedavilerinde; fizyolojik hormon üretimini taklit eden tedavi rejimleri, olumlu klinik hemostaza olanak sağlar (10, 22). BH ve fertilité sağlanması için kullanılan gonadotropinler hariç hedef endokrin bez hormonları kullanılır. Glukokortikoid replasmanı alan hastalarda akut hastalık, travma,

hospitalizasyon gibi stres durumların da dikkatli doz ayarlaması gerekmektedir. Hipopitüitarizmi olan hastalar hastalığı ve tedavisi konusunda eğitilmeli, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik veya kolye taşıması sağlanmalıdır (10, 15, 22).

ACTH eksikliği ile eş zamanlı TSH eksikliği varsa adrenal kriz gelişmemesi için öncelikle ACTH eksikliğinin tedavisi verilmelidir. Akut hastalık ve stres durumlarında doz artırımı yapılmalıdır. Hidrokortizon (10-20 mg sabah; 10 mg akşam), kortizon asetat (25 mg sabah; 12,5 mg akşam), prednizon (sabah 5 mg; akşam 2,5mg), metil prednizolon ( 4-6 mg/gün) olacak şekilde replase edilebilir (15, 16, 22).

Tiroid replasman tedavisinde adrenal fonksiyonların yeterli olduğu kanıtlandıktan sonra; TSH düzeylerinden ziyade serbest tiroid hormonlarının düzeyine bakılarak L-tiroksin başlanır. 75-100 ug/gün olacak şekilde doz ayarlaması yapılır (10).

Gonadotropin eksikliği sağlanan erkeklerde normal büyüme gelişmenin sağlanması, sekonder seks karakterlerinin, erkek cinsel davranışının, kas ve kemik kitlesinin sağlanması ve idamesi için testosteron replasman tedavisi gerekir. Testosteron enanthane (200 mg im, 2 -3 haftada bir) im enjeksiyonla, testosteron deri bandı (5 mg/gün), testosteron jel (5-10 g/gün) ile replasman sağlanabilir. Fertilitenin sağlanması için 12-18 ay süre ile gonadotropin enjeksiyonları (hCG veya insan menapozal gonadotropini (hMG) uygulanır. Pulsatil GnRH tedavisi (her iki saatte 25-150 ng/kg) de hipogonadotropik hipogonadizmin tedavisinde etkilidir (10, 15, 19, 22).

Premenapozal kadınlarda siklik östrojen ve progesteron replasmanı sekonder seks karakterlerinin idamesi, genito-üriner traktüsün korunması, erken osteoporoz ve koroner arter hastalığı gelişimini önlemek amacıyla kullanılır. Gonadotropin tedavisi ovülasyonun indüksiyonu için kullanılır. Folikül büyüme ve olgunlaşması, hMG veya rekombinan FSH ile başlatılır. Ovülasyonu indüklemek için hCG enjekte edilir. Gonadotropin eksikliğinin hipotalamik nedenlerini tedavi etmek için GnRH tedavisi uygulanabilir (10, 15, 19, 22).

BH replasman tedavisi planlanan hastalarda aktif neoplazm, intrakraniyal hipertansiyon, kontrolsüz diyabet ve retinopati olmadığından emin olunduktan sonra başlanabilir. Başlangıç dozu 0.15-0.3 mg/gün'dür ve IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete

uygun düzeylere gelene kadar titre edilmelidir. Kadınların doz gereksinimi erkeklerden daha fazlayken yaşla birlikte daha düşük dozlar yeterli olmaktadır (54).

## **2.8.Yaşam Kalitesinin Tanımı ve değerlendirilmesi**

Kalite, ulaşılmak istenen mükemmellik düzeyidir ve hizmete üstünlük, kusursuzluk getirir. Kalite, kişisel duygu ve hislerden bağımsız somut kriterlere (ölçü, sayı, süreç, süre, test) bağlı olarak ölçülebildiği için nesnel ve kişisel değer yargılarından, beğenilerden ve psikolojiden (duygu, heyecan, tatmin, tercih, değer yargısı, tutum) etkilendiği için de öznel bir kavramdır. Araştırmaların çoğu yaşam kalitesini; mutluluk, doyum, uyum olarak tanımlamışlardır ve yaşam kalitesi kavramı; yaşam doyumunu, yaşam memnuniyeti ve mutluluk ile eşanlamlı olarak kullanılmıştır. Ancak; yaşam kalitesinin en önemli belirleyicilerinden biri olan yaşam memnuniyeti bireyseldir (54, 55).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, sağlıkla doğrudan ya da dolaylı olarak ilgili birçok faktörü içine alan geniş bir kavramdır. Genel yaşam kalitesi kavramında olduğu gibi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi konusunda da kabul görmüş evrensel tek bir tanım bulunmamaktadır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi bileşenlerine ilk kez, 1948 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Anayasasında yer alan sağlığın tanımı içinde rastlamaktayız. DSÖ; sağlığı sadece hastalık ya da sakatlığın olmayışı değil, bireyin bedensel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır. Daha sonraki yıllarda yapılan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi tanımlamalarının hemen hepsinde bu bileşenler yer almaktadır (54, 55). DSÖ sağlıkla ilgili yaşam kalitesini; içinde yaşadıkları kültür ve değerler sistemi bağlamında; amaçları, beklentileri, standartları ve kaygıları açısından bireylerin yaşamdaki pozisyonlarını algılaması olarak tanımlamaktadır. Ayrıca ‘Her bireyin sağlıklı, toplumsal, ekonomik ve ruhsal anlamda üretken olması ve daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olması’ gereği DSÖ’nün 21.yy hedefleri içinde yer almaktadır (56).

### **2.8.1. KISA FORM 36 (Short Form 36 – SF 36)**

Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçek özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan Kısa Form 36; Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (56). Ölçek geliştirilirken kısa, kolay uygulanabilir olmasının



yanı sıra çok geniş bir kullanım yelpazesine sahip olması da amaçlanmıştır. 1990 yılında başlayan çalışmalarda 149 madde ile yola çıkılmış ve 22000'i aşkın kişi üzerinde yapılan çalışmalarda faktör analizi ile önce 20 maddeli biçimi olan SF-20 hazırlanmıştır. Ancak psikometrik özelliklerin ve kapsamının artırılması amacıyla 36 maddeye çıkarılarak SF-36 oluşturulmuştur (54). SF-36' nın özelliklerinin başında bir kendini değerlendirme ölçeği olması gelmektedir. Beş dakika gibi kısa sürede doldurulabilmesi, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ölçeğin avantajları arasında sayılmaktadır (55).

Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde). Ölçek son 4 hafta göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Değerlendirme 4. ve 5.maddeler dışında Likert tipi (üçlü- altılı) yapılmaktadır; 4. ve 5. maddeler evet/hayır biçiminde yanıtlanmaktadır. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Alt ölçekler sağlığı 0 ila 100 arasınd değerlendirilmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir (54, 55, 56).

(Ek.1).

**Tablo 2:** SF-36'nın Türk Toplumunu Standartları

<b>Alt Boyutlar</b>	<b>Ortalama±Standart sapma</b>
Fiziksel İşlevsellik	86.6± 25.2
Fiziksel Rol güçlüğü	89.5± 29.6
Ağrı	86.1± 20.6
Genel Sağlık Algısı	73.9± 17.5
Vitalite (canlılık)	67.0± 13.8
Sosyal İşlevsellik	94.8± 14.2
Emosyonel Rol Güçlüğü	94.7± 20.9
Ruhsal Sağlık	73.5± 11.6

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Ocak 2012- Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran, boş sella nedeniyle takipli olan 75 hasta alınmıştır. Çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışmamız 30.09.2014 tarihinde 2014/61 no.'su ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanmıştır.

Hormonal ve radyolojik değerlendirme için kontrole gelmemiş olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, onsekiz yaşından küçük olanlar ve yaşam kalite anketinin uygulanmasını kabul etmeyenler çalışmamıza alınmamıştır.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş, hastalık ve izlem süreleri, hipofizer yetmezliğinin etiyojisi ve hipofizer hormon eksikliklerinin alt tipleri, hipofiz MR bulguları, kullandıkları ilaçlar ile ilgili verileri hastanemiz veritabanından elde edildi. Olgularda halsizlik, kronik yorgunluk, sabah tutukluluğu, iştahsızlık, baş ağrısı, unutkanlık, cilt renginde soluklaşma, tüylerde azalma, libido kaybı sorgulandı.

Hastaların boy ölçümleri yapıldı ve TBF-300A Body Composition Analyzer Tanita cihazı ile vücut kitle indeksleri (VKİ) ( $\text{ağırlık/yüzey ölçümü}=\text{kg/m}^2$ ) olacak şekilde hesaplandı, yağ yüzdeleri hesaplanarak kaydedildi. VKİ,  $18 \text{ kg/m}^2$  altında olanlar düşük kilolu,  $18-25 \text{ kg/m}^2$  olanlar normal kilolu,  $25-30 \text{ kg/m}^2$  olanlar fazla kilolu,  $30-40 \text{ kg/m}^2$  olanlar obez,  $40 \text{ kg/m}^2$  ve üstü olanlar morbid obez olarak kabul edildi. Tüm hastalara Lunar DEXA DPX NT Pro ile AP spine (lomber) ve femur boynu kemik mineral dansitometresi yapıldı. T skor değerlerine göre -1'in üstü normal, -1 ve -2.5 arası osteopeni, -2.5'den küçük değerler osteoporoz olarak değerlendirildi.

Katılımcıların sözlü ve yazılı onamları alınması sonrası yüzyüze görüşme tekniği ile yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuş olan Short Form 36 (SF-36) katılımcılara uygulandı. SF-36 form anketi Ek.1 bölümünde verilmiştir.

Hastaların biyokimyasal parametreleri (glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, tam kan sayımı), bazal ön hipofiz hormonları ve bunların periferik hormon düzeyleri saat 08:00 ve 10:00 arasında kan alınarak incelendi. Çalışmaya hastaların tedavi öncesi bazal değerleri alındı.

BH, kortizol, TSH, sT4,FSH, LH, testosteron (erkek hastalar için) düzeyi, prolaktin Electrochemiluminescence immunassay (ECLIA) metodu ile Cobas 6000 E601 (Roche HITACHI, Mannheim, Germany) hormon analiz cihazında ölçüldü. BH normal değerler; kadınlarda: <10ng/mL, erkeklerde: 1ng/mL). Kortizol normal değerleri; sabah: 6,2- 19,4 ug/dl, öğleden sonra: 2,3-11,9 ug/dL) iken, sT4: 0,88-1,72 ng/dL, TSH: 0,57-4,2 µIU/ml, FSH: 0-12,4 mIU/ml, LH:0-8,6 mIU/ml, testosteron:250-836 ng/dL normal aralık değerleri alındı.

IGF-1 düzeyi, Chemiluminescence (CLIA) metodu ile (IM15729, Marsilya, Fransa) ölçüldü. Normal değerler; 20-25 yaş için; 191-333 ng/ml, 26-30 yaş için; 142-304 ng/ml, 31-35 yaş için; 140-282 ng/ml, 36-40 yaş için; 134-259 ng/ml, 40-45 yaş için; 126-242 ng/mL, 46-50 yaş için; 119-227 ng/mL, 51-60 yaş için; 106-213 ng/mL, > 60 yaş için;80-175 ng/mL olarak alındı. ACTH düzeyi, Chemiluminescence (CLIA) metodu ile (IM15729, Marsilya, Fransa) ölçüldü. Normal değerler; 0-46 pg/mL.

Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın ve BH rezervinin değerlendirilmesinde hastalara İnsulin tolerans testi (İTT) uygulandı. İTT'de 0.1-0.15 U/kg i.v bolus regüler insülin verilerek hipoglisemi oluşturuldu. Hipoglisemi semptomları ile birlikte glukoz düzeyi 40 mg/dl'nin altına düştüğünde 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz, kortizol ve BH için kan örnekleri alındı. İTT sonrası ölçülen kortizol düzeyi 18 ug/dl ve üzerinde ölçülen kortizol değerlerde hipokortizolizm dışlandı. Pik BH cevabı 9 mikroIU/litre (3 µg/L)'den düşük olan erişkinlerde BH eksikliği tanısı konuldu. İleri yaş, serebrovasküler hastalık, epilepsi, koroner arter hastalığı, tedavisiz hipotiroidi, uzun süreli ciddi hipoadrenalizm ve glikojen depo hastalığı gibi durumlarda bu testin kullanılması kontrendike olduğundan hastalara standart ACTH stimülasyon testi yapılarak 250 ug ACTH (cosyntropin) i.v olarak verildi. Serum kortizol düzeyi 0., 30. ve 60. dakikalarda alınan kan örneklerinde kortizol düzeyi ölçüldü. Sekonder hipogonadizm erkeklerde testosteron düzeyinin <300 ng/dL iken FSH LH değerinde artma olmaması olarak kabul edilirken, bayanlarda; premenopozal dönemde olanlarda menstürasyon olmaması, postmenopozal dönemdekiler de ise menapoz ile uyumsuz düşük gonadotropin düzeyleri kabul edildi. Sekonder hipotiroidi; serbest T4 düzeyi <0,88 iken TSH düzeyinde artma olmaması olarak değerlendirildi. Hiperprolaktinemi için sınır ise 25 ng/ml alındı.

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Sysmex XE-2100 cihazı ile bakıldı. Serum glukoz düzeyi, heksokinaz enzimatik referans yöntemi, kreatinin Jaffe yöntemi, kalsiyum, sodyum, potasyum Schwarzenbach ile o-cresolphthlein kompleksyon yöntemi ile fotometrik olarak, Total kolesterol (Total-K), trigliserid (TG), ve HDL; enzimatik kolorimetrik yöntemle Cobas 6000 eE501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazında ölçüldü. LDL Friedewald formülü ile hesaplandı.

Çalışmadaki tüm hastaların hipofiz MR ları hipotalamo-hipofizer bölgenin anatomik bütünlüğü açısından değerlendirildi. Hipofiz MR'da hipofiz bez kalınlığı  $\geq 3$  mm ve sella'nın  $< 50\%$  nın serebrospinal sıvı ile dolu olanlar parsiyel boş sella olarak düşünülürken, hipofiz bez kalınlığı  $\leq 2$  mm ve sella'nın  $> 50\%$  nın serebrospinal sıvı ile dolu olanlar boş sella olarak kabul edildi.

### **3.1 İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen niceliksel ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak kategorik ölçümlere ait değerler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında demografik özellikler bakımından farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis ve ANOVA testleri ile incelenmiştir. Yaş değişkeni için ANOVA testi sonucunda farklı çıkan grupların karşılaştırılmasında ise Tukey testi kullanılmıştır. Yaş değişkeni ile ilgili niceliksel değişkenlerin ilişkileri pearson korelasyon katsayıları ile, kategorik yapıdaki değişkenlerin yaş değişkeni ile ilişkileri ise ANOVA testi ile incelenmiştir. Yaş değişkeni ile ilişkili olan niceliksel değişkenler ve puanlar (hemoglobün, fiziksel sağlık, mental sağlık, sosyal fonksiyon) açısından gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken bu özellikler bakımından grupların homojen hale getirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla kurulan modelde yaş kovaryat olarak alınmış ve puanlar bakımından grupların karşılaştırılmasında kovaryans analizi kullanılmıştır. Yaş değişkeni ile ilişkisi çıkmayan niceliksel değişkenler ve puanlar (fiziksel rol, emosyonel rol, enerji, ağrı, genel sağlık) bakımından hipofizer yetmezlik gruplarının karşılaştırılmasında ise ANOVA ve Kruskal Wallis testlerinden yararlanılmıştır. Post hoc testi olarak ise Tukey ve Dunn testleri kullanılmıştır. Hipofizer

yetmezlik gruplarında yaş değişkeni ile ilişkisi olmayan kategorik yapıdaki değişkenlerinin oranları Pearson ve Fisher kesin ki-kare ile karşılaştırılmıştır. Yaş değişkeni ile ilişkisi çıkan kategorik değişkenler bakımından hipofizer yetmezlik gruplarının karşılaştırılması için yaş grupları oluşturulmuş ve her bir yaş grubu için ayrı ayrı oran karşılaştırmaları Pearson ve Fisher kesin ki-kare testleri ile incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (ver. PASW 18) programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

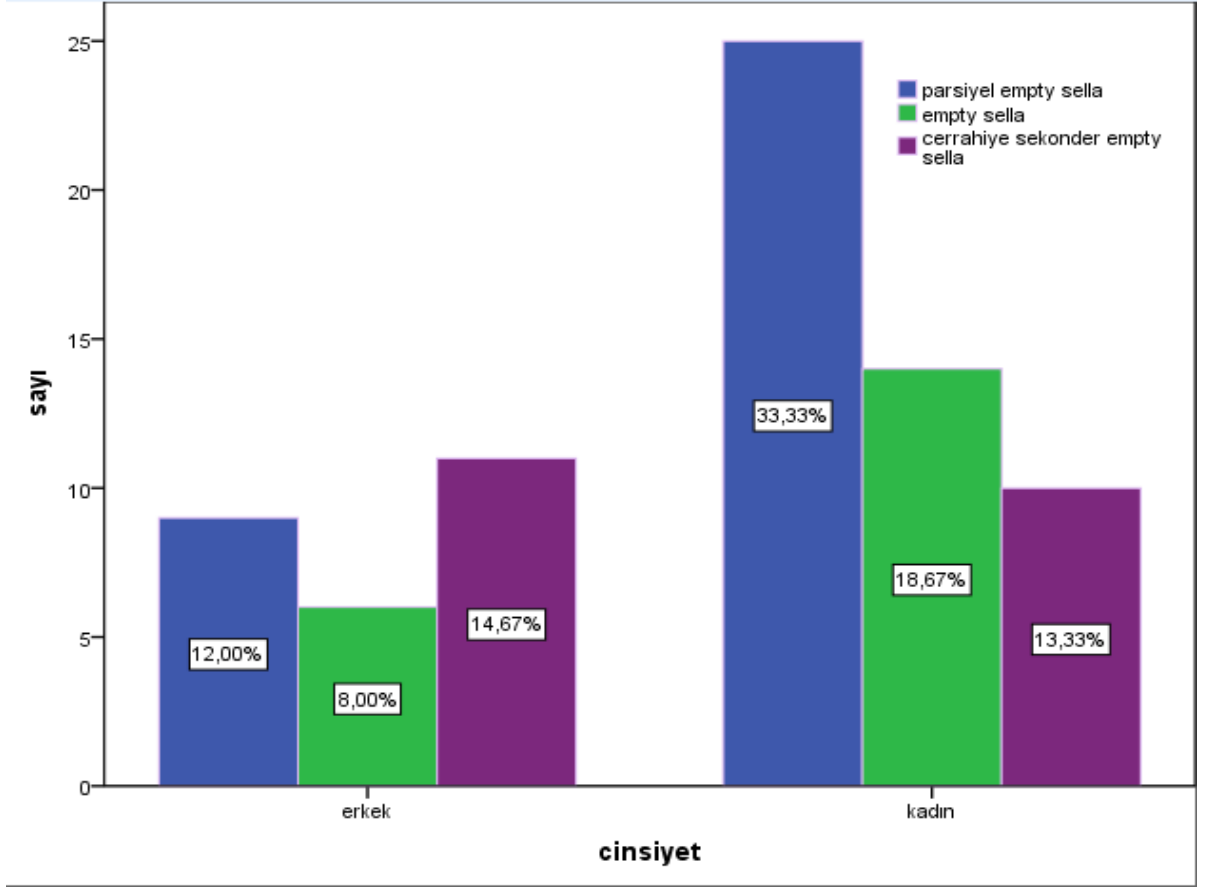
Çalışmaya Düzce Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Ocak 2012- Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran, boş sella nedeniyle takipli olan 75 olgu alındı. Olguların 49'u (% 65,3) kadın, 26'sı (% 34,7) erkekti ve ortalama yaşları  $50.90 \pm 15.12$  idi. Olgular hipofiz MR bulgularının parsiyel boş sella, boş sella olmasına ve cerrahiye sekonder boş sella gelişmesine bağlı olarak sınıflandırıldı. Hipofiz MR'da parsiyel boş sella saptanan 34 olgu; Grup 1, hipofiz MR'da boş sella saptanan 20 olgu; Grup 2, cerrahiye sekonder boş sella saptanan 21 olgu; Grup 3 olmak üzere ayrılmıştır.

Tüm olguların demografik özellikleri Tablo 3'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 3: Olguların demografik özellikleri

	Yaş	p	VKİ	p	Cinsiyet		p	Yağ Oranı	p
	Ort+ss		Ort+ss		Erkek Sayı-%	Kadın Sayı-%		Ort+ss	
Grup 1	47±14,4	0.015	33,1±5,7	0.564	9(26,5%)	24(73,5)	0.128	35,4±10,0	0.069
Grup 2	59±15,3		31,0±5,7		6(30,0%)	14(70,0%)		29,6±12,0	
Grup 3	49,1±13,6		32,1±8,0		11(52,4%)	10(47,6%)		29,4±9,4	

Tablo 3 incelendiğinde VKİ ve yağ oranları ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (her biri için  $p > 0.05$ ). Ancak boş sella grubunda yaş ortalaması diğer iki gruba nazaran anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p = 0.015$ ). Dolayısıyla gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken yaş değişkeninin etkisi giderildi. Böylece yaşların farklılıklarından gelen varyasyonda giderilmiş oldu.



Şekil 5: Grupların cinsiyet dağılımı

Olguların 49'u (% 65,3) kadın, 26'sı (% 34,7) erkekti. Grup 1'de 34 olgunun, 9'u (%26,5) erkek ve 25'i (%73,5) kadın, Grup 2'de 20 olgunun, 6'sı (%30,0) erkek, 14'ü (%70,0) kadın, Grup 3'te 21 olgunun 11'i (%52,4) erkek, 10'nu (%47,6) kadındı.



Tablo 4. Hastaların bazal hormon değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
<b>ACTH</b>	20,7 ±16,5	11,9 ±16,9	22,1 ±16,3	0.119
<b>Kortizol</b>	11,1 ±5,2	9,1 ±1,2	8,4 ±3,7	0.239
<b>BH*</b>	0,08 ±0,38	0,03±0,04	0,09 ±0,52	<b>0.004</b>
<b>IGF-1</b>	125,1 ±72,2	77,6 ±73,7	133,2 ±71,2	<b>0.042</b>
<b>FSH*</b>	7,65 ±22,4	2,74 ±8,8	3,24 ±17,8	<b>0.002</b>
<b>LH*</b>	5,86 ±12,2	0,62 ±5,0	1,38 ±9,8	<b>&lt;0.001</b>
<b>Testosteron*</b>	177±78,0	77,1 ±89,4	143 ±137,4	0.292
<b>Prolaktin*</b>	11,86 ±28,4	8,86 ±9,2	8,64 ±29,6	0.051
<b>TSH*</b>	1,49 ±0,92	0,60 ±0,94	1,96 ±2,5	<b>0.003</b>
<b>sT4</b>	1,0 ±0,29	0,79 ±0,44	0,88 ±0,32	0.083

\* Normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan değerleri verilmiştir.  
Testosteron değerleri yalnızca erkek hastalara aittir.

Çalışmaya alınan olguların bazal hormon değerleri incelendiğinde de kortizol ve sT4' ün normal dağılım gösteren niceliksel değişkenler olduğu görülmektedir. Tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Tablo incelendiğinde kortizol ve sT4' ün ortalaması boş sella grupları arasında benzer bulunmuştur (her bir değişken için  $p>0.05$ ).

Normal dağılım göstermeyen TSH, FSH, LH, BH, prolaktin, testosteron gibi niceliksel değişkenler için medyan ve standart sapma kullanılmıştır. Tablo incelendiğinde prolaktin ve testosteron bakımından hipofizer yetmezlik grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (her bir değişken için  $p>0.05$ ). Buna rağmen TSH, FSH, LH, BH ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (sırasıyla p değerleri 0.003, 0.002, <0.001, 0.004, 0.028). Farklıklar detaylı olarak incelendiğinde;

Grup 2'nin TSH ortalaması diğer iki grubun ortalamasından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p değerleri 0.005, 0.003). Grup 2'nin FSH ve BH ortalamaları Grup 1'in ortalamalarından anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiştir (her iki değişken için de  $p=0.005$ ). Diğer gruplar arasında ise FSH ve BH ortalamaları bakımından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Grup 1'in LH ortalaması diğer iki grubun ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek bulunurken (p değerleri 0.001, 0.003), Grup 2 ve Grup 3 arasında LH ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

ACTH ve IGF-1 değişkenleri yaş değişkeni ile ilişki bulundu. Tanımlayıcı değerleri ayrı ayrı ortalamaları ve standart sapma (yaşa göre düzeltilmiş) değerleri olarak verilmiştir. Tablo incelendiğinde, yaş değişkeninin etkisinin giderilmesi ile ACTH değişkeni ortalamaları bakımından grupların benzer olduğu sonucuna varılmıştır (her biri için  $p>0.05$ ). Ancak IGF ortalamaları bakımından boş sella grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p=0.042$ ). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, Grup 2'nin IGF-1 ortalamasının Grup 3'ün ortalamasından anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ( $p=0.05$ ). Ancak diğer gruplar arasında IGF bakımından anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Tablo 5: Hastaların hemogram ve biyokimya sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
Açlık kan şekeri	102±20,5	108,3±21,0	95,7±20,2	0.157
Hemoglobin	12,6±1,93	13,2±1,98	13,2±1,9	0.452
MCV	86,6±5,8	88,4±7,02	83,9±6,05	0.075
WBC*	7,03±2,80	7,13±1,46	8,0±2,03	0.332
Kreatinin	0,94±0,3	1,0±0,38	0,96±0,37	0.754
Kalsiyum	9,3±0,74	9,3±0,76	9,5±0,73	0.712
Potasyum	4,4±0,38	4,2±0,50	4,6±0,36	<b>0.004</b>

\* Normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan değerleri verilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların hemogram ve biyokimya sonuçları incelendiğinde MCV ve potasyum değerlerinin normal dağılım gösteren niceliksel değişkenler olduğu görülmektedir. Tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Tablo incelendiğinde MCV ortalaması boş sella grupları arasında benzer bulunmuştur. Bir başka ifadeyle MCV değişkeni ortalamaları bakımından boş sella grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Ancak potasyum ortalaması bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p=0.004$ ). Bu farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde Grup 3 teki olguların potasyum ortalamasının Grup 2 ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p=0.002$ ). Diğer gruplar arasında ise potasyum ortalaması bakımından anlamlı farklılık yoktur.

Normal dağılım göstermeyen WBC değişkeni için medyan değeri kullanılmıştır. Tablo incelendiğinde WBC ortalamaları bakımından boş sella grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Açlık kan şekeri, kalsiyum, kreatinin gibi niceliksel değişkenler yaş değişkeni ile ilişki bulundu. Ortalamaları ve standart sapma (yaşa göre düzeltilmiş) değerleri ve grupların karşılaştırması sonucunda elde edilen p değerleri tablolarda yer almaktadır.

Tablo incelendiğinde, tüm değişkenlerin ortalamaları bakımından grupların benzer olduğu sonucuna varılmıştır (her biri için  $p>0.05$ ).

Tablo 6: Hastaların lipit parametre sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
<b>Trigliserid*</b>	131,2±67,1	234,6±233,4	202,1±140	<b>0.028</b>
<b>T.kolesterol</b>	118,5±50,3	144,0±69,7	197,0±37,7	0.300
<b>LDL</b>	119,3±42,0	124,7±61,6	123,8±36,6	0.901
<b>HDL*</b>	44,5±12,2	45,0±16,3	49,0±12,8	0.949

\* Normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan değerleri verilmiştir.

Olguların lipit parametreleri incelendiğinde LDL ve Total kolesterol değerlerinin normal dağılım gösteren niceliksel değişkenler olduğu görülmektedir. Değişkenlerin ortalaması boş sella grupları arasında benzer bulunmuştur (her bir değişken için  $p>0.05$ ).

Normal dağılım göstermeyen HDL, trigliserid için medyan ve standart sapma kullanılmıştır. HDL ortalamaları bakımından boş sella grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (her bir değişken için  $p>0.05$ ). Buna rağmen Trigliserid ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0.028$ ). Grup 1'in trigliserid ortalaması diğer iki grubun ortalamasından anlamlı derecede daha düşük bulunurken ( $p$  değerleri 0.037, 0.020), Grup 2 ve Grup 3 arasında trigliserid ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 7A: Erkek boş sella olgularının tüm vücut kemik dansitometri sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
<b>Vertebral T skor*</b>	-,10±1,2	-1,4±-1,3	-,70±-1,4	0.609
<b>Vertebral Z skor</b>	-,68±1,2	-,76±1,3	-,10±1,4	0.525
<b>Femur T skor</b>	-,91±1,1	-1,3±1,5	-,64±,56	0.425
<b>Femur Z skor</b>	,35±1,1	-,58±,93	,36±,75	1.90

\* Normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan değerleri verilmiştir.

Vertebral Z skoru ve femur Z skorunun normal dağılım gösteren niceliksel değişkenler olduğu görülmektedir. Tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Tablo incelendiğinde değişkenlerin ortalaması erkek boş sella grupları arasında benzer bulunmuştur (her bir değişken için  $p>0.05$ ).

Vertebral T skoru anormal dağılım göstermektedir. Medyan değeri ve p değeri yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, Vertebral T skoru ortalamaları bakımından erkek boş sella grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=>0.05$ ).

Femur T skoru değişkeni yaş değişkeni ile ilişki bulundu. Tanımlayıcı değerleri ortalama ve standart sapma (yaşa göre düzeltilmiş) değeri olarak verilmiştir. Tablo incelendiğinde, grupların benzer olduğu sonucuna varılmıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 7B: Kadın boş sella olgularının tüm vücut kemik dansitometri sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p-değeri
<b>Vertebral T skor*</b>	,27±1,2	-1,3±-1,5	-,70±-1,3	0.096
<b>Vertebral Z skor</b>	,32±1,4	-,32±1,6	-,02±1,6	0.453
<b>Femur T skor</b>	-,02±1,5	-1,27±1,2	-,65±1,2	<b>0.040</b>
<b>Femur Z skor</b>	,43±1,3	-,35±1,0	,34±1,0	0.109

\* Normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan değerleri verilmiştir.

Vertebral Z skoru ve femur Z skorunun normal dağılım gösteren niceliksel değişkenler olduğu görülmektedir. Tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Tablo incelendiğinde değişkenlerin ortalaması kadın boş sella grupları arasında benzer bulunmuştur (her bir değişken için  $p>0.05$ ).

Vertebral T skoru anormal dağılım göstermektedir. Medyan değeri ve p değeri yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, Vertebral T skoru ortalamaları bakımından kadın boş sella grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=>0.05$ ).

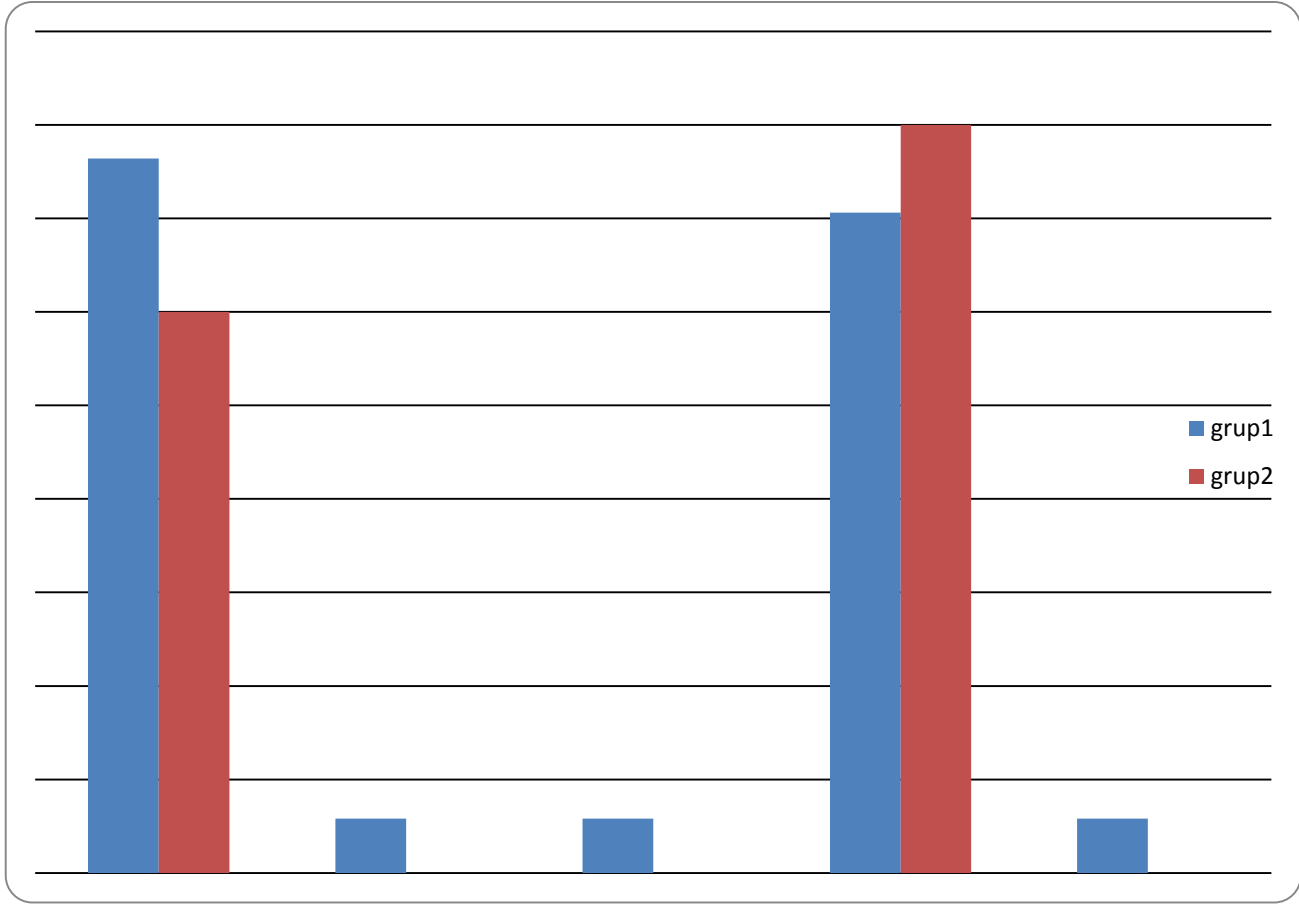
Femur T skoru değişkeni yaş değişkeni ile ilişki bulundu. Tanımlayıcı değerleri ortalama ve standart sapma (yaşa göre düzeltilmiş) değeri olarak verilmiştir. Tablo incelendiğinde, femur T skoru ortalamaları bakımından anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p=0.040$ ) Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde, kadınlarda Grup 2'nin femur T skoru ortalaması, Grup 1'in ortalamasından anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0.032$ ).

Tablo 8: Olguların hormon eksikliklerine göre sınıflandırılması

			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
Hormon eksikliği	Hormon eksikliği yok	Sayı	9	0	3	12
		%	26,5	,0	14,3	16,0
	İzole GH eksikliği	Sayı	5	0	0	5
		%	14,7	,0	,0	6,7
	İzole TSH eksikliği	Sayı	1	1	1	3
		%	2,9	5,0	4,8	4,0
	İzole gonadotropin eksikliği	Sayı	3	2	3	8
		%	8,8	10,0	14,3	10,7
	GH+FSH+LH eksikliği	Sayı	4	0	2	6
		%	11,8	,0	9,5	8,0
	GH+FSH+LH+TSH	Sayı	5	2	2	9
		%	14,7	10,0	9,5	12,0
Panhipopituitarizm	Sayı	7	15	10	32	
	%	20,6	75,0	47,6	42,7	
Total		Sayı	34	20	21	75
		%	100,0	100,0	100,0	100

Çalışmaya alınan olguların 12'sinde (16%) herhangi bir hormon eksikliğine rastlanmamıştır. Grup 1'de 9 olgunun (26,5%) hipofizer hormon eksikliği saptanmazken, Grup 2 de tüm olguların en az bir hormon eksikliği mevcuttu. İzole GH hormon eksikliği Grup 1'de 5 (14%) kişide mevcuttu. Diğer iki grupta izole GH hormon eksikliğine rastlanmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalar arasında 3 kişide (4%) izole TSH eksikliği mevcuttu. İzole TSH eksikliğinin gruplar arasındaki dağılımı eşit olarak bulundu. Grup 1'de 3 (8,8%), Grup 2'de 2 (10%) ve Grup 3'te 3 kişide (14,3%) olmak üzere toplam 8 kişide (10,7%) izole gonadotropin eksikliğine rastlandı. Olguların 6 (8%)'sında GH ve gonadotropinlerin kombine yetmezliği tespit edilirken; 4 olgunun Grup 1'e ait olduğu görüldü. Kalan 2 kişi ise Grup 3'te yer almaktaydı. Olgularımızın 9'unda (12%), GH, gonadotropinler ve TSH'nin kombine eksikliği mevcuttu. Bunların 5 tanesi (14,7%) Grup 1, 2'si (10%) Grup 2, 2'si (9,5%) ise Grup 3'te yer almaktaydı. Çalışmaya alınan 32 olguda (42,7%) panhipopituitarizm tespit edildi. Grup 2'de 15 kişi (75%), Grup 3'te 10 kişi (47,6%) ve Grup 1'de 7 kişi (20,6%) de panhipopituitarizm mevcuttu. Hipofizer yetmezlik grupları hormon eksiklikleri alt tipleri bakımından incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2'de hormon eksikliği olmama oranı Grup 2'ye göre, Grup 2'deki

panhipopituitarizm oranı diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p=0.008).



Şekil 6: Olguların hipofizer yetmezlik etyolojilerine göre sınıflandırılması

Grup 3'te hipofizer kitle nedeniyle yapılan operasyona sekonder gelişen boş sella olguları yer almaktadır. Grup 3 dışındaki olgular arasında yapılan etyolojiye yönelik sınıflamada Grup 1'de 13 kişide (38,2%) travma öyküsü mevcuttu (p=0.541). Geçirilmiş inflamatuvar hastalık, subaraknoid kanama (SAK) ve radyoterapi öyküsü sadece Grup 1 grubunda her biri için birer kişi olmak üzere toplam üç kişide vardı. Gruplar doğumda kanama ve sonrasında amenore ve/veya laktasyonun olmaması öyküsü açısından incelendiğinde ise Grup 1'de 12 kişi (35,3%), Grup 2'de 8 kişi (40%) olmak üzere toplam 20 kişide (37%) doğumda kanama tespit edildi (p=0.729). İki olguda ise travma ve doğumda kanama öyküsü eş zamanlı vardı.



Tablo 9: SF-36 puanlarının yaş değişkeni ile ilişkisi

	Fiziksel sağlık	Fiziksel rol kısıtlılığı	Emosyonel rol	Enerji	Mental sağlık	Sosyal fonksiyon	Ağrı	Genel sağlık
r	-,247	-,200	-,153	-,007	,242	-,352	-,187	,107
p	<b>.033</b>	.085	.190	.949	<b>.037</b>	<b>.002</b>	.108	.363
N	75	75	75	75	75	75	75	75

Yukarıdaki tabloda yaş değişkeni ile ilgili ölçek puanları arasındaki ilişkilerin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayıları ve p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde fiziksel rol kısıtlılığı, emosyonel rol, enerji, ağrı ve genel sağlık puanları ile yaş arasında anlamlı ilişkiler belirlenmemiştir (her biri için  $p > 0.05$ ). Ancak yaş arttıkça hastaların fiziksel sağlık ve sosyal fonksiyon puanlarının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (tabloda ilgili r ve p değerleri yer almaktadır). Buna karşın yaş arttıkça hastaların mental sağlık puanında anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir ( $p=0.037$ ,  $r=0.242$ ).

Tablo 10: Olguların SF-36 sonuçları

	Grup 1 (n:34)	Grup 2 (n:20)	Grup (n:21)	<sup>3</sup> p	p1-2	P1-3	P2-3
<b>Fiziksel İşlev*</b>	56,2±26,5	61,2±27,2	73,2±26,1	0.068			
<b>Fiziksel Rol Kısıt</b>	22,7±36,6	35,0±39,2	61,9±36,7	<b>0.001</b>	0.175	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.043</b>
<b>Ağrı</b>	55,1±20,9	62,1±19,0	69,5±24,9	0.092			
<b>Genel Sağlık Algısı</b>	29,7±15,7	42,5±19,0	48,8±22,4	<b>0.003</b>	<b>0.019</b>	<b>0.002</b>	0.480
<b>Vitalite</b>	31,4±19,3	37,0±19,1	45,9±23,3	0.071			
<b>Sosyal Fonksiyon*</b>	50,2±23,4	58,2±24,1	57,8±23,1	0.369			
<b>Emosyonel Rol Güç</b>	33,3±41,8	33,3±43,2	49,2±41,6	0.232			
<b>Mental Sağlık*</b>	48,1±17,3	51,1±17,8	58,7±17,1	0.086			

\*Bu değişkenler için yaşa göre düzeltilmiş tanımlayıcı değerler verilmiştir.

Yukarıdaki tabloda SF-36 (RAND) anketi sonucunda elde edilen sekiz alt puan ortalamaları bakımından boş sella grupları karşılaştırılmış ve bu karşılaştırma sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri verilmiştir. Tablo 10 incelendiğinde Fiziksel sağlık, Mental sağlık, Sosyal fonksiyon, emosyonel rol, enerji, ağrı ortalamaları bakımından boş sella grupları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (her biri için  $p > 0.05$ ). Ancak fiziksel rol kısıtlılığı ve genel sağlık ortalama puanları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (sırasıyla p değerleri 0.001; 0.003). Farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde Grup 3'te fiziksel rol kısıtlılığı puan ortalaması Grup 1 ve Grup 2 ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken (sırasıyla  $p < 0.001$ ;  $p = 0.043$ ); Grup 1 ve Grup 2 arasında fiziksel rol kısıtlılığı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p = 0.175$ ).

Grup 1'in genel sağlık puan ortalaması diğer iki gruplarının ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p değerleri 0.019; 0.002). Ancak genel sağlık puanları bakımından Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p = 0.480$ ).

## 5.TARTIŞMA

Boş sella nedeniyle takip ettiğimiz olgularda hipofizer hormon eksiklikleri ve hayat kalitesi üzerine olan etkilerini incelediğimiz çalışmamızda; parsiyel boş sella ve POBS nedeniyle takip ettiğimiz hastaların bir kısmında hormon eksikliğine rastlanmazken, total boş sella ile takip edilen olguların %75'inde panhipopituitarizm mevcuttu. Ayrıca total boş sella olgularının tümünde en az bir hormon eksikliği tespit edildi.

Boş sella araknoid membranların hipofizer fossaya herniye olmasına neden olan, diafragma sella defektleri sonucu gelişen bir durumdur (10). Prevalansı %5,5 ila 35 arasında değişmektedir (38, 57). Regal ve arkadaşları ise İspanya'nın kuzeybatısında hipofizer yetmezlik prevalansını Ocak-Aralık 1992'de 29/100 000 ve Ocak-Aralık 1999'da 45.5/100 000 olarak bulmuşlardır (31). Fernandez-Rodriguez ve arkadaşlarının Santiago de Compostela bölgesinde yaptığı çalışmada prevalans 37,5/100 000 olarak bulunmuştur (58). Bayanlarda daha sık rastlanır (57). Bizim çalışmamızda olguların 49'u (% 65,3) kadın, 26'sı (% 34,7) erkek olup olgularımızda bayanların çoğunlukta olduğu görülmüştür. Çalışmamıza alınan olgular hasta olan popülasyondan alındığı için bizim çalışmamızda prevalans değeri verilememektedir.

Toplumda erişkin popülasyonda hipopituitarizmin insidansı yıllık milyonda 8-10 yeni vaka olup, bu çalışmalarda hipofizer yetmezlik vakaları daha çok hipofizer tümör ve bunun tedavisine bağlı olarak ortaya çıkmıştır (33). Hipofizer bölge tümör öyküsü veya hipofizer cerrahi öyküsü olmayanlarda primer boş sella sıklıkla nöroradyolojik araştırmalar esnasında rastlantısal olarak tespit edilmektedir (57). Hipofiz MR'da hipofiz bez kalınlığı  $\geq 3$  mm ve sella'nın  $< \%50$  nın serebrospinal sıvı ile dolu olanlar parsiyel boş sella olarak kabul edilirken, hipofiz bez kalınlığı  $\leq 2$  mm ve sella'nın  $> \%50$  nın serebrospinal sıvı ile dolu olanlar boş sella olarak kabul edilmektedir (37, 38, 57). Çalışmamızdaki tüm olguların hipofiz MR'ları bu bilgi doğrultusunda incelenmiştir. Bizim çalışmamızdaki yirmibir kişide hipofiz cerrahisi sonrası hipopituitarizm geliştiği bilinmekteydi. Geriye kalan ellidört kişinin otuzdördü parsiyel boş sella, yirmi olgu ise total boş sella olarak değerlendirildi.

Hipofizer yetmezlik etyolojisi incelendiğinde boş sella nedeniyle takipli olan hastalardan 8 kişi de (%40), parsiyel boş sella ile takip edilen 12 kişi de (%35,3) olmak üzere toplam 20 kişide (%37) doğumda kanama ve sonrasında amenore ve/veya laktasyonun olmaması öyküsü mevcuttu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipofiz Çalışma Grubu tarafından planlanıp, 773 hasta üzerinde hipopituitarizm etyolojisinin araştırıldığı kesitsel çalışmada Sheehan sendromu ikinci sıklıkta hipopituitarizm nedeni olarak saptanmıştır (33). Regal ve arkadaşları ise İspanya'nın kuzeybatısında yapmışları oldukları çalışma da ise Sheehan sendromu tüm olguların 6%'ında görülmüş olup hipopituitarizm nadir nedenleri arasında kabul edilmiştir. (31). Bu durum Batı da obstetrik bakımın daha iyi olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda da olguların Sheehan sendromunun kadın hastalarda en sık hipopituitarizm nedenlerinden biri olduğu görülmüştür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı sonrası hipopituitarizm geliştiği sıklıkla gösterilmiştir(35, 36, 53). Schneider ve arkadaşları travmatik beyin hasarı sonrası üçüncü ve onikinci aylarda 78 olguyu hipofizer yetmezlik açısından değerlendirmiştir. Üçüncü ayda olguların 56%'ında, birinci yılın sonunda ise 36%'ında hipopituitarizm geliştiği saptanmıştır (35). Bir başka çalışmada Tanrıverdi ve arkadaşları travmatik beyin hasarından bir yıl sonra hipofizer yetmezlik açısından 52 hastayı değerlendirmiş ve hastaların 50,9%'unda en az bir ön hipofiz hormon eksikliği tespit etmişlerdir (36). Travmatik beyin hasarı sonrası tahmin edilenden daha sık hipopituitarizm geliştiğini gösteren bu çalışmaları destekler nitelikte bizim olgularımızdan da parsiyel boş sellası olan grupta 13 kişide (38,2%), boş sella gelişen grupta ise 6 kişide (30%) geçirilmiş travmatik beyin hasarı öyküsü vardı. Ayrıca iki olguda travma ve doğumda kanama öyküsü eş zamanlı mevcuttu.

Hipopituitarizmin edinsel nedenlerinden olan radyoterapi, geçirilmiş inflamatuvar hastalık, subaraknoid kanama (SAK) sadece parsiyel boş sella hastalarında her biri için birer kişi olmak üzere toplam üç kişide vardı.

Hipotaloma-pituiter aks enerji metabolizması ve normal kilonun korunmasında önemli rol oynar. Ön hipofiz hormonlarının eksikliğinde veya fazlalığı durumunda hastalık süre ve derecesiyle de ilişkili olarak vücutta yağ birikimi artar. Cushing hastalığı ve prolaktin fazlalığı visseral yağ artışında etkili olduğu gibi ön hipofiz

hormon eksiklikleri de artan yağ dokusuyla ilişkili bulunmuştur (59). Lubrano ve arkadaşlarının obez hastalarda boş sella ve BH eksikliğini araştırdığı çalışmada BH eksikliği olan hastaların VKİ anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (59). Çalışmamızdaki bulgular da mevcut çalışmayla uyumlu olup; parsiyel boş sella grubu için ortalama VKİ  $33,1 \pm 5,7$  iken, boş sella grubunun  $31,0 \pm 5,7$ , cerrahiye sekonder boş sella gelişen grubun ise  $32,1 \pm 8,0$  olarak bulunmuştur. Gruplar arasında VKİ ortalamaları açısından fark olmamakla birlikte hastalarımızın ortalama VKİ'lerine göre sınıflandırıldığında obez olarak değerlendirilmektedir.

Günlük pratikte nöroradyolojik görüntüleme için özellikle MR kullanımının artmasıyla birlikte rastlantısal olarak tespit edilen parsiyel boş sella ve boş sella sayısı belirgin olarak artmıştır (37, 38). Özellikle parsiyel boş sella olguları tamamen asemptomatik olabilmekle birlikte, halsizlik, bulantı, hipotansiyon ve hiponatremiden komaya kadar değişen derecelerde hipofizer yetmezlik bulgularıyla semptomatik olabilirler. Parsiyel boş sella olgularında 8-60% arasında değişen oranlarda izole veya multipl ön hipofiz hormon eksikliğine rastlanmıştır (37). Bulgular bölümünde belirtildiği gibi Grup 1'deki hastaların 73,5%'inde, Grup 2'dekilerin 100% ve Grup 3'te hastaların 84%'ünde değişen derecelerde ön hipofiz hormon eksikliği mevcuttu.

Serum prolaktin seviyeleri primer boş sella olgularının 10-37,5%' inde yüksek olarak tespit edilebilir. Serebrospinal sıvının pituiter stalka bası yapması hiperprolaktinemiye sebep olmaktadır. 100 ng/mL nin üzerindeki değerlerde öncelikle prolaktinoma düşünülmeyle birlikte boş sella olgularında hafif artmış prolaktin değerleri beklenmektedir (30, 37, 38). Çalışmamızdaki gruplar incelendiğinde, parsiyel boş sella, boş sella ve cerrahiye sekonder boş sella gelişen hastalar arasında prolaktin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Guitelman ve arkadaşlarının PBS olguları üzerinde yapmış oldukları çalışmada; Primer boş sella hastalarında hiperprolaktineminin en sık görülen endokrinolojik bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Zuhur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BH eksikliği en sık görülen hormon eksikliği olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise gonadotropin eksikliği en sık görülen hormon eksikliği olarak bulunmuştur. Bu durum yetişkin yaş grubunda BH eksiklik bulgularının halsizlik, yorgunluk, enerji azlığı, kilo alımı gibi şikayetler olup yaşlanma ile ortaya çıkabileceği için hastalığın gizli kalması, gonadotropin

eksikliği bulgularının ise daha spesifik olmasından kaynaklanabilir. Buna ek olarak infertilite sebebi ile polikliniğimize başvuran erkek hastalarda saptadığımız izole hipogonadotropik hipogonadizmin de bu durumu desteklediğini düşünmekteyiz.

Yaklaşık yirmi yıl öncesine kadar BH eksikliğinin yetişkinlerde klinik bir sorun oluşturmadığı düşünülmektedir. Yapılan çok sayıda araştırma sonucu edinilen veriler ışığında BH eksikliğinin erişkinlerde; kardiyovasküler hastalık insidansında artış, kemik mineral yoğunluğunda azalma, vücut kompozisyonunda değişiklik, lipit profilinde bozulma, hs-CRP' de artma, diyabet prevalansında artma, psikososyal sorun ve hayat kalitesinde azalma gibi birçok soruna neden olduğu gösterilmiştir (59, 60). Yetişkinlerde BH eksikliğinin gerçek insidansı bilinmese de 12-19/1.000.000 olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle yapısal hipotalamo-pitüiter hastalığı olanlarda, hipofiz cerrahisi veya bu bölgeye radyoterapi öyküsü olanlar, travmatik beyin hasarı geçirenlerde ve hipofiz hormon eksikliğinden şüphelenildiği durumlarda hastalar BH eksikliği açısından endokrinolojik olarak değerlendirilmelidir (61, 62). Çalışmamızda izole BH eksikliğine parsiyel boş sella grubunda 5 (14,7%) olguda rastlanırken gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Toplam 47 (62, 6%) olguda BH eksikliği ile birlikte kombine hormon eksikliği mevcuttu.

BH eksikliğinde kas hücresi içinde trigliserid birikimi artmaktadır. Buna bağlı olarak sol ventrikül kitle indeksi, sistolik sol ventrikül çapı, diyastolik sol ventrikül çapı, epikardiyal yağ birikimi artmaktadır. Lubrano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada boş sella olgularının lipit parametreleri normal populasyon ile karşılaştırılmış, boş sella hastalarının trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (59).

Poggi ve arkadaşlarının yirmi sekiz BH eksikliği olan ve on kişi de BH eksikliği olmayan olguların karşılaştırıldığı çalışmada BH eksikliği olan grubun trigliserid ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (30).

Çalışmamızda olguların lipit parametrelerini değerlendirdiğimizde parsiyel boş sella grubunun trigliserid ortalaması diğer iki grubun ortalamasından anlamlı derecede düşük bulunurken, diğer iki grup arasında trigliserid ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Total kolesterol, LDL, HDL değerleri arasında ise gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

Kemik yapının korunması ve devamlılığı BH/IGF-1 aksı ile ilişkilidir. BH osteoblastların farklılaşmasını indüklerken, IGF-1 kemik remodelingini osteoblast fonksiyonlarını düzenleyerek artırır. BH eksikliğine bağımlı olarak özellikle femurda dansitometri değerleri düşmektedir. Ayrıca hipofizer yetmezlikli hastalarda hiperprolaktinemi, hipogonadizm de osteoporoz riskini arttırarak trabeküler kemikte resorpsiyon ve kortikal incelmeye sebep olabilir (30, 59, 63).

Peng Xu ve arkadaşlarının yapmış oldukları vaka sunumunda kırkbir yaşında erkek hastada saptanan ciddi osteoporoz ve osteoporoza bağlı fraktürlerin eşlik ettiği vakada etyolojide primer boş sella bulunmuştur (63).

Poggi ve arkadaşlarının yirmi sekiz BH eksikliği olan ve on kişi de BH eksikliği olmayan olguların karşılaştırıldığı çalışmada BH eksikliği olan grubun Femur T skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştur (59).

Çalışmaya alınan hastalarımızın DEXA sonuçlarını incelediğimizde; vertebral Z skoru, femur Z skoru, vertebral T skoru, femur T skoru ortalaması boş sellası olan erkek hastalar arasında benzer bulunmuştur. Ancak boş sella nedeniyle takip ettiğimiz bayan hastaları incelediğimizde; vertebral Z skoru, femur Z skoru, vertebral T skorları arasında anlamlı farklılık izlenmezken femur T skorları total boş sella'lı bayan olguların, parsiyel boş sella'lı bayan olgulara oranla anlamlı düşük bulunmuştur.

Yaşam kalitesi çok geniş bir alanı kapsamakta ve bireyin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, şahsi inançları, sosyal ilişkileri ve çevresindeki olaylarla etkileşimi sonucu duyduğu memnuniyet hali olarak da tanımlanmaktadır (54).

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi hipofizer yetmezlikte de hormon eksikliğinin süre ve derecesiyle de ilişkili olarak yaşam kalitesi etkilenmekte ve bireylerin yaşamdan aldıkları doyum azalmakta, sosyal ve fiziksel işlevsellikleri olumsuz yönde etkilenmektedir.

Aktif hormon salgılayan veya non-fonksiyone hipofiz adenom operasyonları sonrası (endokrinolojik ve radyolojik olarak başarıyla tedavi edilmiş olsa dahi) fiziksel ve mental etkilenmelerden dolayı hayat kalitesi çoğunlukla bozulmaktadır. Raappana ve arkadaşları Kuzey Finlandiya'da 1992-2004 yılları arasında hipofiz adenomu nedeniyle opere olan doksan sekiz hastayı yaşam kalitesi açısından ortalama 6.3 yıl takip etmiştir. Operasyon öncesi radyoterapi alan hastalarda çok daha sıklıkla hipopituitarizm geliştiği saptanmıştır. Özellikle mental veya seksüel fonksiyon

skorlarının düşük olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel fark izlenmemiştir. ACTH ve prolaktin salgılayan adenom nedeniyle opere olan hastaların tedavi sonrası en kötü yaşam kalite skorlarına sahip oldukları görülmüş (63).

Gardner ve arkadaşlarının post-travmatik hipopitüitarizm gelişen olgularda hayat kalitesini incelediği çalışmada, travmatik beyin hasarı sonrası GH eksikliği gelişen hastalarla non-fonksiyone adenomu olan hastalar karşılaştırılmıştır. Olguların başlangıç ve GH replasman tedavisinin birinci yılında hayat kaliteleri değerlendirilmiştir. TBH sonrası hipopitüitarizm gelişen grubun yaş ortalamasının daha genç ve izole GH eksikliği insidansının daha fazla olduğu görülmüştür. Yine bu gruptaki olguların metabolik parametrelerinin daha iyi olmasına rağmen hayat kalite anket skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür (60)

Çalışmamızda SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği kullanılarak hipofizer yetmezlik grupları arasındaki farklar değerlendirilmiştir. Cerrahiye sekonder boş sella gelişen grubun fiziksel rol kısıtlılığı puan ortalaması parsiyel ES ve Total ES ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken; total ve parsiyel ES arasında fiziksel rol kısıtlılığı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Parsiyel boş sella grubunda genel sağlık puan ortalaması diğer iki gruplarının ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ancak genel sağlık puanları bakımından diğer iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, hipofizer yetmezlik nadir görülmekle beraber hastaların yaşam kalitesini etkileyen ve önemli sağlık sorunlarına yol açan klinik durumdur. Hastalar farklı klinik ve non-spesifik şikayetlerle başvurabilmektedirler. Günümüzde görüntüleme ve hassas hormon incelemelerinin gelişimi ile birlikte boş sella vakaları ile daha fazla karşılaşılacağından hastaların nasıl değerlendirileceği ve takibi konusunda profesyonel yardım almak açısından uygun konsültasyonların yapılması gerekmektedir. Özellikle hayat kalitesinin korunması ve hormon yetmezliğine bağlı komplikasyonları azaltmak için uygun replasman tedavileri yapılmalıdır.



## 6. SONUÇ

Parsiyel boş sella, total boş sella ve POBS ile takip edilen hastalarda hormon eksiklik tiplerinin ortaya konulması, hayat kalite anketi ile hayat kalitesinin değerlendirilmesi, boş sellaya yol açabilecek etyolojik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada; parsiyel boş sella'sı olan 9 (26,5%) hastada herhangi bir hormone eksikliğine rastlanmadı. Total boş sella'sı olan 15 (75%) olguda, POBS'sı olan 10 (47,6%) olguda ve parsiyel boş sella'sı olan 7 (20,6%) olguda panhipopituitarizm tespit edildi. Panhipopituitarizm oranı boş sella nedeniyle takipli grupta diğer iki gruba oranla anlamlı derecede yüksekti. Total boş sella ile takip edilen bayan olguların femur T skorları, parsiyel boş sella ile takipli bayan olgulardan anlamlı derecede düşük olarak bulunurken, erkek olgular arasında farklılık tespit edilmedi. SF-36 sonuçlarını değerlendirdiğimizde POBS'da fiziksel rol kısıtlılığı puan ortalaması parsiyel boş sella ve total boş sella olan grupların ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunurken, parsiyel boş sella grubunun genel sağlık puan ortalaması diğer iki gruplarının ortalamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; boş sella (parsiyel ve total) ve POBS nedeniyle takipli olgularda çeşitli derecelerde hipofiz hormon eksiklikleri olabilmektedir. Hipofizer yetmezlikten şüphelenilmesi durumunda veya hipofizer yetmezlik nedeniyle takipli olan tüm hastalara kontrolleri esnasında endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır. Asemptomatik olgulara replasman tedavisi yapılmamakla birlikte periyodik takip önerilmektedir. Ancak hormon eksikliği tespit edildiğinde özellikle hayat kalitesinin korunması ve hormon yetmezliğine bağlı komplikasyonları azaltmak için uygun replasman tedavileri yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Netter F, M.D; The Ciba Collection of Medical Illustrations, cilt 1, kısım 1; Anatomy and Physiology. CIBA 1983: 97
2. Lang J. Skull base and related structures. Atlas of clinical anatomy. Önsöz M. Samii. pp. 175-210, Stuttgart, New York: 1995.
3. Lyons As, Petrucelli RJ: Medicine: An Illustrated history, New York: Harry N. Abrams, Inc., 1987: 260
4. Kaos WT, Spetzler Rf, Pendl G, Perneczky A, Lang J. Color atlas of microneurosurgery. pp. 27-36, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1985.
5. Tascioglu B. Sellar Bölge Anatomisi, Türk Nöroşirürji Dergisi, 2006, Cilt 16,sayı: 2, 75-76
6. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, Bernabeu I. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:278-84.
7. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1169-72.
8. Cıla A. Hipofiz Adenomlarında Radyoloji, Türk Nöroşirürji Dergisi, 2006, cilt 16, sayı:2, 80-83
- 9.Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, 7.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2013;194-198
10. Molitch ME. Cecil Medicine. 23. Edition, Ch.242, Anterior Pituitary Anatomy and Embryology, Goldman L. Ve Ausiello D, p:1674-91, 2011
- 11.Standring S: Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39.th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone. pp.381-383, 2005.
12. Moore KL, Persaud TVN: The developing human, clinically oriented embryology; VII. Edition, Ch. 18, The nervous system, Saunders pp.445-448, 2003.

13. Mullis PE: Transcription factors in pituitary development. *Molecular and Cellular Endocrinology* 185:1-16, 2001.
14. Sadler TW: Langman's Medical Embryology. X. Edition, Ch.17, Central nervous system, Lippincott Williams & Wilkins. pp. 301, 2006.
15. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. Section 1; Part 15; Ch:333. New York: McGraw-Hill;2004. p.2196-...
16. Çorapçioğlu D. Nöroendokrinoloji. İlişin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2012;2: 1923-1925
17. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, IX. Ed, Ch 75, W.B. Saunders Company. pp. 918-928, 2006.
18. Parks JS, Felner EI. Hormones of the hypothalamus and pituitary. In: Kliegman R, Berhman R, Jenson H, Stanton B (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. pp. 2291-3, 2007.
19. Altun BU. Endokrinolojide Temel ve Klinik ve Temel Bilgiler. Nobel Tıp Kitapevleri, 2011; 2-10
20. Orth DN, Kovacs WJ, De Bold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds), Williams Textbook of Endocrinology (9th eds) WB Saunders, Philadelphia 1998, pp. 517-665.
21. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmun disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:451-66.
22. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB. Glucocorticoids & Adrenal androgens. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), Basic & Clinical Endocrinology (5th edition) Prentice-Hall International Inc. pp. 317-358, London 1997.
22. Ozata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2011; 51-69.
23. Mocan BÖ, Oğuz KK. Hipofiz Adenomlarının Görüntülemesi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008; s:116-135.

24. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I. Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *Acta Radiologica* 2002; 43: 556-559.
25. Rumboldt Z. Pituitary adenomas. *Topics Magnetic Resonance Imaging* 2005; 16 (4):277-288.
26. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol* 2005; 15: 543-548.
27. Lum C, Kucharczyk W, Montanera WJ, et al. The sella turcica and parasellar region. In: atlas SW, ed. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams&Wilkins 2002; pp:1283-1362.
28. Cottier JP, Destireux C, Brunereau L. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology* 2000; 215:463-469.
29. Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 7. Baskı 2014.
30. Poggi M, Monti S, Lauri C, et al. Primary boş sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications. *Ann Ist Super Sanita* 2012; vol.48, no.1:91-96
31. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:735-40.
32. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet*. 1998;352:127-34.
33. Tanrıverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, et al. Etiology of Hypopituitarism in Tertiary Care Institutions in Turkish Population: Analysis of 773 Patients from Pituitary Study Group Database. *Endocrine*. 2013 Dec 24 (Epub).
34. Emral R. On Hipofiz Bezi Yetersizliğinin Nedenleri. *Ankara Üniversitesi Mecmuası*. Cilt 57, sayı:1, 2004;45-52.
35. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of Anterior Pituitary Insufficiency 3 and 12 Months After Traumatic Brain Injury. *European Journal of Endocrinology*. 2006 154:259-265

36. Tanrıverdi 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* 2008; 68:573-9.
37. Zuhur SS, Kuzu I, Ozturk FY. Anterior Pituitary Hormone Deficiency in Subjects with Total and Partial Boş Sella: Do All Cases Need Endocrinological Evaluation?. *Turk Neurosurgery* 2014, vol: 24, no: 3, 374-379.
38. Guitelman M, Basavilbaso NG, Vitale M. Primary Boş Sella (PBS): a review of 175 cases. Springer published online: 09 August 2012.
39. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 1987; 26:221-6.
40. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol* 1997; 46:21-7.
41. Vivien S, Herman-Bonert. Hypothalamo-pituitary axis. In: Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, Benjamin I (eds), *Cecil Essentials of Medicine (7th ed) Endokrinolojik Hastalıklar*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: pp. 635-709.
42. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 343:1064-8.
43. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol* 1995; 42:4 25-30.
44. 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.
45. Kelestimur F, Akgün A, Günay 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.

46. Spathis GS, Bloom SR, Jeffcoate WJ, et al. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 175-86.
47. Orme SM, Price A, Weetman AP, Ross RJ. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standart i.m. glucagon stimulation test (IMGST). *Clin Endocrinol* 1998; 49: 773-8.
48. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, et al. Glucagon stimulates GH secretion after intamuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 849-54.
49. Goodwin PM, Capildeo R, Harrop JS, Marks V, Rose FC. The metabolic and hormonal response to glucagon. Part1. Normal subjects. *J Neurol Sci* 1976; 27: 373-80.
50. Arvat E, Maccagno B, Di Vito L, Gottero C, Talliano M, Ghigo E. ACTH releasing effect of glucagon in humans. Interaction with hCRH, AVP and hexarelin. *J Endocrinol Invest* 1999; (Suppl 4): 22-24.
51. Leong KS, Walker AB, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane IA. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 463-8.
52. Conceição FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26: 1065-70.
53. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 360-6
54. Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*,1992, 30: 473-83.
55. Koçyiit H, Aydemir Ö, Ölmez N. ve ark. SF-36'nın Türkçe için güvenilirlii ve geçerlili. *Ege Fizik Tedavi veRehabilitasyon Dergisi*.1999
56. Aydemir Ö. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36). *3 P Dergisi* 7 (Ek. 2), 1999,14- 22.

57. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, et al. Primary boş sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* 33(5):343-346, 2010.
58. Antonopoulou M, Sharma R, Farag A, Banerji MA, Karam JG. Hypopituitarism in the elderly. *Maturitas*. 2012;72: 277-85.
59. Lubrano C, Tenuta M, Costantini D, et al. Severe Growth Hormone Deficiency and Boş Sella in Obesity: a cross-sectional Study. Springer Science+Business Media New York 2015
60. Gardner CJ, Mattsson AF, Daousi C, Korbonits M, Koltowska-Haggstrom M. GH deficiency after traumatic brain injury: improvement in quality of life with GH therapy: analysis of the KIMS database. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):371-81. doi: 10.1530/EJE-14-0654. Epub 2015 Jan 12.
61. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-288
62. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, et al. Abnormal Body Composition and Reduced Bone Mass in Growth Hormone Deficiency. *Clinic Endocrinology* 1994;40: 111-1168.
63. Raappana A, Piria T, Ebeling T. Long-Term Health-Related Quality of Life of Surgically Treated Pituitary Adenoma Patients: A Descriptive Study. *International Scholarly Research Network* 2012, article ID 675310.
64. Wu W, Rosenfeld MG. Development of Pituitary in Endocrinology. Editors: DeGroot LJ, Jameson JL, V. Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders 2006; 11: 686-699.

## MF07-01 ÇALIŞMASI YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling, golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3



4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ?	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- Hiç 1  
Çok az 2  
Orta 3  
Çok 4  
İleri derecede 5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelere (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- Her zaman 1  
Çoğu zaman 2  
Bazı zamanlarda 3  
Çok az zaman 4  
Hiçbir zaman 5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5