



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİNCE TAKİP EDİLEN HİPOFİZ  
YETMEZLİKLİ OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kemal DİNÇ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİNCE TAKİP EDİLEN HİPOFİZ  
YETMEZLİKLİ OLGULARIN GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kemal DİNÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Erdal EREN

BURSA – 2018

## İÇİNDEKİLER

<b>Kısaltmalar</b> .....	ii
<b>Özet</b> .....	iii
<b>İngilizce Özet (Summary)</b> .....	v
<b>Giriş</b> .....	1
<b>Genel Bilgiler</b> .....	2
<b>Gereç ve Yöntem</b> .....	19
<b>Bulgular</b> .....	20
<b>Tartışma ve Sonuç</b> .....	25
<b>Kaynaklar</b> .....	29
<b>Teşekkür</b> .....	32
<b>Özgeçmiş</b> .....	33

## KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon  
ADH: Antidiüretik Hormon  
BH: Büyüme Hormonu  
BHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon  
CRH: Kortikotropin Serbestletici Hormon  
FSH: Folikül Uyarıcı Hormon  
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon  
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu  
LH: Lüteinleştirici Hormon  
MR: Manyetik Rezonans  
PRL: Prolaktin  
PSİS: Hipofiz Sapı Kesilme Sendromu  
SDS: Standart Sapma Skoru  
sT3: Serbest Triiodotironin  
sT4: Serbert Tiroksin  
TRH: Tirotropin Serbestletici Hormon  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

## ÖZET

Hipofiz bezi endokrin sistemin temel düzenleyici organıdır. Hipofizer yetmezlik (hipopituitarizm) hipofiz bezinde üretilen bir veya birden fazla hormonun ya da tüm hormonların yetersizliği sonucu gelişen klinik sendromlara verilen isimdir. Hipopituitarizm çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir, bir veya birden fazla hormonun eksikliği sonucu, etkilenen hormonun düzenlediği fonksiyonların kısmi veya tam yokluğuyla kendini gösterir. Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Çalışmamızın amacı, hipofiz yetmezliği tanısı almış hastalarının geriye dönük değerlendirilip, hipofiz yetmezliğine sahip olguların tanısal süreci, klinik geliş şekilleri, tedavi yanıtları değerlendirilip tanı ve tedavi protokollerine yardımcı olabilecek veriler sağlamaktır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nce Ocak 2008- Aralık 2016 tarihleri arasında hipofiz yetmezliği tanısı ile izlenen ve yeni tanı alan 37 hasta çalışmaya alındı. Olguların etyolojik değerlendirmesi, klinik bulguları, aldığı tedaviler ve izlem ile ilgili değerlendirilmeler yapıldı. Çalışmamıza alınan otuz yedi olgunun 21'i erkek (%56,8), 16'sı kız (%43,2), ortalama başvuru yaşı  $6,30 \pm 4,97$  yıl, ortalama tanı yaşı ise  $8,16 \pm 5,74$  yıl idi. Ortalama tanı boyu SDS'si (standart sapma skoru)  $-2,90 \pm 1,61$ , ortalama tanı ağırlık SDS'si ise  $-1,77 \pm 1,88$ , ortalama vücut kitle indeksi SDS'si  $-0,20 \pm 1,59$  idi. En sık başvuru nedeni 25 olgu (%67,5) ile boy kısalığıydı. Hipoglisemi, 9 olgu (%24,3) ile boy kısalığından sonra en sık ikinci şikayet olarak gözlemlendi. Tanı anında kanda bakılan hormon testlerinde, ilk gelişen hormon eksikliklerine bakıldığında tiroid hormon eksikliği 25 olguyla (%67,6) ilk sırada yer aldı. Büyüme hormon eksikliği 20 olguyla (%54,1) ikinci en sık görülen hormon eksikliği olarak saptandı. İzlemimizde 37 olgu takip boyunca hormon eksikliği açısından incelendiğinde tiroid eksikliği 35 olgu (%94,5) ile en sık saptanan hormon eksikliği olarak dikkati çekti. Büyüme hormonu eksikliği ise 34 olgu (%91,8) ile ikinci sıklıkta gözlemlendi. Hastaların takip sırasında yapılan hipofiz MR görüntülemeleri

incelendiğinde 8 olgunun (%21,6) MR görüntülemesi normal olarak yorumlanırken, 3 olguda MR görüntülemesi yapılmadığı, geriye kalan 26 hastadan ise 11 olguda PSİS (hipofiz sapı kesilme sendromu) (%29,7), 8 olguda (%21,6) hipofiz hipoplazisi, 7 olguda (%18,9) boş sella saptandı.

Hipofiz bezi yetmezliği, boy kısalığı başta olmak üzere değişik klinik tablolarla gelen, belirgin cinsiyet ayrımı gözetmeyen, tanı koyması ve izlemi zaman ve deneyim isteyen klinik tablodur. Tetkiklerde tek bir hormon eksikliği saptansa bile hastanın yakın hormonal takibi yapılarak, olası çoklu hipofiz yetmezliği tanısını erken dönemde koymak hastanın morbidite açısından son derece önem arz etmektedir. Hipofiz hormonu eksikliği tanısı alan olguların hem tanısını koymada hem de intrakranial patolojileri ayırt etmede mutlak suretle kranial ve hipofiz MR inceleme yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Hipofiz bezi, boy kısalığı, büyüme hormonu, tiroid hormonu, hipofiz görüntüleme.

## SUMMARY

### **Return Values of Pituitary Insufficiency Cases by The Child Endocrinology Clinic**

The pituitary gland is the main regulatory member of the endocrine system. Pituitary insufficiency (hypopituitarism) is the name given to clinical syndromes resulting from deficiency of one or more hormones or all of the hormones produced in the pituitary gland. Hypopituitarism can be confronted with various clinical situations and due to the deficiency of one or more hormones, shows itself by partial or total absence of functions regulated by hormones affected. Clinical findings differ according to the absent hormone, the degree of hormone deficiency and the time of emergence. The aim of our study is to provide data that can assist diagnosis and treatment protocols by retrospectively evaluating the patients diagnosed with pituitary insufficiency and by assessing the diagnostic process, clinical emergence patterns and response to treatment of subjects with pituitary insufficiency. 37 patients, who are monitored and recently diagnosed with pituitary insufficiency by University of Uludag, Pediatric Endocrinology Clinic between January 2008 - December 2016, were included in the study. The etiological evaluation of subjects and assessments regarding clinical findings, treatments taken and monitoring were performed. Thirty-seven subjects accepted to the study composed of 21 males (56,8%) and 16 females (43,2%), while mean appeal age was  $6,30 \pm 4,97$  years and mean diagnosis age was  $8,16 \pm 5,74$  years. Standard deviation score (SDS) of mean subject length was  $-2,90 \pm 1,61$ , SDS of mean subject weight was  $-1,77 \pm 1,88$  and SDS of mean body mass index was  $-0,20 \pm 1,59$ . The most common cause of appeal was short stature with 25 subjects (67,5%). Hypoglycemia was the second most common complaint after short stature with 9 subjects (24,3%). In the hormone analysis at the time of diagnosis, thyroid hormone deficiency was found to be in the

first place with 25 subjects (67,6%) when the initially developed hormone deficiencies were observed. Growth hormone deficiency was determined to be the second most common hormone deficiency with 20 subjects (54,1%). When 37 subjects were examined in terms of hormone deficiency during tracking in our monitoring, thyroid deficiency was noted as the most frequently detected hormone deficiency with 35 subjects (94,5%). Growth hormone deficiency was observed in 34 subjects (91,8%) in the second line of frequency. When the pituitary MR images of the patients were examined during tracking, MR images of 8 subjects (21,6%) were interpreted as normal, while 3 subjects had no MR imaging and from the remaining 26 patients, PSIS (Pituitary stalk interruption syndrome) was detected in 11 subjects (29,7%), pituitary hypoplasia in 8 subjects (21,6%) and empty sella in 7 subjects (18,9%).

Pituitary gland failure is a clinical situation, which comes with various clinical cases particularly short stature, without any significant sex discrimination, and requires time and experience in diagnosis and monitoring. Even if a single hormone deficiency is detected in the analysis, close hormonal tracking of the patient and putting a diagnosis of possible multiple pituitary insufficiency in the early stage is extremely important in terms of the morbidity of the patient. Cranial and pituitary MR examinations should be performed absolutely both in the diagnosis of pituitary hormone deficiency and in the identification of intracranial pathologies.

**Key Words:** Pituitary gland, shortness of height, growth hormone, thyroid hormone, pituitary imaging.



## GİRİŞ ve AMAÇ

Hipofiz bezi endokrin sistemin temel düzenleyici organıdır. Hedef endokrin bezleri uyaran hormonlar, hipofiz bezinden hipotalamusdan gelen sinyaller aracılığıyla salınır. Prolaktin (PRL) dışındaki hipotalamus ve hipofizden uyarıcı hormonların salınımını, hedef endokrin bezleri uyaran hormonlar, negatif feedback etki ile baskırlar. Bu şekilde endokrin homeostaz sağlanmış olur (1). Hipofizer yetmezlik (hipopituitarizm) hipofiz bezinde üretilen bir veya birden fazla hormonun ya da tüm hormonların yetersizliği sonucu gelişen klinik sendromlara verilen isimdir (2). Hipopituitarizmin erişkin toplumdaki insidansı yıllık milyonda 8-10 yeni vakadır (3). Hipofiz ve/veya hipotalamusun edinilmiş ya da doğumsal hastalıkları hipopituitarizme yol açabilir. Doğumsal nedenler genellikle hipotalamo-hipofizer hücrelerin oluşumu ve hormonların sentezinde rol alan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Edinilmiş nedenler ise hipotalamo-hipofizer bölgenin travmatik, infiltratif, enfeksiyöz, radyoterapi veya tümöral cerrahiye bağlı ikincil hasarlanması nedeniyle ortaya çıkabilir (4,6).

Hipopituitarizmi olan çocuklar genellikle normal kilo ve boyda doğarlar. Çoklu hipofiz hormon yetmezliği olan veya bazı genetik mutasyonları olan (BH1, BHR) çocukların doğum boyları normalin altında olabilir. Hipotalamo-hipofiz anomalileri ile doğan bebekler hipoglisemi, siyanoz, apne, nöbetler gibi acil durumlar görülebilir. Ayrıca mikropenis, inmemiş testis, uzamış sarılık görülebilir. Zeka genellikle normaldir (6,7).

Burada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji kliniğince Ocak 2008- Aralık 2016 tarihleri arasında hipofiz yetmezliği tanısı ile izlenen ve yeni tanı alan 37 hasta çalışmaya alındı. Olguların etyolojik değerlendirmesi, klinik bulguları, aldığı tedaviler ve izlem ile ilgili değerlendirilmeler yapıldı.

Çalışmamızın amacı, hipofiz yetmezliği tanısı almış hastalarının geriye dönük değerlendirilip, hipofiz yetmezliğine sahip olguların tanısal süreci, klinik geliş şekilleri, tedavi yanıtları değerlendirilip tanı ve tedavi protokollerine yardımcı olabilecek veriler sağlamaktır.

## GENEL BİLGİLER

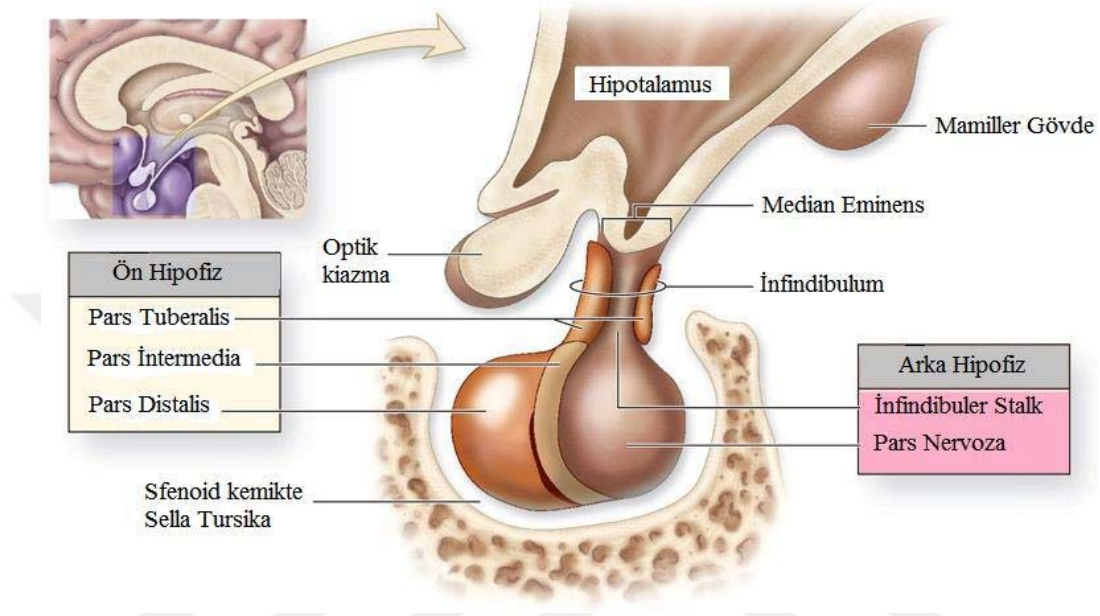
### Tarihçe

Hipofiz beziyle ilgili bilinen en eski tanım M.S. 150 yıllarında Galen tarafından yapılmıştır. Hipofizin burun ile beyin arasındaki mukus (phlegma) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve mukus salgıladığını öne sürmüştür. Glandula pituitaria terimi, mukus salgılayan bez anlamını taşımaktadır (4,6). De Haen, 18. yüzyıl başlarında hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir. Joseph Lieutaud tarafından 1742'de hipofizyal portal sistem anlatılırken, Saucerotte 1772 yılında akromegaliye değinmiştir. 1838 yılında Rathke ise hipofiz bezinin embriyolojisini tarif etmiştir (6,7). Cushing ve Pierre Marie çalışmaları ile 20. yüzyılın başlarında hipofiz hormonları izole edilmiştir (8). İlk olarak 1914'te Simmonds tarafından hipoiz yetmezliği terimi kullanılmaya başlamıştır, aynı zamanda Simmonds'un hastalığı olarak yazılı batılı kaynakla bulunmaktadır (9). Busch tarafından, 1951 yılında yapılan otopsilerde boş sella ilk olarak tespit edilmiştir (10,11).

### Anatomi

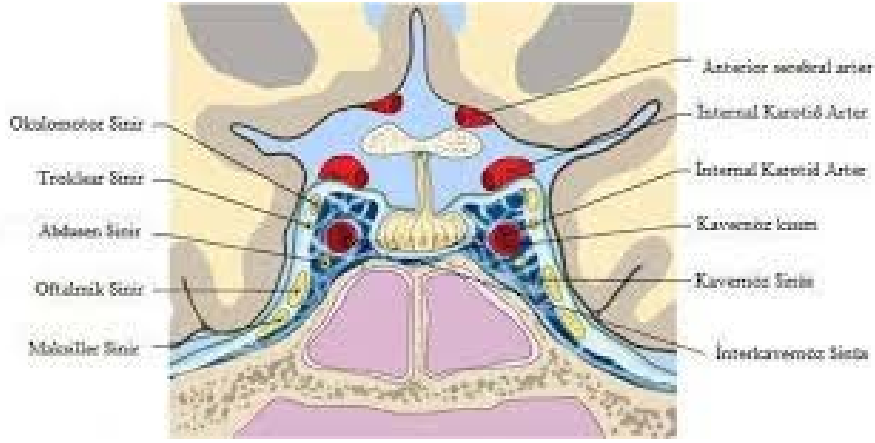
Hipofiz bezi anatomik olarak sfenoid kemiğin intrakraniyal yüzündeki sella tursikanın fossa hipofizyalis adı verilen kısmı içerisinde yerleşmiştir. Sella bölgesi önde tuberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve arka klinoid süreçler ile sınırlıdır. Yanlarda karotik sulcuslar, daha ön yanlarda ön klinoid süreçler ve optik kanallar yer alır (7,12). Hipofiz bezi gri-kırmızı renkte, ortalama yüksekliği 6 mm, ön arka çapı 10 mm, eni 12 mm'dir. Oval şekilli olup, ağırlığı 600 miligram'dır (13). Diyafragma sella adı verilen çatıyı, bezin üst kısmındaki dura mater, klinoidler hizasında birleşerek oluşturur. periostal örtü dura materin sella içerisine uzanan tek tabakasıdır. Hipofiz bezi ekstradural bir dokudur ve serebrospinal sıvı ile doğrudan ilişkisi yoktur. Diyafragma sella'nın ortasında, hipofiz sapının geçtiği foramen diyafragmatikus adını alan bir açıklık mevcuttur. Bu yapı genellikle orta hattan değil, dorsum sellae'ye daha yakın olacak şekilde yatık

seyreder. hipofiz bezi, hipofiz sapı (infundibulum) aracılığı ile diyaframın ortasındaki açıklıktan geçerek tuber sinerum düzeyinde hipotalamusa bağlanır (5,7,13). (Şekil-1)



**Şekil-1:** Hipofiz bezi anatomik görünümü

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Lateral duvarı ise iki tabakadan meydana gelir. İç tabaka ince konnektif dokudan ve 3. 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından, dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur (14). Kavernöz sinüs içerisinde karotis arter ve 6. kranial sinir bulunur. 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 (15) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Kavernoöz sinüs

Hipofiz bezinin kanlanması hipofizyal arterler (superiyor ve inferiyor) tarafından sağlanır. İnferiyor hipofizyal arterler direkt olarak internal karotid arterden ayrılır. Sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir. Süperiyor hipofizyal arterler ise her iki tarafta birden fazla sayıda bulunur; internal karotid arter, süperiyor serebral arter ve posteriyor serebral arterden ayrılır. Süperiyor hipofizyal arterler infundibulum'un çevresinde, inferiyor hipofizyal arterler nörohipofiz çevresinde, birer arter ağı oluşturur. Süperiyor hipofizyal arter'den çıkan dallar genellikle infundibulumun üst kısımlarındaki sinüzoidlerde ve eminentia mediana, inferiyor hipofizyal arterden çıkan dallar ise genellikle nörohipofizdeki sinüzoidlerde ve infundibulum'un alt kısmında sonlanır. Hipofizyal portal venler, infundibulum'daki sinüzoidler ve adenohipofizdeki sinüzoidlerin oluşturduğu sisteme hipofiz'in portal sistemi denir (7,13,15). Adenohipofiz kavernoöz sinüslere drene olur. Hipofizer portal sistem ile bağlantılı olan kavernoöz sinüs petrozal sinüse drene olur. Hormon örneklemesi amacıyla petrozal sinüs kataterize edilebilmektedir. Nörohipofizdeki sinüzoidler, adenohipofiz, inferiyor hipofizyal ven aracılığıyla beyin venöz sinüslerine direne olur (6,13).

Hipofiz bezi fonksiyon ve embriyolojik orijin açısından birbirinden farklı olmak üzere nörohipofiz (arka lob) ve adenohipofiz (ön lob) olmak üzere iki lobdan oluşur (8). Anterior lob bezin %80'nini oluşturur ve gebelik sırasında hacmi iki katına kadar artabilir (13,14). 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 posteriyor hipofiz arasında uzanır ve hipofizial kleft 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 (13,15).

### **Embriyoloji**

Hipofiz bezi, intrauterin hayatın dördüncü ve beşinci haftalarında iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizyal divertikulum) ve infundibulumdan (nörohipofizyal divertikulum) gelişir. Bu nedenle iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Adenohipofiz bölümü orofarinksin ektodermal uzantısı olan Rathke kesesinden meydana gelir. Rathke kesesi ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur (16,17). Lokal büyüme faktörleri ile pluripotent kök hücrelerde eksprese edilen transkripsiyon faktörlerinin etkileşimiyle adenohipofize farklılaşır. Transkripsiyon faktörü Pit-1, laktotroplarda, somatotroplarda ve tirotroplarda prolaktin, büyüme hormonu ve TSH'ın (tiroid salgılatıcı hormon) hücreye özgü ekspresyonunu belirler. Transkripsiyon faktör Prop-1, Pit-1 spesifik soylarının olduğu kadar gonadotropların da gelişimini indükler. Gonadotrop hücre gelişimi, steroidogenik faktörün, nükleer reseptörlerin ve DAX-1'in ekspresyonları ile de ayrıca tanımlanır (18,19). Nörohipofiz ise 3. ventrikülden dışı doğru çıkan diensefalona ait bir keseden oluşur. Diensefalunun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantı olan infundibulum nörohipofize farklılaşır (17). Ön hipofiz hormonlarının önemli kısmının yapımı intrauterin 9. haftadadır. 17. haftada ise hipotalamo-hipofizer sistem aktif hale geçer (20).

## Hipotalamus-Hipofiz Aksının Fizyolojisi

Santral sinir sistemi hormon yapımını, hipofiz ve hipotalamus aracılığıyla düzenler. Hipofiz bezinin hemen tüm sekresyonu ve salgılama fonksiyonu hipotalamusdan, hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize ulaşan salgılatıcı ve/veya baskılayıcı diğer hormonların kontrolündedir (14,21). Hipofiz bezi fizyolojik açıdan iki farklı bölüme ayrılır; nörohipofiz ve adenohipofiz. Vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde çok önemli role sahip olan hipofiz hormonları hipofizin ön lobundan altı adet ve arka lobundan iki adet olmak üzere toplam sekiz adet peptid hormon olarak salgılanır. Ön hipofizin immünohistokimyasal incelemesinde beş gruba ayrılır. Yaklaşık %30-40'nı anterior hipofizin lateralinde yerleşen büyüme hormonu salgılayan somatotroplar oluşturur. Adenohipofizin santral kısmında yerleşen korigotropik adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılar ve %20'sini oluşturur. Hipofiz hücrelerinin yalnızca %5'i tirotroplardır. Hem FSH (Folikül uyarıcı hormon) hem de LH (Lüteinleştirici hormon) salgılayan gonadotroplar, pituiter hücrelerin %10'nu oluşturur. Follikülostelat hücreler ise parakrin fonksiyon gösterdikleri düşünülen ancak hipofizer hormon salgılamayan hücrelerdir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve follistatin gibi büyüme faktörlerini salgıladıkları gösterilmiştir (14,21,22).

Hedef organdan salgılanan hormonların feedback inhibisyonuna bağlı olan hipofiz hormon düzeyleri gün içinde dalgalanma gösterir. Dopaminin sürekli tonik inhibisyonu altında düzenlenen prolaktin salgılanması istisnadır. Vücuttaki birçok metabolik fonksiyonları, özellikle protein yapımını etkileyen somatotrop hücrelerden salgılanan büyüme hormonu, büyümeyi sağlar. Kortikotrop hücrelerden salınan adrenokortikotropin, adrenokortikal hormonların sekresyonunu kontrol ederek, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler. Tirotrop hücrelerden salgılanan tiroid uyarıcı hormon, tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanma hızını kontrol eder. Tiroksin de tüm vücuttaki kimyasal reaksiyonlardan çoğunun hızını ayarlar. Laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin, süt üretimini ve meme bezlerinin gelişmesini sağlar. Gonadotrop hücrelerden salgılanan folikül uyarıcı hormon ve lüteinleştirici hormon gonadal fonksiyonları düzenler (21,22).

Hipofiz arka lobundan salgılanan ADH (Antidiüretik hormon) ve oksitonin ise farklı fonksiyonları yürütürler. ADH idrarla suyun atılmasını sağlayarak, vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesini sağlar. Oksitosin, gebeliğin sonunda doğuma yardımcı olur ve emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder. Hipofiz arka lobundan hormon salgılayan hücrelerin hücre cismi hipofiz arka bezinde bulunmaz, bu hormonlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlar olan supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda yapılmaktadır; nöron liflerinin eksoplazması içinde hormonlar hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınırlar (14,21,23).

Arka hipofizin salgısı hipotalamusdan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinir uyarıları ile kontrol edilir. Ön hipofizin salgısı ise hipotalamusdan salgılanan, hipotalamusun serbestleştirici veya inhibe edici hormonları olarak adlandırılan hormonların hipotalamo-hipofizer portal damarlarla ön hipofize iletilmesiyle kontrol edilir (14,23). Bunlardan kortikotropin serbestletici hormon (CRH), gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) ve tirotropin serbestletici (TRH) hormonlardır. Büyüme hormonu sekresyonu hipotalamus tarafından yoğun olarak hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu serbestletici hormon (BHRH) stimulan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı primer olarak dopamin inhibisyonu ile kontrol edilir. Adenohipofizin sekresyon yapan hücrelerinde hormonlar endoplazmik retikulumda sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzostoz ile atılırlar. Hormon vezikülleri intertisyel sıvıda çözünerek hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posteriyor 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 (21-23).

Hipotalamus, sinir sistemindeki olası tüm kaynaklardan sinyaller alır. Böylece, kişi ağrıyla, bazı güçlü deprese edici veya heyecan verici

düşünceleri olduğu zaman, hoş ya da hoş olmayan kokusal uyarılar, kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların konsantrasyonları bile hipotalamusun çeşitli bölümlerini uyarır ya da inhibe eder. Böylelikle hipotalamus vücudun iç iyilik durumuyla ilgili bilgiler için toplayıcı bir merkezdir. Bu çoğu önemli bilgiler birçok hipofiz hormonunun salgısını kontrol etmek için kullanılır (16).

### **1-Hipotalamo-pituiter-adrenal aks**

CRH hipofizer ACTH sentezinin en önemli düzenleyicisidir, 41 aminoasitten oluşur. Salgı nöronları paraventriküler nükleusta yer alır. Hipofizdeki kortikotropik hücreleri uyararak ACTH ve diğer POMC (proopiomelanokortin) türevlerini salgılanmasını sağlar (24). Negatif geri bildirim mekanizmayla kan kortizol düzeyi düzenlenir (24). Yine paraventriküler nükleusta sentezlenen ADH ise ACTH salgılanmasında ikincil öneme sahip bir nöropeptittir (25,26). Ayrıca ADH böbrekten su tutulumunda da görevlidir ve eksikliğinde santral diabetes insipidus (Dİ) gelişir. ACTH adrenal korteksten glukokortikoid sentezini stimüle eden 39 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Prekürsörü POMC'dir. Pirojen alımı, depresyon, soğuk, cerrahi, travma, ağrı, hipoksi, vasopressin kullanımı ve ağır hipoglisemi gibi faktörler ACTH ve kortizol salgılanmasını uyarır. ACTH ve kortizol düzeyleri, sabah en yüksek seviyedeysen akşama doğru azalır ve uykudan birkaç saat sonra en düşük seviyeye kadar iner (14,26).

### **2-BH-IGF-1 aksı**

BH salgısının başlıca stimüle edici ve inhibe edici hormonları, BHRH (Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon) ve somatostatindir. Somatotrof hücrelere etki ederler (14). BH (Büyüme Hormonu), hipofiz bezinde somatotrof hücreleri tarafından salgılanan 191 aminoasitten oluşan polipeptit yapıda bir hormondur. Somatotrof hücreler, ön hipofiz hücrelerinin %50'sini oluşturur. IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu), BH için periferik hedef hormondur, negatif geri bildirim mekanizmasıyla BH sekresyonunu düzenler. BH, büyüme üzerindeki etkisinin dışında birçok metabolik ve fizyolojik olaylarda da yer almaktadır. BH reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Başlıca karaciğer olmak üzere lenfositler dahil vücudun birçok dokusunda gösterilmiştir. BH'nun büyümeyle 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 BH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (7,15). BH, yaklaşık her 90 dakikada bir pulsatil şekilde salgılanır. En yüksek düzeyde salınım uykudan 1-4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan BH'nun yaklaşık %70-80 kadarını oluşturur (7).

### **3-Tiroid Hormon ve Gonadal aks**

TSH, hipofiz bezinde tirotrop hücreler tarafından salgılanan, glikoprotein yapıda 28,000 dalton ağırlığındadır bir hormondur. Hipotalamik TRH tarafından yapımı uyarılır, periferik tiroid hormonları ve hipotalamik somatostatin tarafından negatif geri bildirim mekanizmasıyla baskılanır. TSH'ın başlıca görevi tiroid bezi üzerindeki reseptörüne bağlanarak iyot alımını sağlamak ve tiroid hormon yapımını uyarmaktır (14,23).

FSH ve LH erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) etkisi ile ön hipofizden salgılanır ve gonadal fonksiyonları düzenlerler. FSH, erkeklerde sertoli hücrelerini uyarak sperm yapımını artırır. İnhibin ve gonadal steroidler tarafından baskılanır. LH, erkeklerde Leydig hücrelerini uyarak testosteron yapımını artırır. FSH ve LH, kadınlarda ovaryum üzerine etki ederek estradiol ve progesteron yapımını uyarır, ovum yapım ve maturasyonunu düzenler. FSH ve LH salgısı, gonadal hormonlarca negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir (14,19,26).

### **Hipofiz Yetmezliği**

#### **Hipopituitarizm Tanımı ve Nedenleri**

Hipofizer yetmezlik (hipopituitarizm) hipofiz bezinde üretilen bir veya birden fazla hormonun ya da tüm hormonların yetersizliği sonucu gelişen klinik sendromlara verilen isimdir (2). Bir veya birkaç hipofiz hormonunda eksiklik var ise kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz bezi hormonlarında eksiklik olması durumuna ise panhipopituitarizm denir (19,20,27). Hipofiz bezinin hipofonksiyonunun; hipofiz disfonksiyonu veya hipofizo-hipotalamik hasar olmak iki ana nedeni vardır. Her iki durumda da, hipofiz hormonlarının üretimi azalır (19).

## 1- Hipopituitarizmin Gelişimsel ve Genetik Nedenleri:

-Hipofiz bezinin konjenital yokluğu: Hipoplazi ve ya aplazi şeklinde olabilir. Sıklıkla holoprosensefali, anensefali gibi orta hat ön beyin gelişim kusurlarıyla birliktelik gösterir. Genellikle letal malformasyonlar olmakla beraber, hafif formlarında yenidoğan çeşitli derecelerde hipofiz bezi yetersizliğiyle doğar (14,15).

-Ektopik hipofiz: Hipofiz bezinin 'sella tursica' dışında gelişmesinden oluşur. Hipotalamo-hipofizer sistemin vasküler bağlantısı oluşamayacağı için hipopituitarizmle sonuçlanır (18).

-Rathke kleft kisti: Rathke kesesinden kaynaklanan, sıklıkla sella içinde yerleşen, nadiren suprasellar olabilen kistlerdir (18).

-Gelişimsel kistler: Kistik kitleler hipofiz bezi içinde veya çevresinde yerleşebilirler. Hipofiz bezine direk bası yaparak, ya da hipotalamus ve hipofiz sapına bası oluşturarak hipopituitarizme yol açarlar (16).

-Araknoid kistler: Oldukça nadir, genellikle çocukluk çağında görülen suprasellar subaraknoid boşluk yerleşimli kistlerdir (17).

-Epidermoid kistler: Daha çok ikinci dekatta görülen, parasellar bölgeye yerleşme meylinde olan, yavaş büyüyen kistlerdir (19). Çok nadir olarak malign transformasyona uğrayabilirler.

-Dermoid kistler: Sellar bölge yerleşimli olması alışılmış bir durum değildir. Periferik kalsifikasyon gösterebilir (19).

-Konjenital boş (empty) sella: Sellada genişleme yapan, sık görülen sebeplerden biridir (20). Sellar diyafragmanın hasarlanması sonucu sellar bölgeye araknoidin fıtıklaşması ile gelişir. İnkomplet hipofiz izolasyonu sendromuna neden olabilir (21). Hipopituitarizm tablosu, hipofiz bezinin %90'ından fazlasının bası altında kalması veya atrofiye gitmesi sonucu oluşur. Ancak unutulmamalıdır ki primer empty sella hastalarının büyük kısmında hipofiz fonksiyonları normaldir, fakat %15 kadarında hafif hiperprolaktinemi görülebilir (22).

-Septo-optik displazi; korpus kallosum disgenezisi veya septum pellucidum sonucu hipotalamik disfonksiyon ve hipopituitarizm görülmesidir. Ventral prosefalonun erken gelişiminde rol oynayan HESX1 geninde mutasyon vardır. Hipopituitarizme, kulak deformiteleri, damak yarığı, hipertelorizm,

sindaktili, optik atrofi, mikro penis ve anosmi gibi durumlar eşlik eder (19,27). Ön hipofiz hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonu için spesifik transkripsiyon faktörleri olan Pit-1 ve Prop-1 mutasyonları da hipopituitarizm nedeni olabilmektedir. Pit-1 mutasyonlarında kombine BH, TSH ve PRL eksiklikleri görülür. MRI'da hipofiz bezi hipoplaziktir. 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 BH, gonadotropin, TSH ve PRL eksikliği görülür (14).

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, yarı damak, optik atrofi, sinirsel sağırılık, kriptorşidizm, renal anomaliler ve nörolojik bozukluklar da eşlik edebilir. Ayrıca GnRH eksikliği pubertenin ilerlemesini engeller (19,20). Nadir görülen Bardet-Biedl sendromunda da, parmak anomalileri, obezite ve mental retardasyona eşlik eden GnRH eksikliği bulunabilir(19).

## **2- Hipopituitarizmin Edinsel Nedenleri:**

### **A-Travmatik Bozukluklar**

-Kazalara bağlı kafa travması, sellar bölgenin direk kırılması sonucu oluşan hipofiz hasarlanmasıyla sonuçlanabilir (23). Nöroşirurjikal travma, en sık görülen hipofizer travma sebebidir. Bez içine kanama, hipotalamus hasarı, hipofiz sapı kesisiyle, ya da yetersiz kanlanma, vazospazm ve şok sonucu iskemik hipofiz infarktı gelişerek hipopituitarizm oluşabilmektedir (24). Oluşan hipofiz bezi yetersizliği selektif veya multihormonal (25), geçici veya kalıcı tarzda olabilir (26).

### **B-Radyoterapi**

Hipofiz bezinin kendi veya bölgeye yakın tümörlerin tedavisi için uygulanan radyoterapiden hipofiz bezi olumsuz etkilenebilmektedir. Radyoterapi adenohipofizde ilerleyici koagülasyon nekrozuna yol açmakta, nörohipofiz ise genelde radyoterapiden fazla etkilenmemektedir. Atrofi ve fibrozis radyoterapinin sonucu olarak gelişir ve 'sekonder empty sella' görülebilir (22).

### **C-Vasküler Bozukluklar**

-Hipofiz bezi infarktı: Hipotalamo-hipofizer portal sistemin kesintiye uğraması sonucu gelişen hipofiz bezinin noninflamatuvar koagülasyon nekrozudur.

-Adenohipofiz nekrozu: Hipofiz bezi infarktları çeşitli derecelerde olmakla birlikte diabetes mellitusda (27), travmatik kafa travmasında (23), serebrovasküler olaylar sonucunda, obstrüktif hidrosefalide, epidemik hemorajik ateşte, vaskülitlerde ve mekanik ventilatöre bağlı terminal hastalarda da gelişebilmektedir. Kortikotropik ve tirotropik hücreler hipotalamik veya hipofizer hasarlanmaya en dirençli olan hücrelerdir ve genellikle en son bunların fonksiyon kaybı görülür (23).

-Hipofiz hemorajileri: Genelde hipofiz adenomlarının kendi içlerine kanamaları sonucu oluşur (11). Nadir gözükken bu tabloya hipofiz yetersizliği eklenebilir.

-Anevrizmalar: İnternal karotid arterin kavernoöz sinüs segmentinin veya Willis çemberinin anevrizmaları sella içine yayılabilirler ve hipofiz adenomu gibi bulgu verebilirler. Ayrıca sellar bölgeyi basıya uğratarak hipopituitarizme yol açabilirler (28).

### **D-İnflamatuvar Bozukluklar**

-Akut infeksiyonlar: Sfenoid kemik osteomyeliti, pürülan sfenoid sinüzit, bakteriyel menenjit, pürülan otitis media veya kavernoöz sinüs süpüratif tromboflebiti gibi durumlarda komşuluk yoluyla infeksiyonun direk yayılımı sonucu gelişen nadir gözükken tablolardır (19,29).

-Granülomatöz infeksiyonlar: Nadir durumlar olup hipofiz bölgesine yerleşen tuberküloz, sifiliz ve mantar infeksiyonları (histoplazmoz, koksidioz), parazitik infeksiyonlar (toksoplazmoz) ve viral infeksiyonlar (herpes, influenza, kızamık, kabakulak, polio, AIDS, sitomegalovirus) sonucu gelişirler (19,30).

-Lenfositik hipofizit: Genel olarak kadınlarda görülen, özellikle gebelik veya postpartum dönemde ortaya çıkan, otoimmün etyolojili, dolayısıyla diğer otoimmün endokrinopatilerle ya da diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilen, kimi vakalarda 'antipituitar antikor' tespiti ile tanınabilen bir hastalıktır (31,34). Hastalık ilerledikçe bez atrofiye uğrar ve 'sekonder empty sella' gelişir.

### **E-Neoplastik Hastalıklar.**

-Kraniofaringioma: Rathke kesesi artığından köken alan, skuamöz hücreli, enkapsüle, yavaş büyüyen tümördür. Çocuklarda hipotalamo-hipofizer bölgeye en sık yerleşen tümördür. En sık ikinci dekatta görülür, fakat hastaların %50'si 20 yaş üstündedir. Üçte ikisi suprasellar veya parasellar yerleşimlidir. Yalnız üçte biri sella içindedir veya sellaya doğru ilerler. Çoğu kistikse de solid veya miks tipleri vardır. Kalsifikasyon gösterebilir. Hipopituitarizm yapması genelde hipotalamusu tutmasına bağlıdır ancak hipofiz bezini direk olarak basıya ve destrüksiyona uğratarak da etkileyebilir (32).

-Hipofiz adenomları: Sıkça görülen tümörlerdir (19,33). Mikro veya makroadenom şeklinde ortaya çıkabilirler. Geneli benignedir ve yavaş büyürler. Erişkinlerde hipopituitarizmin en sık nedenini oluşturur. Hipofiz bezinde mekanik bası ve buna bağlı destrüksiyon yaparak, daha nadir olarak da tümörün suprasellar yayılımı sonucu hipotalamus veya hipofiz sapına hasar vererek hipopituitarizme neden olurlar. En sık rastlanan büyüme hormonu eksikliğidir (22).

-Hipofiz karsinomu: Çok nadir tümörlerdir (34). Histolojik olarak malign görünüp metastaz yapabilirler veya metastaz olmadan seyredebilirler. Benign histolojik görünüme sahip olup da metastaz yapanları da vardır. Genelde hızla büyüyüp çevre dokuyu infiltre ederler.

-Sarkomlar: Fibrosarkom, osteosarkom ve indiferansiye sarkomlar adenohipofize yerleşebilirler (35).

-Diğer hipofiz neoplazileri: Fibroma, glioma, meningioma, granüler hücreli tümör, kolesteatoma, paraganglioma, kordoma ve teratoma bu grup içindedir.

-Metastatik neoplaziler: Hipofize en sık metastaz yapan kanser meme kanseridir; bunu bronş, kolon, prostat, böbrek kanserleri, malign melanom ve hematolojik maligniteler izler (36).

### **E-Fonksiyonel Bozukluklar**

Hipopituitarizmin sık sebeplerinden olup potansiyel olarak geri dönüşümlü bozukluklardır. Karakteristik olarak tanımlanabilen yapısal anormalliğin görülmediği, hipotalamo-hipofizer sistemin etkilendiği rahatsızlıklar sonucu gelişebilen başlıca nedenleri:

A-Stres-psikojenik

B-Nütrisyonel:

- Uzamış açlık

- Obezite

C-Anoreksia nervosa

D-Sistemik hastalıklar:

- Böbrek ve karaciğer yetersizliği

- Kontrolsüz diabetes mellitus

E-İlaçlar: Vinkristin gibi

F-Hormonlar:

- Glukokortikoidler

- Gonadal steroidler

- Tiroid hormonları

### **F-Diğer nedenler**

-Sarkoidoz: Adezif araknoidit ve hipotalamo-hipofizer alanın granülomatöz tutulumuyla birlikte. İnfiltratif nodüller suprasellar veya sellar kitleler gibi görülebilir (37). Hipopituitarizm genellikle hipotalamusun tutulmasına bağlıdır.

- Histiositoz: Hand-Schuller-Christian hastalığı daha çok hipotalamus, hipofiz sapı ve arka hipofizi tutarsa da ön hipofiz de tutulabilir. Tutulan alanlar makrofaj, histiosit, eozinofil ve lenfositlerin istilasına uğrar (38).

-Hemokromatozis ve hemosiderozis: Demir adenohipofiz hücrelerinin sitoplazmalarında, öncelikle de gonadotrop hücrelerde birikir ve fibrozis gelişerek hipopituitarizme yol açar (39).

### **Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları**

Hipopituitarizm çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir, bir veya birden fazla hormonun eksikliği sonucu, etkilenen hormonun düzenlediği fonksiyonların kısmi veya tam yokluğuyla kendini gösterir (23). Bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Progresif hipopituitarizmlerde, sırada değişiklik olabilmekle birlikte, öncelikle BH ve gonadotropinler (FSH, LH) etkilenirken ilerleyen dönemde TSH ve ACTH'da eksilme görülür. PRL ise en son etkilenir. Lenfositik hipofizitte izole ACTH veya TSH, travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizmde izole hormon eksiklikleri sık görülmektedir (14,19,23,27).

CRH tarafından uyarılan ACTH'nın adrenal bezin zona fasikülata tabakasını stimüle etmesi sonucu kortizol salgılanır. Aksın herhangi bir aşamasında bir problem olması halinde kortizol eksikliği bulguları (hipoglisemi, halsizlik, bulantı, güçsüzlük, kusma, hiponatremi, hipotansiyon, kilo kaybı) oluşur (23,26).

BHRH'nın hipofiz bezini uyarması sonucu BH salgılanır. Periferik dokularda etkinliğini büyük oranda IGF-1 vasıtasıyla gerçekleştirir (15). BH'nun büyüme ile ilgili bilinen etkilerinin yanısıra ileri yaşlara kadar mevcut olan önemli metabolik etkileri de vardır. Eksikliği durumunda viseral obezite, halsizlik, dislipidemi, azalmış kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler risk faktörlerinde artma ve hayat kalitesinde azalma olmaktadır (11,30).

FSH, LH eksikliğinde; hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite, impotans, sekonder seks karakterlerinin kaybı ve kas gücü kaybı görülebilir (23).

TSH eksikliğinde ise, sekonder hipotiroidiye bağlı halsizlik, soğuk intoleransı, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, bradikardi, konstipasyon, mental fonksiyonlarda bozulma ve diyastolik hipertansiyon görülebilir (21).

Prolaktin eksikliği, laktasyon olmaması dışında önemli bir klinik sorun oluşturmaz. ADH eksikliğinde santral tip diyabetes insipidus oluşur (19,27). Hipopituitarizmi olan hastalar genellikle hafif kiloludurlar, zayıf olabilirler ancak kaşektik değillerdir (11). Ciltleri soluk, ince ve pürüzsüzdür. Yüzde, dudaklarda ince ışınal tarzda kırışıklıklar, sekonder seks karakterlerinin kaybı, postural hipotansiyon, kas gücünde azalma, bradikardi, azalmış derin tendon refleksi saptanabilir (14,20,23,27).

### **Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı**

Hipopituitarizm (edinsel nedenler dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir bu nedenle subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir (39). 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 tanısını koydurur (19,27,37).

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 kraniyofasiyal anomalisi olan, hipopitüitarizm yönünden yüksek riskli kişiler dikkatli sorgulanmalı ve hormon eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir (20,23,40).

Laboratuvar değerlendirme hedef endokrin bez hormonları düzeyi ve bazal hipofiz 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 (27).

ACTH ve kortizol salınımı pulsatildir, karakteristik bir diurnal ritm izler. Normal şartlarda sabah ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. sabah kortizol düzeyi 9-20 (mcg/dl) civarındadır. Ölçülen serum kortizol değeri 18 mcg/dl ve üzerinde ise hipotalamo-hipofiz aksın intakt olduğu kabul edilir fakat bu değer 2-3 mcg/dl'nin altındaysa adrenal yetmezlik düşünülmelidir. 3-18 mcg/dl arasında tespit edilen kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir (33,41). ACTH rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler; insülin tolerans testi, ACTH stimülasyon testi, glukagon stimülasyon testi ve metirapon testidir (27).

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken, sT3 (serbest triiyodotironin) ve sT4 (serbert tiroksin) değerlerinin düşük olması sekonder hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Klinik pratikte TSH eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (26).



Serum FSH ve LH normal veya düşükken erkeklerde total ve serbest testosteron, premenopozal kadınlarda estradiol düzeylerinin düşük saptanması sekonder hipogonadizm olarak adlandırılmaktadır (37). Post menapozal bir kadında uygunsuz düşük FSH ve LH yine gonadotropin yetersizliği lehine değerlendirilebilir. Klinik pratikte gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (19).

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 (34).

BH eksikliğinin tanısında kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır:

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

Üç veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği ile birlikte IGF-1 seviyesinin <84 ng/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 (11,14,19,27).

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

### **1. İnsülin Tolerans Testi**

Hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın ve BH rezervinin değerlendirilmesinde insülin hipoglisemisine kortizol ve serum BH cevabının ölçüldüğü insülin tolerans testi altın standart olarak kabul edilmektedir (19,40).

### **2. ACTH Stimülasyon Testi**

Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 mcg veya 250 µg ACTH i.v. olarak yapılır. Belli aralıklarla kortizol ölçümü için kan alınır (36). Enjeksiyon öncesi, 30. ve 60. dakikalarda kortizol bakılır. >18 µg/dL ve üzerinde ölçülen kortizol değerleri ACTH rezervinin iyi olduğunu gösterir (36,40).

### 3. Glukagon Testi

Glukagonun HPA aks üzerine olan etkisinin hangi mekanizmayla olduğu net olarak anlaşılamamıştır (42). 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 (43,44)



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 05 Aralık 2017 tarih ve 2017-18/23 numaralı olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Ocak 2008- Aralık 2016 tarihleri arasında Hipofiz Bezi Yetmezliği (E23.\*) tanısı ile izlenen ve yeni tanı alan hastalar çalışmaya alındı. Veri tabanında Hipofiz Bezi Yetmezliği (E23.\*) tanısı ile tarama yapıldı ve 5160 giriş saptandı. BU verilerin bir çoğu tekrar olduğu dikkat çekiyordu, tekrar değerler çıkarılınca 1156 olgu elde edildi. Bu verilerin çoğu izole büyüme hormon eksikliği nedeniyle E23.\* kodu girilen olgulardı. Bu olguların dosyaları ayrıntılı incelendi ve çoklu hipofiz hormon eksikliği saptanan 37 olgu çalışmaya alındı.

Olgular yaş, cinsiyet ve oksolojik verileri ile değerlendirildi. Boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi değerleri, bunların standart sapma skorları (SDS) incelendi. Tanı yaşı, başvuru şikayetleri, görüntüleme sonuçları, tanı hormon düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan otuz yedi olgunun 21'i erkek (%56,8), 16'sı kız (%43,2) idi, ortalama başvuru yaşı  $6,30 \pm 4,97$  yıl, olguların ortalama tanı yaşı ise  $8,16 \pm 5,74$  yıl idi. Tanı anındaki kemik yaşı  $6,36 \pm 5,04$  olarak saptandı. Ortalama tanı boyu  $109,32 \pm 32,50$  cm, ortalama tanı boyu SDS'si  $-2,90 \pm 1,61$ , ortalama tanı ağırlığı  $25,4 \pm 17,72$  kg, ortalama tanı ağırlık SDS'si  $-1,77 \pm 1,88$ , ve ortalama VKI SDS'si  $-0,20 \pm 1,59$  yıl di.

Tanı anında bakılan hormonal tetkikleri TSH  $2,26 \pm 1,55$   $\mu$ IU/mL, sT4  $0,64 \pm 0,21$  ng/dL, ACTH  $15,33 \pm 13,07$  pg/mL, kortizol  $5,18 \pm 6,95$   $\mu$ g/dL, IGF-1  $52,8 \pm 61,62$  ng/mL, prolaktin  $27,19 \pm 30,40$  ng/mL, BH zirve yanıtı  $0,52 \pm 0,88$  ng/mL, LH  $0,31 \pm 0,79$  mIU/mL, total testosteron  $1,03 \pm 2,27$  ng/dL, östrodiol  $13,77 \pm 6,22$  pg/mL olarak saptandı (Tablo-1).

**Tablo-1:** Tanı anındaki kan hormon düzeyleri

TSH	2,26 $\mu$ IU/mL	(0,47-3,41 $\mu$ IU/mL)
T4	0,64 ng/dL	(0,89-1,37 ng/dL)
ACTH	15,33 pg/mL	(5-46 pg/mL)
Kortizol	5,18 $\mu$ g/dL	(2,79-16,4 $\mu$ g/dL)
IGF-1	52,8 ng/mL	(211-512 ng/mL)
Prolaktin	27,19 ng/mL	(1,20-29,93 ng/mL)
BH zirve yanıtı	0,52 ng/mL	(0-10 ng/mL)
LH	0,31 mIU/mL	(1,80-11,78 mIU/mL)
Total testosteron	1,03 ng/dL	(0,35-6,5 ng/dL)
Östradiol	13,77 pg/mL	(21-251 pg/mL)

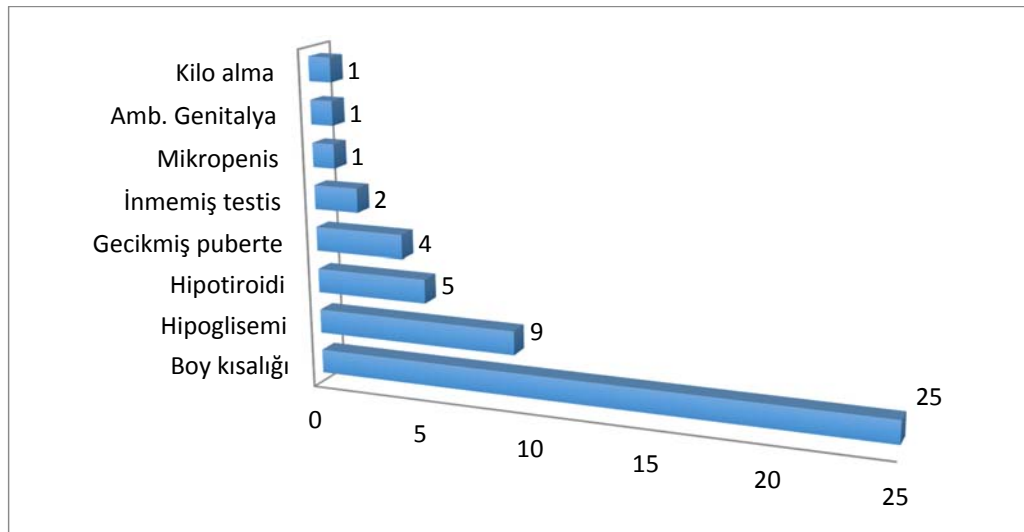
En sık başvuru şikayeti, 25 olgu (%67,5) ile boy kısalığıydı. Bunlardan 18'i (%48,6) sadece boy kısalığı ile başvurdu. Boy kısalığı ile birlikte başvuruda en sık 3 olguda (%8,1) puberte gecikmesi eşlik etti. 37 olgudan 1'ine (%2,7) hipoglisemi, 1'ine inmemiş testis vardı. Boy kısalığı ile başvuran 25 olgudan 15'i (%60) 10 yaşının üzerindeyken, 10'u (%40) on yaşının altındaydı.

Hipoglisemi 9 olgu (%24,3) ile boy kısalığından sonra en sık ikinci şikayet olarak gözlendi. Hipoglisemiye, ambigiyus genitalia 1 olguda (%2,7), boy kısalığı 1 olguda (%2,7), mikropenis 2 olguda (%5,4), hipotiroidi 2 olguda (%5,4) eşlik ettiği gözlendi. Hipoglisemi şikayeti ile başvuran hastaların tamamı (%100) 10 yaş altında başvurdu.

Hipotiroidi 5 olguda (%13,5) başvuru şikayeti olarak gözlendi. 3 olguda (%8,1) tek başına gözlenirken, 2 olguda hipotiroidiye hipoglisemi eşlik ettiği görüldü. Hipotiroidi şikayeti ile başvuran 5 olgudan 4'ü (%80) 10 yaş altı, 1'i ise (%20) 10 yaş üstüydü.

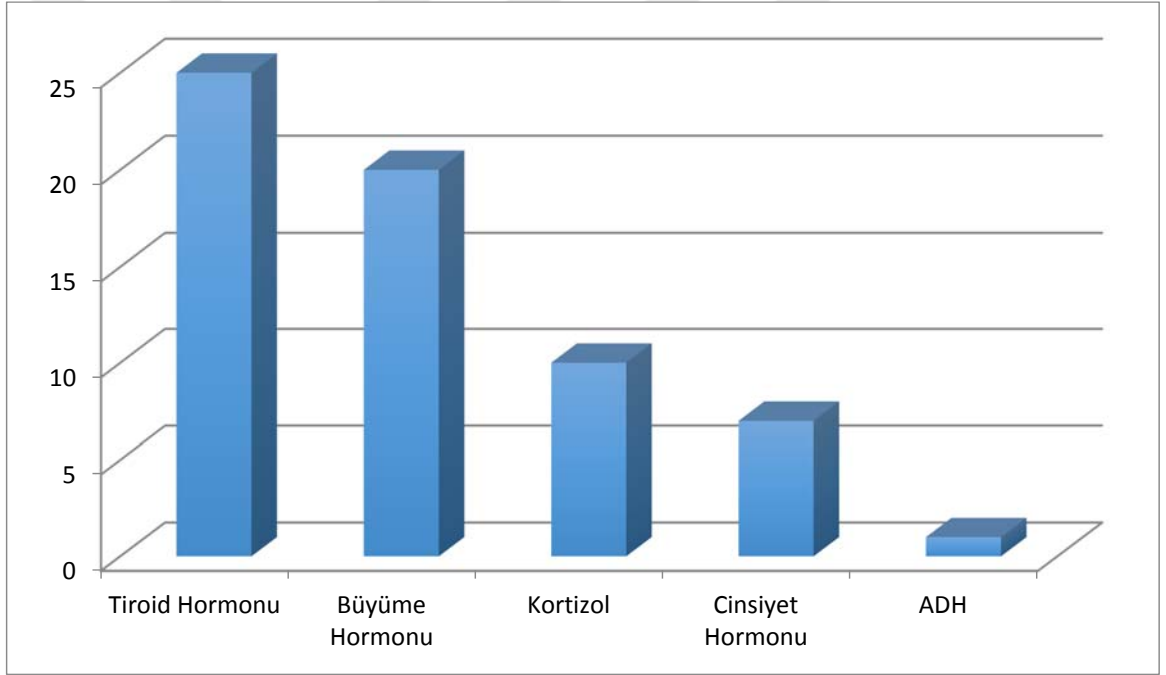
Gecikmiş puberte 4 olguda (%10,8) ilk şikayet olurken, 3 olguda (%75) boykısalığı ile beraber gözlendi. Gecikmiş pubertde olguları ise beklenildiği üzere tamamı (%100) 10 yaş üstünde izlendi.

Tarıda ilk şikayet olarak ayrıca inmemiş testis 2 olguda (%5,4), mikropenis 1 olguda (2,7), ambigus genitalia 1 olguda (%2,7), kilo alma 1 olguda (%2,7) gözlenmiştir (Şekil-3).



**Şekil-3:** Olguların başvuru şikayetleri

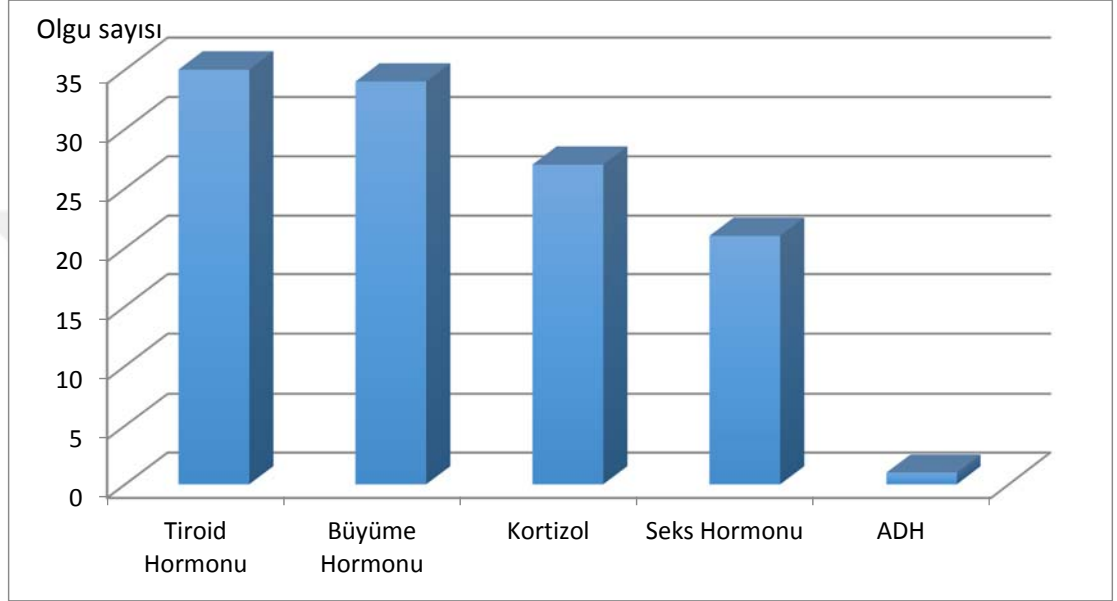
Tanı anında kanda bakılan hormon testlerinde ilk gelişen hormon eksikliklerine bakıldığında, tiroid hormon eksikliği 25 olguyla (%67,6) ilk sırada yer aldı. Olguların 13'ü (%52) 10 yaş altında gözlenirken, 12'si (%48) 10 yaşın üstünde gözlemlendi. Büyüme hormon eksikliği 20 olguyla (%54,1) ikinci en sık görülen hormon eksikliği olarak saptandı. Olguların 5'i (%25) 10 yaş altında, 15'i (%75) ise 10 yaş üstünde gözlemlendi. Kortizol eksikliği 10 olguda (%27) görüldü. Olguların 8'i (%80) 10 yaş altındayken 2'si (%20) 10 yaş üstünde izlendi. cinsiyet hormon eksikliği 7 olguda (%18,9) olarak görüldü. Olgulardan 1'i (%14,2) 10 yaş altındayken, 6'sı (%85,8) 10 yaş üstündeydi, ADH eksikliği ise yalnızca 1 olguda (%2,7) gözlemlendi ve 10 yaşın altındaydı (Şekil-4).



**Şekil-4:** Tanı anında saptanan hormon eksiklikleri

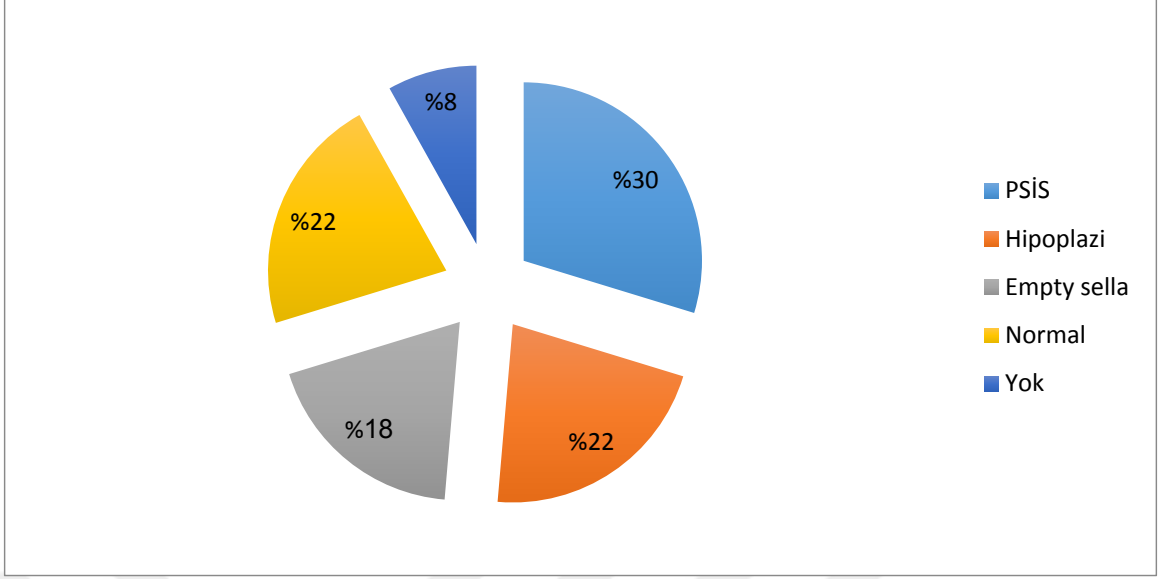
Olguların başvurusunda saptanan hormon eksiklik veya eksikliklerinden sonra izlemde saptanan ek hormon eksikliklerinde ise en sık 16 olguyla (%43,2) büyüme hormon eksikliği ve yine 16 olguyla (%43,2) kortizol eksikliği gözlemlendi. Cinsiyet hormon eksikliği ise 15 olguda (%40,5) olarak gözlemlendi. Ayrıca tiroid hormon eksikliği 8 olguda (%21,6) gözlemlendi.

İzlemimizde 37 olgu takip boyunca hormon eksikliği açısından incelendiğinde tiroid eksikliği 35 olgu (%94,5) ile en sık saptanan hormon eksikliği olarak dikkati çekti. Büyüme hormonu eksikliği ise 34 olgu (%91,8) ile ikinci sıklıkta gözlemlendi. Kortizol eksikliği 27 olguda (%72,9), cinsiyet hormon eksikliği 21 olguda (%56,7), ADH eksikliği ise 1 olguda (%2,7) olarak gözlemlendi (Şekil-5).



**Şekil-5:** İzlem boyunca saptanan hormon eksiklikleri

Hastaların takip sırasında yapılan hipofiz MR görüntülemeleri incelendiğinde 8 olgunun (%21,6) MR görüntülemesi normal olarak yorumlanırken, 3 olguda MR görüntülemesi yapılmadığı, geriye kalan 26 hastadan ise 11 olguda PSİS (%29,7), 8 olguda (%21,6) hipofiz hipoplazisi, 7 olguda (%18,9) empty sella saptandı (Şekil 6).



**Şekil-6:** Hipofiz MR görüntüleme sonuçları



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza alınan otuz yedi olgunun 21'i erkek (%56,8), 16'sı kız (%43,2) idi. Jagtap ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmaya göre çoklu hipofiz yetmezliğinde %65 ile çalışmamıza uygun olarak erkek cinsiyet hakimiyeti daha belirgin gözlenmiştir (45). Regal ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları büyük ölçekli bir çalışmada cinsiyet farklılığı açısından çalışmamız ile aynı %56,8'lik erkek olgu hakimiyeti gözlenmiştir (28). Otto ve arkadaşlarının 2015 de yaptığı çalışmada ise %53 ile kız olgu hakimiyeti dikkati çekmiştir (46). Cacciari ve arkadaşlarının çalışmasında 43 çoklu hipofiz yetmezlikli olgunun 36'sında erkek olgu gözlenerek en belirgin cinsiyet farkını ortaya koymuştur (47). Farklı çalışmalarda cinsiyetle ilgili farklı bulgular olsa da hipofiz yetmezliğinin belirli bir cinsiyette fazla olduğuna dair net veri yoktur.

Çalışmamızda hastaların tanı aldığı andaki ortalama yaşı  $6,30 \pm 4,97$  yıl, olguların ortalama tanı yaşı ise  $8,16 \pm 5,74$  yıl idi. Otto ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada, çoklu hipofiz yetmezliği ergen yaşlarda daha sık görülmüştür. (46). Regal ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı çalışmada ise tanı yaşı ortalama 50 yaş olarak gözlenmiş (28). Bu farklılık bizim çalışmamızda doğumsal çoklu hipofiz bezi yetmezlikli olguların incelenmesi, diğer çalışmalarda ise daha çok edinsel çoklu hipofiz bezi yetmezlikli olguların incelenmesiydi.

Baş ve arkadaşlarının Türkiye'de 2015 yılında yaptığı çalışmada çoklu hipofiz yetmezlikli hastaların en sık başvuru şikayeti boy kısalığı (% 84,2) olarak saptanmış (48). Brasel ve arkadaşlarının yaptığı doğumsal ve edinsel çoklu hipofiz bezi yetmezliklerini karşılaştırdığı bir çalışmada, doğumsal 45 olgunun hepsinde boy kısalığı saptanırken, yine hepsinde ergenlik döneminde cinsiyet hormonu eksikliği görülmüş. Edinsel olanlarda ise boy kısalığı 19 olgunun yalnız 1'inde görülmüş, intrakraniyal basınç artışı ve oküler semptomlar ön planla olarak gözlenmiştir (49). Bizim çalışmamızda da boy kısalığı %67,5 ile en sık başvuru şikayeti olurken, büyüme hormon eksikliği saptanan olguların ise %75'i 10 yaş üstünde olarak gözlendi.

Regal ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmaya göre cinsiyet hormonu eksikliği en sık hipofiz hormonu eksikliği olarak görülürken, ardından sırasıyla TSH, ACTH ve ADH eksiklikleri gözlenmiştir (46). Diğer bazı çalışmalarda ise TSH eksikliği daha ön plandadır (45,50). Bizim çalışmamızda tanıdan sonra saptanan ek hipofiz hormon eksikliği olarak en sık 16 olguyla (%43,2) büyüme hormon eksikliği ve yine 16 olguyla (%43,2) kortizol eksikliği gözlendi. Cinsiyet hormon eksikliği ise 15 olguda (%40,5) olarak gözlendi. Ayrıca tiroid hormon eksikliği 8 olguda (%21,6) gözlendi. Bu farklılığın diğer çalışmaların daha çok özellikler tümöral nedenler olmak üzere edinsel çoklu hipofiz bezi eksikliği olan hastaları incelemesidir.

Baş ve arkadaşlarının ülkemizde 2015 yılında yapılan genetik kökenli doğumsal hipofiz bezi yetmezliği olan hastaların takip boyunca olan hormon eksikliği incelemesi sonrası %80,3'ünde TSH eksikliği, %77,6'sında büyüme hormonu eksikliği, %19,7'sinde kortizol eksikliği, %11,8'inde cinsiyet hormon eksikliği, %5,3'inde prolaktin eksikliği ve %1,3'inde ADH eksikliği gözlenmiştir (48). Brasel ve arkadaşlarının 45 doğumsal hipofiz yetmezlikli olguda yaptığı çalışmada takip boyunca hormon eksiklikleri değerlendirildiğinde, 45 olgudan tamamında büyüme hormon eksikliği saptandığı, 26'sinde kortizol eksikliği, 20'sinde tiroid hormon eksikliği, 15'inde cinsiyet hormon eksikliği gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çalışmaya alınan 37 olgunun takip boyunca hormon eksikliği açısından incelendiğinde tiroid eksikliği 35 (%94,5) olgu ile en sık saptanan hormon eksikliği olarak dikkati çekti. Büyüme hormonu eksikliği ise 34 olgu (%91,8) ile ikinci sıklıkta gözlendi. Kortizol eksikliği 27 olguda (%72,9), cinsiyet hormon eksikliği 21 olguda (%56,7), ADH kesikliği ise 1 olguda (%2,7) olarak gözlendi. Her iki çalışmanın da benzer şekilde sonuçlanması, diğer çalışmaların aksine doğumsal çoklu hipofiz yetmezlikli olguları inceliyor olması olarak değerlendirilebilir. Cagliari ve arkadaşlarının 1994 yılında İtalya'da çoklu hipofiz yetmezliği bulunan boş sella sendromlu olgularda yaptıkları çalışmada, 15 olgunun tamamında büyüme hormon eksikliği saptanırken, 11 olguda (%73) TSH eksikliği, 7 olguda (%46) cinsiyet hormon eksikliği, 5 olguda (%33) kortizol eksikliği, 1 olguda (%0,06) ADH eksikliği gözlenmiş (47).

Phillips ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmaya göre, hipofiz yetmezliği ile takip edilen optik sinir hipoplazisi olan 26 hastanın hipofiz MR görüntüleme sonucuna göre 23'ünde anormallik saptanırken ancak 3 olguda normal olarak sonuçlanmıştır. Yine aynı çalışmada hipofiz MR görüntülemesi yapılan ancak bilinen endokrin yetmezliği olmayan 41 hastanın tamamında normal hipofiz bezi bulguları saptanmıştır. Anormallik saptanan olguların 13'ünde (%56) PSİS gözlenmiştir. (51). Ramakrishnaiah ve arkadaşlarının optik sinir displazili olguların üzerinde yapılan 2014 tarihli çalışmasında, 102 olguda hipofiz MR görüntülemesi yapılmış. Çalışmadaki 68 olgunun MR görüntülemesi normal saptanırken, 67 olguda endokrin yetmezliği saptanmamış. Çalışmada laboratuvar olarak hipofiz bezi yetmezliği saptanan 33 olgudan 28'inde MR görüntülemesinde anormallik gözlenmiş ve 20 olgu (%60) ile PSİS en sık gözlenen anormallik olarak dikkati çekmiştir (52). 2014 Yılında Tandırverdi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre hastaların %19'unda normal hipofiz MRG bulundu (8). Bizim çalışmamızda olguların takip sırasında yapılan hipofiz MR görüntülemeleri incelendiğinde çalışmamıza katılan 3 olguda MR görüntülemesi herhangi bir sebepten yapılmazken, geriye kalan 26 hastanın hipofiz MR görüntülemesinde anormallik saptandı. Bu olgulardan 11'inde PSİS (%29,7) saptandı. 8 olgunun (%21,6) MR görüntülemesi normal olarak saptandı. Diğer çalışmalara göre MR görüntülemede anormallik saptanması bizim çalışmada daha düşük oranda olsa da MR görüntülemenin hipofiz bezi yetmezliğindeki önemi açıkça görülmektedir.

Cacciari ve arkadaşlarının çalışmasında çoklu hipofiz yetmezliği bulunan, yaş ortalamaları 12,7 olan 43 olgunun 15'inde (%34,9) MR görüntülemelerinde boş sella sendromu gözlenmiştir (47). Bizim çalışmamızda da 37 olgudan 7'sinde (%18,9) MR görüntülemede boş sella sendromu gözlenmiştir.

Sakarya ve arkadaşlarının boy kısalığı olan çocukların hipofiz MR görüntüleme ile hipofiz bezi boyutlarının ölçerek yaptığı bir çalışmada, patolojik boy kısalığı tanısında, prepubertal dönemde hipofiz ölçümlerinden hipofiz ön-arka çapı, pubertal dönemde ise hipofiz yüksekliği ölçülerek tanıya katkı sağlanabilir olduğu sonucuna varmışlar (53). Bizim çalışmamızda da

hipofiz yetmezliği olan 37 olgudan ve MR görüntülemesinde patoloji saptanan 26 olgudan 8'inde MR görüntülemede hipofiz hipoplazisi saptanmıştır.

Hipofiz bezi yetmezliği, boy kısısalığı başta olmak üzere değişik klinik tablolarla gelen, belirgin cinsiyet ayrımı gözetmeyen, tanı koymasđ ve izlemi zaman ve deneyim isteyen klinik tablodur. Tek bir şikayet ile başvursalar bile hastaların mutlaka diğer hormon eksiklikleri açısından anamnezi derinleştirilmeli ve fizik muayenesi detaylı yapılmalı, hipofiz yetmezliği açısından aile öyküsü detaylı alınmalıdır. Tetkiklerde tek bir hormon eksikliği saptansa bile hastanın yakın hormonal takibi yapılarak, olası çoklu hipofiz yetmezliği tanısını erken dönemde koymak hastanın morbidite açısından son derece önem arz etmektedir. Hipofiz hormonu eksikliği tanısı alan olguların hem tanısını koymada, hem de intrakranial patolojileri ayırt etmede mutlak suretle kraniyal ve hipofiz MR inceleme yapılmalı ve belirli süreyle tekrarlanmalıdır. Çoklu hipofiz eksikliği tanısı alan hastalar mutlak suretle hastanın gelişimi açısından ocuk endokrinoloji bölümü olan merkezde yakın takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Netter FM. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Anatomy and Physiology. 1983;1(1):97.
2. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006;9(4):335–42.
3. Clayton RN. The effect of Hypopituitarism on Life Expectancy. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism. 1996; 1169-72.
4. Lang J. Skull base and related structures. Atlas of Clinical Anat. 1995;175–210.
5. Lyons As PR. Medicine: An Illustrated History. 1987;260.
6. Kaos WT, Spetzler Rf, Pendl G, Perneczky A LJ. Color atlas Microneurosurg. 1985;27–36.
7. Taşçıoğlu B. Sellar Bölge Anatomisi. Türk Nöroşirürji Derg. 2006;16:75–6.
8. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(2):278–84.
9. Simmonds M. Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Dtsch Medizinische Wochenschrift. 1914;40(7):322–3.
10. Bates AS. The effect of Hypopituitarism on Life Expectancy. The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism. 1996; 81:1175-81.
11. Poggi M, Monti S, Lauri C, et al. Primary empty sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications. Ann Ist Super Sanità. 2012;48(1):91–6.
12. Cıla A. Hipofiz Adenomlarında Radyoloji. Türk Nöroşirürji Derg. 2006;16(2):80–3.
13. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 2013;7.baskı:194–8.
14. Goldman L. Anterior Pituitary Anatomy and Embryology. Molitch ME Cecil Med. 2011;23.Edition(Ch:242):p:1674-91.
15. Standring S. The Anatomical Basis of Clinical Practice. Gray's Anat. 2005;39.th ed.(Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone):pp.381-383.
16. Moore KL PT. The nervous system. The Developing Human, Clinically oriented Embryology. 2003;7.th Edition (Ch.18, saunders):pp.381-383.
17. Sadler TW. Central nervous system,. Langman's Medical Embryology. 2006;10.th edition (Lippincott Williams & Wilkins.):301, 2006.
18. Mullis PE. Transcription factors in pituitary development. Molecular and Cellular Endocrinology. 2001;185:1-16.
19. Braundwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL JJ. Harrison's Princ Intern Med. 2004;17th ed(Section 1; Part 15; Ch:333. New York: McGraw-Hill):p.2196.
20. Çorapçıoğlu D, İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G ÜS. İç Hastalıkları. Nöroendokrinoloji. 2012;3. Baskı(Ankara: Güneş Kitabevi):1923–5.
21. Guyton AC HJ. No Title. Textb Med Physiol. 2006;IX. Ed, Ch(W.B. Saunders Company):918–28.
22. Kliegman R, Berhman R, Jenson H SB. Hormones of the hypothalamus and pituitary. Nelson's Textbook of Pediatrics. 2007;18th ed.(Philadelphia : Saunders).

23. Altun BU. Endokrinol Temel ve Klinik ve Temel Bilgiler. 2011;(Nobel Tıp Kitapevleri):2–10.
24. Orth DN, Kovacs WJ DBC. The adrenal cortex. Williams Textb Endocrinology. 1998;9th eds(WB Saunders, Philadelphia):517–665.
25. Tsigos C CG. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmun disorders. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1994;23:451-66.
26. Findling JW, Aron DC TJ. Glucocorticoids & Adrenal androgens. Basic and Clinical Endocrinology. 2011, 5th edition (Prentice-Hall International Inc):317–58.
27. Hipofiz Çalışma Grubu Hipofiz Hast Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metababolizma Derneği. 2014;7.baskı.
28. Regal M, Páramo C, Sierra JM, Garci-Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clinical Endocrinology (Oxf). 2001;55(6):735–40.
29. Lamberts SW, de Herder WW van der LA. Pituitary insufficiency. Lancet. 1998;352:127-34.
30. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapci N, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: Analysis of 773 patients from pituitary study group database. Endocrine journal. 2014;47(1):198–205.
31. Emral R. Ön Hipofiz Bezi Yetersizliğinin Nedenleri. Ankara Univiversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2004;57:45–52.
32. 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(2):379–81.
33. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of Basal Plasma Cortisol Assays in the Assessment of Pituitary-Adrenal Insufficiency. The journal of Clinical Endocrinology and metabolism (Oxf). 1987;26(2):221–6.
34. Hoffman DM, O’Sullivan AJ, Ho KKY, Baxter RC. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. Lancet. 1994;343(8905):1064–8.
35. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in acromegaly using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-1 and urinary growth hormone excretion. The journal of Clinical Endocrinology and metabolism (Oxf). 1995;42(4):417–23.
36. 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. Journal of Endocrinological Investigation. 1995;18(11):823–6.
37. 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(2):259–65.
38. Zuhur SS,Kuzu I, Ozturk FY, et al. Anterior pituitary hormone deficiency in subjects with total and partial primary empty sella. Turkish Neurosurg[c]al Society. Ankara. 2014;24:374—379.
39. Guitelman M, Garcia Basavilbaso N, Vitale M, et al. Primary empty sella (PES): A review of 175 cases. Pituitary. 2013;16(2):270–4.

40. Ozata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi. 2011; 2:51–69.
41. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1997;46(1):21–7.
42. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E, et al. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1994;17(11):849–54.
43. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clinical Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(3):360–6.
44. Ware JEJ, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–83.
45. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012;15(2):243–50.
46. Otto AP, França MM, Correa FA, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary*. 2015;18(4):561–7.
47. Zucchini S, Cicognani A, Pirazzoli P, et al. Empty Sella in Children and Adolescents Disorder. 1994; 78(3):767-71
48. Baş F, Uyguner ZO, Darendeliler F, et al. Molecular analysis of PROP1, POU1F1, LHX3, and HESX1 in Turkish patients with combined pituitary hormone deficiency: a multicenter study. *Endocrine journal*. 2015;49(2):479–91.
49. Wright JC, Brasel JA. *Clinical Studies Beginning An Evaluation Hypopituitarism with in Childhood*. 1964;484–98.
50. Di Iorgi N, Secco A, Napoli F, et al. Deterioration of Growth Hormone (GH) Response and Anterior Pituitary Function in Young Adults with Childhood-Onset GH Deficiency and Ectopic Posterior Pituitary: A Two-Year Prospective Follow-Up Study. *The journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 2007;92(10):3875–84.
51. Phillips PH, Spear C, Brodsky MC. Magnetic resonance diagnosis of congenital hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2001;5(5):275–80.
52. Ramakrishnaiah RH, Shelton JB, Glasier CM, Phillips PH. Reliability of magnetic resonance imaging for the detection of hypopituitarism in children with optic nerve hypoplasia. *American Academy of Ophthalmology*. 2014;121(1):387–91.
53. Saklan Ş, Sakarya ME. Çocukluk yaş grubunda patolojik boy kısalığı olan olgularda mrg ile hipofiz yükseklik ve volümümüm duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi*; 2010. 40-45

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Erdal Eren'e teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimimde emeği geçen, her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a ve anabilim dalımızın saygıdeğer tüm hocalarıma, yan dal uzmanlarıma, birlikte omuz omuza vererek çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme ve sevgili eşime teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Trabzon'da doğdum. Trabzon'da 24 Şubat İlkokulu'nu 1993 yılında bitirdim. Aynı sene Cumhuriyet Ortaokulu'na başladım ve 1996 yılında mezun oldum. Yine 1996 yılında Trabzon Fatih Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'ne girmeye hak kazandım ve 2000 yılında mezun oldum. Aynı yıl yapılan Öğrenci Seçme Sınavında (ÖSS) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak lisans eğitimime başladım. Tıp fakültesi eğitim sürecimi 6 yılda tamamlayarak 2006 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası zorunlu hizmet ataması ile İstanbul ili Kartal ilçesi 5 No'lu Acil Yardım İstasyonuna atandım. Zorunlu hizmet süresi içinde; Kartal 5 No'lu Acil Yardım İstasyonu sorumlu hekim görevini üstlendim. Daha sonra 2010 yılında İstanbul ilinde Aile Hekimliği Sistemine geçilmesi üzerine Sancaktepe Biruni Aile Sağlığı Merkezinde çalışmaya başladım. Eylül 2013 yılında yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazanarak, Şubat 2014'te araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladım, halen anabilim dalında ihtisas eğitimime devam etmekteyim. Evli ve bir kız çocuk babasıyım.