



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SHEEHAN SENDROMU TANISI ALMIŞ
HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülistan ALPAĞAT KÜLAHÇIOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU

Diyarbakır 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	2
ÖNSÖZ	3
KISALTMALAR	4
ŞEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	5
1.GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1.Giriş	7
2.2. Hipofiz Bezinin Anatomi ve Fizyolojisi	7
2.3. Hipopituitarizm Nedenleri	9
2.4. Hipopituitarizmin Klinik Özellikleri	20
2.5. Hipopituitarizmde Tanı	22
2.6. Hipopituitarizm Uzun Dönem Sonuçları ve Hastaların Takibi	27
3.MATERYAL-METOD	28
3.1. Hormon değerleri ve kemik dansitometrisi ölçümü	29
4.BULGULAR	31
5.TARTIŞMA	37
ÖZET	45
SUMMARY	47
6.SONUÇ	49
8.KAYNAKLAR	50

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan; bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A. B. D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ' a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ. Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN , Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali kemal KADİROĞLU' na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU hocama teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana yardımcı olan Doç. Dr. Deniz Gökalp, Uzman Dr. Coşkun Beyaz, Uzman Dr Faruk Kılınç ve tüm Endokrinoloji bölümüne teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. ,Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem, canım babam ve kardeşlerim'e, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, tezimi hazırlarken destekleri ile bana yardımcı olan ihtisas süremde bütün sıkıntılara katlanan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gülistan ALPAĞAT KÜLAHÇIOĞLU

KISALTMALAR LİSTESİ

- SS: Sheehan Sendromu
BMI: Body Mass Index
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu
TİT: Tam idrar tetkiki
TA:Tansiyon Arteriyel
MR: Magnetik Rezonans
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DEXA: Dual enerji X-ray absorbsiyometre
GH: Growth Hormon
LH: Luteinizan Hormon
FSH: Folikül Stimulan Hormon
PRL: Prolaktin
CRH: Kortikotropin Releasing Hormon
GnRH: Gonodotropin Releasing Hormon
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
TRH: Tyrotropin Releasing Hormon
ACTH: Adrenokortikotrop Hormon
ADH: Antidiüretik Hormon
LDL: Low Density Lipoprotein
HDL: High Density Lipoprotein
VLDL: Very Low Density Lipoprotein
HY: Hipofizer Yetmezlik
ITT: İnsulin Tolerans Testi
KIMS: Pfizer International Metabolic Database
DI: Diabetes Insipidus
DIC: Dissemine İntravasküler Koagulasyon
LINH: Lenfositik infindibulonörohipofizit
T4:Tiroksin
IGF-1:İnsülin like growth faktör

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hipofiz bezinin anatomisi -----	8
Şekil 2: Normal sella ile empty sellanın karşılaştırılması -----	12

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipopituitarizmin Kalıtsal Nedenleri -----	9
Tablo 2: Hipopituitarizmin Edinsel Nedenleri -----	10
Tablo 3: Sheehan Sendromu Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri-----	13
Tablo 4: Sheehan Sendromu Belirti ve Klinik Bulguları -----	16
Tablo 5: Hipopituitarizmde Hormon Replasman Tedavisi -----	18
Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri, Sistolik ve Diastolik TA Değerleri-----	32
Tablo 7: Hastaların Hormon Değerleri -----	35

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Hastaların Eğitim Durumu -----	31
Grafik 2: Hastaların Doğum Yaptıkları Yer -----	32
Grafik 3: Hastaların LDL Düzeyi-----	33
Grafik 4: Hastaların HDL Düzeyi -----	34
Grafik 5: Hastaların Trigliseric Değerleri -----	34
Grafik 6 : Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğu-----	35
Grafik 7 : Hastaların MRG Sonuçları -----	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipofiz yetmezliği (HY), hipofiz hormonlarının salınmasında tam veya kısmi eksikliğin olmasıdır. HY nedenleri kalıtsal ve edinsel nedenler olarak ikiye ayrılır. Edinsel nedenler arasında; neoplastik tümörler, travma, enfeksiyonlar, vasküler nedenler (Sheehan Sendromu, pituitar apopleksi, anevrizma), postoperatif hipofiz yetmezliği, radyasyon maruziyeti, ilaç kullanımı sayılabilir.

Sheehan Sendromu (SS), gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir sağlık sorunu olmakla birlikte, az gelişmiş ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde postpartum bakım şartlarındaki yetersizlik nedeniyle ciddi bir durum olmaya devam etmektedir. SS'nin tanısında genellikle iyi bir anamnez ve fizik muayene yeterli olup, bazal hormon düzeyleri, dinamik testler ve radyolojik incelemeler ile hastalığın tanısı kesinleştirilmelidir. Tedavisi ucuz ve kolay olan hayati öneme sahip bu hastalığın tanınması çok önemlidir.

Sheehan Sendrom'lu hastalar hastaneye halsizlik, yorgunluk, üşüme, adet düzensizliği veya adet olamama, emzirememe, çocuk sahibi olamama gibi şikayetler ile başvurabilir. Başvuru esnasında hastalarda hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon, şuur kaybı ve konfüzyon, anemi gibi bulgular saptanabilir.

Anamnez, fizik muayene, bazal hormon düzeylerindeki düşüklük hipofiz yetmezliğini düşündürülebilir. Hipofizer yetmezlikte osteopeni ve osteoporoz riskinin teorik olarak hormon eksiklikleri nedeniyle artması beklenir.

Hipofiz ve çevresindeki patolojilerin görüntülenmesinde sıklıkla kullanılan hipofiz manyetik rezonansı (MRG) görüntülemesinde SS'li hastalarda en sık empty sella görünümü saptanır.

Biz bu çalışmamızda; SS tanısı konan hastalarımızın hastaneye hangi klinik tablo ile geldiği, hemogram ve biyokimya değerleri, hastaların Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) sonuçları, bazal hormon düzeyleri, hipofiz MR görüntülerini değerlendirdik. Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1995-2012 yılları arasında takip edilen SS hastalarında bir veritabanı oluşturmayı, SS hastalarını çok yönlü değerlendirip daha ince ayrıntılardan tanıya ulaşabilmeyi, bu şekilde daha yeni kazanımlar elde etmeyi ve gelecek hastalarımıza bu deneyimlerimizi uygulayabilmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

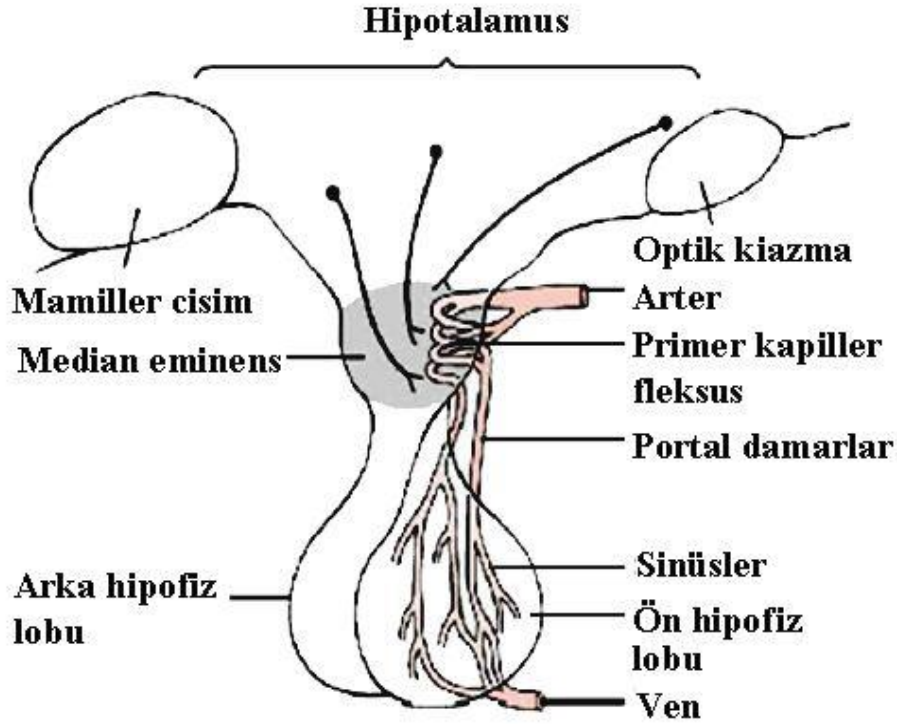
2.1.GİRİŞ

Hipopituitarizm, hipofiz veya hipotalamusa ait bozukluklarla ilişkili olarak hipofizer hormonların salgılanmasının azalması sonucu meydana gelen klinik bir durumdur. Hipofiz yetmezliğinin bilinen birçok nedeni vardır. Sheehan Sendromu (SS) şüphesiz en önemli nedenlerden birisidir. Hipofiz yetmezliği hastaları geniş bir klinik semptom ve belirti yelpazesi ile gelebilirler. Özellikle acil servise hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon ile gelen hastalarda, hipofiz yetmezliği mutlaka düşünülmelidir. Hipofizer yetmezlikli hastalarda erken tanı ve zamanında hormon replasman tedavisi hastalar için hayati öneme sahiptir. Klinik özellikler nonspesifiktir ve tanı öncesinde sinsi seyirlidir. Nonspesifik semptomlar; genel durum bozukluğu, halsizlik, yorgunluk, letarji, kilo kaybı, apati, karın ağrısı olabilir. Pituitör apopleksi gibi hızlı gelişen bozukluklar ACTH sekresyonunda ani bozulmaya neden olacağı için akut adrenal yetmezlik ile kendini gösterir. Pituitör hasarın yavaş geliştiği durumlarda, örneğin SS'de genel bir kural olarak hormonların eksilme sırası PRL, GH, LH/FSH, TSH ve ACTH şeklindedir.

2.2. Hipofiz Bezinin Anatomi ve Fizyolojisi

Hipofiz bezi ön ve arka lobtan meydana gelen, sfenoid kemikteki pituitör fossada yerleşik olan, yaklaşık olarak 0,5-1 gr ağırlığında bir organdır. Hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamusa, yapısal ve fonksiyonel olarak bağlıdır. Hipofiz bezinin beslenmesi superior ve inferior hipofiz arterleri tarafından sağlanmaktadır. Ön ve arka lob arasında avasküler bir bölüm olan pars intermedia bulunur (1).

Şekil.1 Hipofizin anatomisi



Hipofiz bezinin tüm hormonal sekresyonu hipotalamus tarafından kontrol edilir. Ön lobun hormon sekresyonu, hipotalamo-hipofizer portal damarlar aracılığıyla hipotalamik serbestleştirici ya da inhibe edici hormonlar tarafından kontrol edilirken; arka lobun sekresyonu, hipotalamusta başlayarak hipofiz arka bezde sonlanan sinir lifleri ile kontrol edilir (2).

Hipofiz ön lobundan; Büyüme Hormonu (GH), prolaktin (PRL), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Folikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Adrenokortikotrop Hormon (ACTH) salgılanırken, arka lobtan; Oksitosin ve Antidiüretik Hormon (ADH) salgılanır. Bu hormonlardan bir veya daha fazlasında eksiklik varsa bu duruma hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonları eksik ise panhipopituitarizm denir. Hipopituitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir (3). Hipopituitarizm prevalansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olup, vakaların yaklaşık yarısında üç ila beş hormon eksikliği bildirilmiştir. Normal bireylere göre hipopituitarizmli hastalarda mortalite oranınının 1,2-2,2 kat arttığı gösterilmiştir (4). Pituitar yetersizlikte klinik görünüm hormon eksikliğinin tipine ve derecesine bağlıdır. Hastalarda hiçbir semptom bulunmayacağı gibi, hormon eksikliği veya kitle etkisi ile gelişen yakınma ve bulgular görülebilir (5).

2.3. Hipopituitarizm Nedenleri

Hipopituitarizm kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağı gelişebilir.

2.3.1. Hipopituitarizmin Kalıtsal Nedenleri

Ön hipofiz hücrelerinin prekürsör hücreden farklılaşmasında görev alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki çeşitli defektlerin bu hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Ön hipofiz hücrelerinin gelişim sürecinde görev yapan transkripsiyon faktörlerinden ikisi Pit-1 ve Prop-1'dir. Pit-1; somatotrop, laktotrop ve tirotrop hücrelerin, Prop-1 ise somatotrop, laktotrop, gonadotrop ve tirotrop hücrelerin gelişimi için gereklidir. Prop-1 gen mutasyonu ailevi ve sporadik konjenital kombine hormon eksikliğinin en sık sebebidir. Prop-1 gen mutasyonu GH, PRL, TSH, FSH, LH, ACTH eksikliği ile karakterize iken, Pit-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH eksikliği görülür (6,7). Bu iki gen mutasyonunda multipl hormon eksikliği görülürken; GH1 mutasyonunda izole GH eksikliği, POMC gen mutasyonunda ise izole ACTH eksiklikleri de görülebilir (8,9).

Tablo 1'de hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri ve eksik olan hormonlar ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 1. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri (10)

Gelişimsel neden	Eksik olan hormon
Genetik	
KAL mutasyonu	FSH, LH
Prader-Willi sendromu	FSH, LH
Lawrence-Moon-Biedl sendromu	FSH, LH
Reseptör	
Melanokortin reseptörü	
GHRH reseptörü	GH
CRH reseptörü	ACTH
GnRH reseptörü	FSH, LH
Leptin ve leptin reseptör defekti	LH, FSH
Yapısal	
Pituiter aplazi	Herhangi biri
Pituiter hipoplazi	Herhangi biri
SSS kitleleri, ensefalosel	Herhangi biri
Transkripsiyon faktör defekti	
PITX2	
Prop1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
Pit-1(POU1F1)	PRL, GH, TSH
HESX1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH
LH3	GH, PRL, TSH, LH, FSH
DAX1	Adrenal, LH, FSH
Hormon mutasyonu	
GH-1	GH
Bioinaktiv GH	GH
FSH β	FSH
LH β	LH
POMC	ACTH
TSH β	TSH

Tablo 2. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri:

Travmatik	Ependimoma
Cerrahi rezeksiyon	Glioma
Radyoterapiye bağlı hasar	Kranyofaringioma
Kafa travmaları	Hipotalamik hamartoma, gangliositoma
İnfiltratif/İnflamatuvar	Pitüiter metastazlar
Primer hipofizit	Hematolojik maligniteler
Lenfositik	Lösemi
Granülatöz	Lenfoma
Ksantomatöz	Fonksiyonel
Sekonder hipofizit	Nütrisyonel
Sarkoidozis	Kalori kısıtlaması
Histiositozis X	Malnütrisyon
İnfeksiyonlar	Aşırı egzersiz
Wegener granüломатosis	Kritik hastalıklar
Takayasu hastalığı	Akut hastalıklar
Hemokromatosis	Kronik böbrek yetersizliği
İnfeksiyonlar	Kronik karaciğer yetersizliği
Tüberküloz	Hormonel
Pnömosistis karini	Hiperprolaktinemi
Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)	Hipotiroidizm
Parazitler (toksoplazmosis)	Cushing hastalığının tedavisi sonrası
Viral (sitomegalovirüs)	İlaçlar
Vasküler	Anabolik steroidler
Gebelikle ilişkili	Glukokortikoid fazlalığı
Anevrizma	GnRH agonistleri
Apopleksi	Estrojen
Diyabet	Dopamin
Hipotansiyon	Somatostatin analogları
Arteritis	Tiroid hormon fazlalığı
Orak hücre hastalığı	
Neoplastik	
Pitüiter adenom	
Parasellar kitle	
Rathke kisti	
Dermoid kist	
Meningioma	
Germinoma	

2.3.2. SHEEHAN SENDROMU

Postpartum anterior hipofizer nekroz olarak bilinen Sheehan Sendromu ilk kez 1937 de H, L Sheehan tarafından postpartum ölümün gözlemlendiği ve bunun hipofizer hasara bağlandığı hastalarda tanımlanmıştır (11). Sheehan'dan önce 1913 ve 1914'de Glinski ve Simmonds postpartum kanama ve sepsis nedeni ile ölen kadınların otopsilerinde hipofizde geniş bir nekrozun olduğunu görmüş ve bunun hipofizer arterin septik embolisine veya trombozuna bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (12,13). Bu durum 1937 de Sheehan'ın klinik belirtileri de tarif etmesine kadar Simmond Hastalığı olarak anılmıştır (14). Gelişmiş ülkelerde iyi obstetrik bakım nedeni ile ender görülen buna bağlı olarak da bilinmeyen fazla bir hipopituitarizm nedenidir. Bununla birlikte az gelişmiş ülkelerde hipopituitarizmin muhtemelen en sık nedenidir. Doğumda ağır kanamaları olan kadınların %32'sinde çeşitli derecelerde hipopituitarizm oluşmaktadır (15,16). Pfizer International Metabolic Database'e (KIMS) göre %3,1 prevalansı ile dünyada GH yetersizliğinin altıncı sık nedenidir (17). İngiltere'de 1995 de tanımlanmış 404 hipofizer hastanın sadece birine Sheehan Sendromu tanısı konulmuşken, İsveç'te 303 hastanın hiçbirinde nedenin Sheehan Sendromu olmadığı saptanmıştır (18). Bildirilen farklı sıklıklar ve coğrafi farklılıklar nedeni ile gerçek insidansı belirlemek oldukça güçtür ancak insidansın milyonda 100-200 arası olduğu düşünülmektedir (19).

2.3.2.1 Patofizyoloji

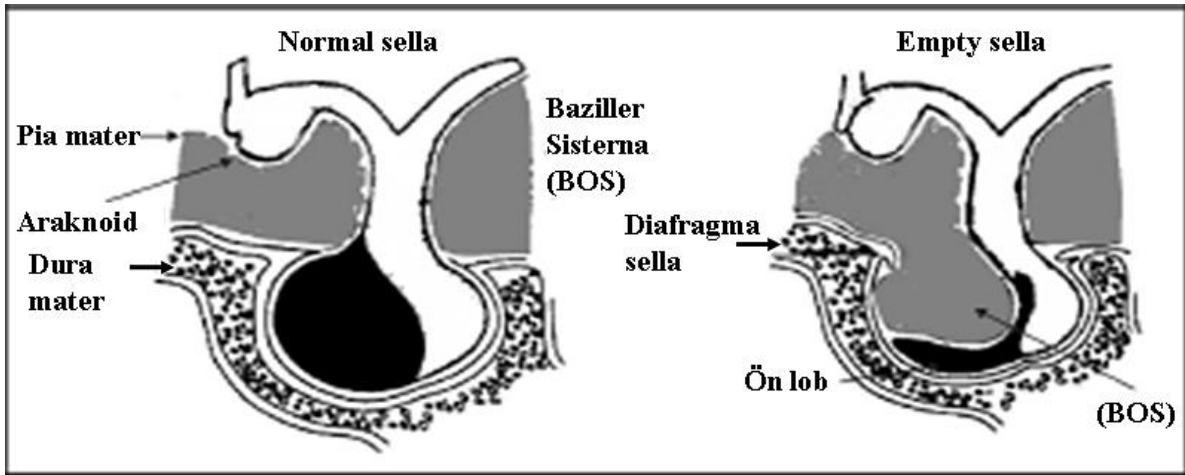
İskemik hipofizer nekroza bağlı hipopituitarizm ile karakterize bir sendromdur. Sheehan Sendromu'nun patogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelikte plasental östrojen ve progesteron etkisi ile hipofizin genişlediği bilinmektedir (20,21). Hipofizer büyüme laktotropların diffüz veya nodüler hiperplazisine bağlıdır. Hipofizer kitlede %30-100'e ulaşan bir büyüme olmakta ve gebeliğin ilk ayından itibaren laktotrop hücre sayısında artışa ait kanıtlar izlenmektedir (22,23).

Hipofizdeki bu büyüme superior hipofizer arterin diafragma sellada kompresyonuna ve dolayısıyla da hafif bir iskemiye neden olmaktadır. Şekil-1'de hipofizer anatomi ve vaskülarizasyon görülmektedir. Doğum sırasında masif kanamaya bağlı ağır hipotansiyon veya şok tabloları gibi kan basıncındaki ani değişiklikler küçük damarlarda spazmlara ve apopleksiye neden olmaktadır (24). Sheehan Sendromu sıklıkla postpartum masif hemoraji ve şok ile ilişkili olsa da hemorajik olmayan doğumlarda da oluşabilir (25,26). Böyle postpartum hemorajinin olmadığı durumlarda sendromun tanısı daha güç olmaktadır. Laktasyonun olmaması, sekonder amenore ve doğum sonrası pubik ve aksiler kılların kaybı Sheehan

Sendromu'nu düşündürmelidir. Otoimmün kökeni destekleyen bilimsel verilerin yokluğuna rağmen bazı hastalarda antipituiter antikorların da saptanması Sheehan Sendromu gelişiminde otoimmünitenin de rolü olduğunu düşündürmektedir (27,28).

Goswami ve arkadaşları (29) Sheehan Sendromu hastalarında pituiter glanda karşı PitAb ve tiroid glandına karşı antikorları incelemiş. Hasta grubunda nöron spesifik enolaza karşı üretilen PitAb sıklığıнын %63.1 ile kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek; tiroid otoantikorları sıklığını ise %14.2 ve kontrol grubu ile benzer olduğunu saptamışlardır. Hipofizer otoantikorların nekroze hipofizden salınan ürünlere karşı gelişmiş olabileceği, otoimmünite ilişkisi kanısına göre daha ağır basmaktadır. Diğer yandan Sheehan Sendrom'lu hastalar reproduktif çağdaki normal kadınlara göre daha yüksek T ve B lenfosit düzeyine ve daha yüksek serum immünglobulin A (IgA) düzeyine sahiptirler. Bu veriler otoimmün zemini düşündürmekle birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (30). Yaygın bir radyolojik tanı olan empty sella; sfenoid kemikte sellanın göreceli olarak daha küçük olmasıdır ve her iki ekstrem sella boyutu da Sheehan Sendromu gelişimi için bir risk faktörüdür (31,32). Boyutu normal olsa da boş bir sella, Sheehan Sendromu'nun karakteristik bulgusu olarak tanımlanmıştır (33). Küçük sella boyutu gebelikte büyümüş hipofizin ağır postpartum hemorajiye bağlı gelişen iskemi neticesinde nekroza gitmesinde kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Çoğu hastada sella boyutunun normal olması küçük sella boyutunun mutlak gereklilikten çok kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Şekil 2. Normal sella ile empty sellanın karşılaştırılması



Lust ve arkadaşları spontan vaginal postpartum yoğun kanama ile ilişkili şok ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişen hastalar içinde Sheehan Sendromu gelişen hastaları değerlendirmiş ve tablo-3 de sunulan Sheehan Sendromu gelişiminde etkili risk faktörlerini saptamışlardır (34) .

Tablo 3. Sheehan Sendromu gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

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

Lenfositik hipofizitis de gebelikle ilişkili hipofizer hastalıklar içinde sayılabilir. Bu durum hipofizin lenfositik infiltrasyonu ve destrüksiyonu ile oluşan primer hipofizer bir hastalıktır. Sheehan Sendromu'ndan ayırımında iyi bir obstetrik öykü alınması önemlidir. Postpartum tiroidit; bir otoimmün tiroidit varyantı olup tiroid disfonksiyonu nedenidir. Bu tablo da tiroid otoantikörleri ve iyi bir obstetrik öykü ile Sheehan Sendromu'ndan ayrılabilir. Bu üç gebelik ilişkili endokrin hastalığın benzer özelliklerine rağmen patogenezleri belirgin olarak farklıdır.

2.3.2.2. Klinik Özellikleri

Erken postpartum dönemde nadiren tanımlanabilen bir hastalıktır. Birçok hastada Sheehan Sendromu belirti ve bulguları olan postpartum laktasyon yetersizliği, menstruel siklus düzensizlikleri veya sekonder amenore, halsizlik, güçsüzlük, hipotansiyon ve soğuk intoleransı aylar veya yıllar sonra saptanmaktadır. Hafif formlarında hastalar genellikle tanı alamamakta ve verilen uygun olmayan tedavileri kullanmaktadırlar. Kimi zaman tanıyı sağlayabilecek kadar ağır tablolar yapabilmesine rağmen bazı hastalarda stres altında belirti veren subklinik form da olabilir. Fizik muayenede en belirgin bulgu göz ve ağız etrafında görülen ince kırışıklıklardır. Bu bulgu Sheehan Sendrom'lu hastalarda diğer etiyolojilere bağlı hipopituitarizm tablolarına göre oldukça belirgindir. Bu görüntü muhtemelen daha uzun süre ve daha ağır düzeyde GH ve östrojen yetersizliğine bağlıdır. Haddock ve arkadaşlarının 50 Sheehan Sendrom'lu hasta üzerinde yaptıkları bir değerlendirmede; hastaların %86'sında panhipopituitarizm ve %14'ünde selektif hipofizer yetersizlik saptamış, sadece bir hastada GH sekretuar kapasitesinin korunmuş olduğunu görmüşlerdir (35). İstanbul'da 40 hastanın

incelendiği bir çalışmada ise hastaların %6,6'sında insülin hipoglisemi testine normal GH yanıtı olduğu gözlenmiştir (36). Kayseri'de Keleştimur tarafından yapılan bir çalışmada ise Sheehan Sendrom'lu hastaların %56,2'sinde panhipopituitarizm olduğu, diğer hastalarda selektif yetersizlik olduğu, tüm hastalarda GH yetersizliği olduğu bildirilmiştir (37). Somatotrop hücrelerin hipofizde daha çok alt ve yan kısımlarda yer alması nedeni ile iskemik nekrozdan en sık ve en erken etkilenen hücre gruplarıdır. Bakiri tarafından radyolojik olarak değerlendirilen hastalarda ise %59,3 tam, %40,7 parsiyel hipofizer yetersizlik saptanmıştır (32). Laktasyon yetersizliği genelde ilk klinik bulgudur. Tipik obstetrik öyküsü olan kadınlarda postpartum laktasyon yetersizliği ve thyrotrophin releasing hormon'a (TRH) prolaktin yanıtı yetersizliğinin Sheehan Sendromu tanısında en duyarlı yöntem olduğu bildirilmektedir (32). Bununla beraber prolaktin yetersizliği Sheehan Sendromu tanısı için bir zorunluluk değildir. Gerçekten nadiren de olsa Sheehan Sendromu hiperprolaktinemiye neden olabilir (38). Sheehan Sendromu'nun ilk belirtisi hipoglisemi ilişkili semptomlar ve koma da olabilir. Bu nedenle hipoglisemi ayırıcı tanısında Sheehan Sendromu da özellikle sık görüldüğü bölgelerde düşünülmelidir.

Sheehan Sendromu'nda hipotiroidizmin klinik tablosu ve laboratuvar bulguları primer hipotiroidizme göre daha hafiftir. Sheehan Sendrom'lu hastalarda normal veya hafifçe artmış tirotropin (Tiroid stimüle edici hormon: TSH) düzeyleri de görülebilir. Bu nedenle normal TSH düzeyleri sekonder hipotiroidizm tanısını dışlamada yetersizdir (39,40). Geç başlangıçlı miksödem ve adrenal yetersizlik Sheehan Sendromu hastalarında ölüme neden olabilir (15).

Bazı nadir vakalarda Sheehan Sendromu ağrısız-sessiz tiroidit ile beraber görülmüştür (41,42).

Adrenokortikal yetersizlik Sheehan Sendrom'lu hastaların sağ kalımını etkileyen en önemli tablodur. Bu hastaların otopsilerinde sadece hipofizer destrüksiyon değil adrenallerinde de ağır nekroz olduğu gösterilmiştir. Adrenal krize bağlı ani ölümler olabilir. Hastalar izole adrenokortikotropin (ACTH) yetersizliği tablosu ile de karşımıza çıkabilir (43,44).

Sheehan Sendromu'nun en karakteristik bulgularından biri de ACTH ve β -endorfin gibi pro-opiomelanokortin yetersizliğine bağlı pigmentasyon azalmasıdır. Huang ve arkadaşları postpartum hemoraji sonrası amenore ve agalactia tablosu gelişen 14 hastada rezidüel hipofizer fonksiyonları değerlendirmişler ve hastaların tümünde amenore olmasına rağmen 7 hastada normal lüteinizan hormon (LH) düzeyi ve Gonadotrophin-releasing hormon (GnRH) uyarısına normal LH yanıtı saptamışlardır. Bu nedenle Huang, bu hastalardaki amenorenin sadece basit bir hipofizer gonadotropin sekresyonu bozukluğuna bağlı olmadığını

düşünmektedir. Grimes ve Brooks otuz sekiz yaşındaki bir kadında postpartum hemorajiye bağlı hipopituitarizm gelişimi sonrası sekiz spontan gebelik olduğunu gözlemlemişlerdir (45,46). Hastanın yedi gebeliğinde hormon replasman tedavisi verilmemiş ve bu gebelikleri spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Hormon replasmanı yapılan sekizinci gebeliğinde ise normal prematür bir doğum gerçekleşmiştir. Gebelik, Sheehan Sendromu tanısını dışlamada mutlak bir kanıt değildir (46). Şüphelenilen vakalarda hipofizer sekretuar rezervi gösterecek laboratuvar yöntemler planlanmalı ve normal gonadotropin düzeyleri ile tanı dışlanmamalıdır. Sheehan ve Murdoch gebeliklerin kalıntı hipofizer dokuda hiperplazi sağlayarak hipopituitarizm üzerine olumlu etkiler sağlayacağını düşünmüşlerdi (47). Shahmanesh ve arkadaşları 14 Sheehan Sendrom'lu hastaya hipofiz fonksiyon testleri yapmış ve bu hastalarda hipofizer fonksiyonun LH ve FSH için göreceli olarak korunduğu ve TRH uyarısına prolaktin yanıtının postpartum hemorajiye bağlı hipopituitarizm olgularında en duyarlı yöntem olduğu sonucuna ulaşmışlardır (48). Gonadotropin replasman tedavisinin normal siklusları ve ovulasyonu sağlayabildiğini gözlemlemişlerdir (49).

Sheehan Sendrom'lu hastalarda bazen ağır psikiyatrik bozukluklar, hiponatremik ve hipoglisemik konvülsiyonlar da bildirilmiştir (50,51). Posterior hipofizer lob ve hipotalamik nükleus atrofisi Sheehan Sendrom'lu hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir (52,53). Arnaout ve Ajlouni osmolar challenge testinde plazma vazopressin düzeyi yanıtına bakarak nörohipofizer fonksiyonları değerlendirmişlerdir. 15 hastanın 12'sinde vazopressinin osmoregülasyonunun yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir (54). Hiçbir hastada kalıcı Diyabetes İnsipidus (DI) gelişmemiştir. Sonuçta parsiyel DI'nın postpartum hipopituitarizmde daha önce sanıldığından daha sık görüldüğü sonucuna varmışlardır. Bir başka çalışmada 14 hastanın sekizinde ağır hiponatremiye (serum sodyum düzeyi <125 mmol/L) bağlı semptomlar ile tanı konulmuştur. Sheehan sendromunda nadiren de olsa kalıcı DI oluşabilir (55). Adrenal yetersizlik Sheehan sendromunda hiponatreminin en sık nedenidir ancak uygunsuz ADH sekresyonuna bağlı da oluşabilir (45).

Sheehan Sendromu belirti ve klinik bulguları tablo – 4 de verilmiştir.

Tablo.4. Sheehan Sendromu belirti ve klinik bulguları

Laktasyon yetersizliği
Meme atrofi
Hipopigmentasyon
Hipotansiyon
Kuru ve kırılğan saçlar
Soluk deri
Uterin atrofi
Pelvik tüylenmede azalma
Amenore / İnfertilite
Güçsüzlük
Yorgunluk
Göz ve ağız etrafında kırışıklıklar
Hipotiroidizm belirti ve bulguları
Adrenokortikal yetersizliğin belirti ve bulguları
Diyabetes İnsipidus

2.3.2.3 Tanı

İyi bir obstetrik öykü ve fizik muayene Sheehan Sendromu tanısında ilk ve en önemli basamaktır. Modern dinamik hipofiz fonksiyon testlerinin gelişiminin, sendromun sıklığının azalmaya başladığı döneme denk gelmesi testlerin kullanımlarını kısıtlamıştır. Anamnezi uygun olan hastalarda genellikle bazal hormon düzeyleri tanı için yeterli olmaktadır.

Hipofiz fonksiyon testleri içinde GH ve ACTH rezervini değerlendirmek amacı ile yapılabilecek insülin tolerans testi, prolaktin ve TSH rezervini değerlendirmek amacı ile yapılabilecek TRH uyarı testi, FSH ve LH rezervini saptamak için yapılabilecek GnRH testi bazı hastalarda gerekli olabilir. Jialal ve arkadaşları TRH testine prolaktin yanıtı yetersizliğinin Sheehan Sendromu için tanısız olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak maalesef bu oldukça faydalı test sadece bir tarama testidir (56). Radyolojik görüntüleme de tanıda oldukça yardımcıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MRG) görüntülemede empty veya parsiyel empty sella görüntüsü sendromun karakteristik özelliklerindedir. Bakiri ve arkadaşları 54 Sheehan Sendrom'lu hastayı değerlendirmişlerdir. BT ile alınan görüntülerde %72,2 hastada sella tam boş izlenmiş, diğer hastalarda ise kalıntı dokular izlenmiştir (32,33).

Lenfositik hipofizitis olgularının %8,6'sında (5/58) empty sella görülmektedir ve bu görüntü son döneme işaret etmektedir (57,58). Lenfositik hipofizitis diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilen otoimmün bir endokrin hastalıktır. Sheehan Sendromu'nun ise otoimmün hastalıklar ile ilişkisi açık olarak ortaya konulamamıştır. Hipofizer yetersizlik bulgularının olduğu veya peripartum dönemde sellar kitle lezyonunun izlendiği hastalarda obstetrik hemoraji yok ise veya başka otoimmün hastalıklar ile birliktelik var ise lenfositik hipofizitis düşünülmelidir. Bu hastalarda hipofizer yetersizlik genelde parsiyel değildir. İzole olarak eksikliği en sık görülen hormon ACTH olsa da genelde tüm anterior hipofiz hormonları düşük düzeydedir. Bazı kadınlarda spontan regresyon ile normal hipofizer fonksiyonlar geri kazanılabilir (59,60).

2.3.2.4.Tedavi

Sheehan Sendromu'nda tedavi; eksikliği saptanan hormonlara göre planlanmalıdır. ACTH yetersizliği acil olarak tedavisi gereken durumdur ve glukokortikoidler ile tedavi edilir. Sıvı açığının olduğu ağır hipofizer yetersizliklerde adrenal kriz tedavisi uygulanmalıdır. Hastalarda genelde mineralokortikoid yetersizliği beklenmez ve bu nedenle fludrokortizon tedavisi gerekli değildir. Hipotiroidizm tiroksin (T4) ile tedavi edilir. TSH yetersizliği ile beraber ACTH yetersizliğinin de olduğundan şüphe edilen vakalarda T4 öncesi tedaviye glukokortikoidler ile başlanması adrenal kriz oluşumunu önlemek açısından önemlidir. Sheehan Sendromu hastalarında TSH düzeyi ölçümü, T4 tedavisinin etkinliğinin takibinde yardımcı olamaz. GH yetersizliği olan bireylerde yapılacak GH replasman tedavisinin vücut kitlesi, lipid profili ve dolayısıyla da yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı KIMS ile ortaya konmuştur. Sheehan Sendromu hastaları daha düşük düzeyde insülin-like growth faktör I (IGF-1) nedeni ile Sheehan Sendromu dışı nedenlere bağlı GH eksikliği olan hastalara göre daha yoğun GH yetersizliği etkisi altındadır ve göreceli olarak daha yüksek dozda GH'a gereksinim duyarlar (61). Gölge tarafından Türkiye'de yapılmış bir çalışmada GH yetersizliği olan Sheehan Sendrom'lu hastalarda GH replasmanının kognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (62).

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

Tablo 5. Hipopituitarizmde hormon replasman tedavisi.

Hormon eksikliği	Replasman	Doz
GH	GH	0.27-0.7 mg s.c. akşam
ACTH	Hidrokortison veya Prednison	10 mg sabah, 5 mg öğle, 5 mg akşam üstü 5 mg sabah (gerekirse 2.5 mg aksam)
TSH	L-tiroksin	75-150 µg / gün
Gonadotropinler		
Kadın	Konjüge estrogen veya Estradiol valerate Transdermal estradiol	0.625-1.25 mg /gün oral 1-2 mg/gün oral 25-100 µg/24 saat
Erkek	Testosteron	250 µg i.m. 2-3 haftada bir veya 50 mg/gün transdermal jel
PRL	-	-
ADH	Desmopressin	10-40 µg / gün, 2-3 bölünmüş dozda intranazal 300-600 µg/gün , 2-3 bölünmüş dozda, oral

2.3.3.Lenfositik Hipofizit

Nadir görülen, otoimmün bir pituitary yetmezlik sebebidir. En sık kadınlarda gebeliğin son dönemlerinde veya postpartum dönemde görülür. Gebe olmayan kadınlar ve erkeklerde de görülebilir. Olguların %25-50'sinde diğer otoimmün hastalıklarla beraber olduğu, biopsi yapılan vakaların %70'inde pituitary antikorların varlığı bildirilmiştir (63,64). Hastalığın ilk dönemlerinde pituitary monoklonal lenfosit infiltrasyonu olur, bez boyutları artar. Daha sonra çok az sekel ile iyileşme olabileceği gibi fibrozise gidiş ile kalıcı pituitary yetmezlik de gelişebilir. Erken dönemde öncelikle ACTH salgılayan hücreler olmak üzere diğer tüm ön hipofiz hormonları etkilenir. Ön pituitary genişleme ile birlikte DI görülürse lenfositik infundibulo-nöro-hipofizit (LINH) düşünülmelidir (64). Lenfositik hipofizitin klinik tanısı güçtür. Çoğu zaman bir pituitary adenomu taklit eder ve baş ağrısı, çift görme, vizuel aktivitede azalmaya hipopituitarizm eşlik eder. Bu nedenle psödötümör lenfositik hipofizit olarak adlandırılmıştır (65). Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Fakat invazif bir yöntem olduğu için görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. MRG, BT'de adenomu taklit eden pituitary kitle şeklinde görüntülenebilir. MRG'de, ön hipofizde diffüz ve homojen kontrast

artışı görülür. Lenfositik hipofizit olgularının %8,6'sında (5/58) empty sella görülmektedir ve bu görüntü son döneme işaret etmektedir. Transsfenoidal cerrahi sıklıkla uygulanmasına rağmen tedavi yaklaşımları tartışmalıdır. Küçük bir hasta grubunda yüksek doz pulse glukokortikoid uygulamasının kitle etkisini azalttığı ve klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir. İnflamatuvar süreç kendini zaman içinde sınırlayabilir veya tanı konulmuşsa yüksek doz steroid tedavisinden hastalar yarar görebilir (63).

2.3.4.Boş Sella Sendromu (Empty Sella)

Genişlemiş olan sellanın içinde pituiter bezin olmamasını ifade eder. Primer ve sekonder olmak üzere iki tiptir. Primer formunda diafragma sella defektleri nedeni ile araknoid membran hipofizer fossa içine herniye olmuştur. Eski vakalarda sella genişler. Bunun serebrospinal sıvının basınç etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Radyolojik incelemelerde pituiter bez sellanın tabanı boyunca yassılaştırmış bir doku şeridi olarak görülür. Daha çok kadınlarda meydana gelir. Primer boş sella sendromunda pituiter fonksiyonlar normaldir, fakat hastaların %15'inde hipofiz sapının gerilmesine bağlı hiperprolaktinemi bulunabilir. Sekonder formları ise cerrahi, ışınlama veya hipofizer apopleksi sonucu gelişebilir (5).

2.3.5.Pituiter Apopleksi

Sıklıkla pituiter tümörlere bağlı olarak hipofiz içi kanama ve nekroz gelişmektedir. Nadir görülen fakat mortal olabilen bir durumdur (5). Şiddetli baş ağrısı, okülomotor sinir basısına bağlı çift görme ve hipopituitarizm en önemli semptom ve bulgulardır. Yirmi dört hastayla yapılan bir çalışmada baş ağrısı %92, bulantı ve kusma %54, görme defektleri %50, okülomotor parezi %54, mental durum değişikliği %42 oranında bildirilmiştir (66). Pituiter adenomlu hastalarda yapılan TRH ve LH-RH testleri sonrasında pituiter apopleksi gelişebileceği bildirilmiştir (67). MRG tanı için seçilecek görüntüleme yöntemidir. Cerrahi dekompresyon ile hipopituitarizm ve diplopi iyileşebilir. Hafif olgularda hemoraji rezorbe olacağından haftalar, aylar sonra tüm bulgular kendiliğinden düzelebilir. Bilinç değişikliği, oküler patolojisi ve hipotalamik disfonksiyonu olan olgularda acil dekompresyon operasyonu yapılır (68). Medikal tedavide; kortikosteroid, prolaktinomali hastalarda dopamin agonisti ve hormon replasman tedavisi uygulanmaktadır.

2.4. Hipopituitarizmin Klinik Özellikleri

Klinik özellikler nonspesifiktir ve tanı öncesinde sinsi seyirlidir. Nonspesifik semptomlar; genel durum bozukluğu, halsizlik, yorgunluk, letarji, kilo kaybı, apati, karın ağrısı olabilir. Pituitier apopleksi gibi hızlı gelişen bozukluklar ACTH sekresyonunda ani bozulmaya neden olacağı için akut adrenal yetmezlik ile kendini gösterir. Hipotalamus veya pituitier beze radyoterapi uygulanması sonucu gelişen hipopituitarizm ise genellikle yavaş seyirli olduğu için semptomlar aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkar. ACTH ve kortizolde tam eksiklik normal şartlarda ciddi semptomlar ile karşımıza gelirken, kısmi eksikliklerde ancak stres durumlarında semptomlar görülebilmektedir (69).

Anterior pituitier hormon eksikliği, fonksiyonel pituitier hormon aşırı salınımına sekonder de olabilir. Hiperprolaktinemide gonadotropin supresyonu ve Cushing sendromunda kortizol aşırı salınımından kaynaklanan GH supresyonu bu duruma örnektir (70). Pituitier hasarın yavaş geliştiği durumlarda, örneğin SS'de genel bir kural olarak hormonların eksilme sırası PRL, GH, LH/FSH, TSH ve ACTH şeklindedir (69).

2.4.1. GH Yetersizliği

Hastaların yaşıyla ilişkili olarak bazı semptom ve bulgulara yol açar. Bir neonatalde doğum travmasına sekonder oluşan GH eksikliğinde ciddi hipoglisemi, konvulziyonlar, uzamış konjuge hiperbilirubinemi, hipotermi, ağırlık kaybı, çocuklarda hayatın birinci yılı sonunda belirgin olan somatik büyüme geriliği, orantılı bir kısalık, yüzde kırışıklık, ses kısıklığı, diş çıkarmada gecikme ve açlık hipoglisemisi vardır ve şiddetli olabilir (70). Yetişkinlerdeki GH yetmezliğinde bozulmuş yaşam kalitesi, yorgunluk yakınmaları, enerji kaybı ve uyku kalitesinde bozulma vardır. Hastaların %30'unda psikiyatrik bozukluklar görülür (71,72).

. Çocukluk başlangıçlı GH yetmezlikli hastaların yaşam kalitesindeki bozulma derecesi ile erişkin başlangıçlı GH yetmezlikli hastaların yaşam kalitesindeki bozulma aynı değildir. GH eksikliği olan erişkinlerde aterosjenik lipid profili oluşur; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid yükselir. HDL seviyesi değişmez veya azalır (73). İnsülin direnci, obezite ve vücut yağ dağılımındaki değişikliklerin kardiyovasküler hastalıkların riskini artırdığı bildirilmektedir. Kardiyovasküler riskin arttığının bir göstergesi olarak GH eksikliği olanlarda intima media kalınlaşması, CRP ve IL-6'da yükselme bildirilmiştir (74).

GH yetmezliğinin katkıda bulunduğu hipopituitarizimli yetişkinlerde, kardiyovasküler mortaliteyi iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer anterior pituitier hormon yetmezlikleri ve kullanılan replasman stratejileri de kardiyovasküler riskte

önemli rol oynayabilir. GH yetmezlikli hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha azdır. Erken çocuklukta gelişen GH yetersizliği, yetişkin yaşta başlayan GH yetersizliğine göre daha ciddi osteopeni ve osteoporoz riski taşır. 60 yaş üzeri GH yetersizlikli hastalardaki KMY değerleri ile benzer yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollerin KMY değerleri benzer görülmüştür (70). Rosen ve ark. hipopituitarizmi ve GH eksikliği olan hastalarda fraktür riskinin üç kat arttığını göstermişlerdir (75).

2.4.2. Gonadotropin Yetersizliği

Erkek infantlarda konjenital hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olarak, relatif androjen yetmezliğinden kaynaklanan mikrofalus ve kriptorşitizm kombinasyonu olabilir. Gonadotropin yetmezliği izole olursa çocuklukta büyüme normaldir, ancak adolosana geçişte büyüme azalır. Ayrıca testiküler volum ve pubik kıllanma beklenene göre düşük seviyelerdedir. Kız adolosanlarda ise göğüs gelişimi gecikir ve primer amenore ortaya çıkabilir (70). Gonadotropin yetmezlikli erişkin erkekler genelde normal boydadırlar. Testisler yumuşak ve azalmış boyutta olmasına rağmen yetişkin sekonder seks karakterleri vardır. Sakal büyümesinin ve traş sıklığının azlığına dikkat edilmelidir. Testosteron yetersizliğine sekonder olarak deride incelme, vücut kıllanmasında azalma, halsizlik, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde düşme, kas kitlesinde azalma, kemik mineral dansitesinde düşme ve azospermi meydana gelir. Gonadotropin yetersizliği olan erkeklere yıllarca tanı konulamayabilir. Ancak hasta evlenip infertilite ortaya çıktığı zaman hastalık ortaya çıkabilir. Bu durumun tersine, kadınlarda sekonder gonadotropin yetmezliğine bağlı oligomenore ve amenore geliştiğinde hastalık daha erken tanı alır. Bu duruma ilave olarak kadınlarda östrojen yetmezlik semptomları olarak vajinal kuruluk, dispareni, sıcak basması ve göğüs atrofisi görülür.

2.4.3. ACTH Yetersizliği

Sekonder hipoadrenalizme yol açar ve en ciddi anterior pituitar hormon eksikliğidir. Aldosteron sekresyonu normal olduğu için primer adrenal yetmezliğindeki kadar şiddetli volüm deplezyonu, hiponatremi ve hiperpotasemi olmaz. Fakat ciddi formlarında kortizol eksikliğine bağlı olarak gelişen adrenal kriz, hiponatremi, hipovolemik şok vasküler kollapsa ve ölüme neden olabilir.

Daha hafif yetersizliğin olduğu olgularda taşikardi ve postural hipotansiyon, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık, hipoglisemi, eozinofili görülür. Enfeksiyon veya cerrahi gibi kortizol ihtiyacının arttığı stres durumlarında bulantı, kusma, karın ağrısı ve vasküler kollaps

gelişebilir. Primer adrenal yetmezlikte görülen ciltte hiperpigmentasyon, kortitotropin yetmezlikli hastalarda olmaz. Deri soluk ve kaymaktaşı görünümünde olabilir (76).

2.4.4. TSH Yetersizliği

Primer hipotiroidide görülen soğuğa dayanıksızlık, halsizlik, uykuya eğilim, deride kuruluk, kabızlık, bradikardi, anemi, mental bozukluk gibi tüm semptom ve bulgular hipofizer yetmezlikte degörülür. Sekonder hipotiroidizm olgularında semptomlar daha az şiddetlidir ve genellikle guatr bulunmaz. Çocuklarda sekonder hipotiroidizm; büyüme ve kemik yaşı geriliği, diş çıkarmada geçikme ile seyredir. Travmatik beyin hasarı haricinde tirotropin eksikliği genelde hipopituitarizmin geç evrelerinde meydana gelir (70).

2.4.5. PRL Yetersizliği

Prolaktin dopamin tarafından inhibe edilir. Bu yüzden hipofiz sapına bası ile ilgili hastalıklarda prolaktin sıklıkla artar. Gebelik sonrası emzirmede yetersizlik akut gelişen SS'nin en belirgin klinik bulgusudur. PRL büyüme, su dengesi, davranış ve immun modulasyonda görev alır (77). PIT-1 ve PROP-1 mutasyonlarında hipoprolaktinemi görülür (78).

2.5. Hipopituitarizmde Tanı

Hipopituitarizm tanısı, klinik kuşku eşliğinde yapılan laboratuvar testleri ile konur. Bunun için öykü ve klinik bulgulardan yola çıkarak hormon ölçümleri istenmeli, nonspesifik semptomları ve letarjisi olan hastada hipopituitarizm akla gelmelidir. Örneğin kadın hastada anamnezde erken menapozun ortaya çıkması, erkek hastada libido azalması hipopituitarizm için ipuçları olabilir. Tanı için sadece bazal hormon düzeylerine bakmak ve anamnez yeterli olmayabilir. Bazal ve uyarılmış hormon düzeylerine bakılarak değerlendirme yapılmalıdır (10).

2.5.1. GH Rezervinin Değerlendirilmesi

Çocuklarda GH yetmezliğinde büyüme hızında azalma olurken, erişkinlerde GH eksikliğinin spesifik ve aşikar semptom - bulguları olmadığından, bu durum için laboratuvar değerlendirme daha çok hipotalamik-pituitar patolojisi olduğu bilinen, bu bölgede travma, tümör, radyasyon uygulanması, cerrahi, çocukluk çağında GH replasmanı alma öyküsü olan hastalar için yapılmaktadır (79). Erişkinlerde serum GH düzeyleri gün boyunca genellikle düşük düzeydedir. Bu nedenle bazal GH ölçümü tanı koydurucu değildir. GH, egzersiz,

uyku, stres ve yemek sonrasında artış gösterir. Bu noktadan hareketle bir takım uyarı testleri geliştirilmiştir. GH, etkilerini IGF-1 üzerinden gösterir. GH eksikliğinin değerlendirilmesinde IGF-1 ölçümü spesifik bir yöntemdir, fakat sensitif değildir.

* İki veya daha fazla hipofiz hormon eksikliği ile birlikte IGF seviyesinin <84 ng/ml olması GH eksikliği için belirleyici olabilir.

* IGF-1 seviyesinin normal olması erişkin GH eksikliğini ekarte ettirmez fakat GH eksikliği tanısı için provokatif testi zorunlu kılar. Bununla birlikte saptanmış GH düşüklüğü, katabolik durumların yokluğunda (karaciğer hastalığı, kötü kontrollü diyabet gibi) ve oral östrojen tedavisi alınmıyorsa önemli derece GH eksikliği için güçlü bir bulgudur ve tedaviden fayda görebilecek hastaların tespitinde faydalı olabilir ve dolayısıyla GH stimülasyon testi yapmayı gerektirir.

* Düşük IGF-1 seviyesinin olduğu durumlar; katabolik durumlar, karaciğer hastalıkları, böbrek bozuklukları v.b. dikkate alınmalıdır.

3 ya da daha fazla hipofizer aks eksikliğinin varlığı GH eksikliğini güçlü bir şekilde gösterir ve bu durumda GH stimülasyon testi şart değildir.

İleri yaş ile birlikte GH ile IGF-1 arası ilişki azalır. Çocukluk başlangıçlı GH yetmezliğinde IGF-1 seviyesi %95 normal değerlerin altındayken, 60 yaş üzeri GH yetmezlikli hastaların %82'sinde IGF-1 normal sınırlardadır (80). Erişkinlerde GH eksikliği uyarı testleri ile değerlendirilmelidir. GH sekresyonunun değerlendirilmesinde en çok uygulanan testler; ITT (İnsülin Tolerans Testi), arginin infüzyon ve L-dopa testleridir (81).

İnsülin tolerans testi: En güvenilir GH sekresyon uyarı testi olup, beraberinde ACTH rezervini de değerlendirmeyi sağlar. 0.05-0.15 U/kg regüler insülin intravenöz uygulanır. 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda GH ve glukoz ölçümleri için kan örnekleri alınır. Hipoglisemiye pik GH cevabının 9 mU/L (3 ng/ml) değerinin altında olması GH eksikliğini destekler. Obez hastalarda cevap körelmiştir (5).

L-Dopa testi: 10 mg/kg L-Dopa oral olarak verilir. 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda GH ölçümleri yapılır. Normal cevap için GH düzeyi 9 mU/L (3 ng/ml) üzerinde olmalıdır (5).

L-Arginin testi: 0.5 gr/kg (maksimum 30 gr) intravenöz olarak 30 dakikada uygulanır. 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda GH ölçümü için kan örnekleri alınır. Normal cevaplar diğer uyarı testleri ile aynı şekilde değerlendirilir (82,83).

2.5.2. Gonadotropin Rezervinin Değerlendirilmesi

Bazal Hormon Ölçümleri: Gonadotropinler kadınlarda serum östradiol, erkeklerde serum testosteron düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Gonadal yetersizlikle birlikte normal veya düşük LH ve FSH hipogonadotropik hipogonadizmi akla getirir. Düzenli menstrüel sikluslar hipotalamo-pituiter-gonad ekseninin sağlam olduğunun göstergesi olduğundan hipotalamik-pituiter yetmezlik düşünülen, mensleri düzenli bir hastada LH ve FSH ölçümü yapmak çok gerekli değildir (5).

GnRH Testi: Sentetik GnRH (gonadorelin), LH ve FSH sekresyonunun uyarıcısıdır. Normalde GnRH uygulamasından sonra LH düzeylerinde hızlı, FSH düzeylerinde ise yavaş ve daha az bir artış gözlenir. Bazal FSH ve LH düzeylerinin düşük olduğu pituiter hasarı olan hastalarda GnRH enjeksiyonu sonrasında gonadotropin düzeylerinde artış meydana gelmez. Hipotalamik hastalığı olanlarda birden fazla doz ile cevap alınabilir. Test için açlık gerekmez, istirahat sırasında uygulanır. 100 µg GnRH intravenöz olarak uygulanır. 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alınır. Cevaplar cinsiyet ve menstrüel siklus dönemine göre değişiklik gösterir. LH düzeylerinde 12-23 IU/L artış, FSH düzeylerinde bazal değere göre 1,5- 2 kat artış normal cevap olarak değerlendirilir. Ancak FSH cevabı yavaş ve daha az belirgin olup, normal bireylerde bile artış göstermeyebilir (82).

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

2.5.3. TSH Rezervinin Değerlendirilmesi

Bazal Hormon Ölçümleri: TSH salgısının yeterliliği mutlaka serum serbest tiroksin (ST4) ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak ötiroid olan bir hastada TSH ve ST4 düzeylerinin normal olması TSH salgısının yeterli olduğunu gösterir. ST4 düşük olan bir kişide normal veya düşük TSH düzeyleri hipotalamik-pituiter kökenli bir hipotiroidizmi destekler (70).

TRH Testi: 200-500 µg TRH 15-30 saniyede intravenöz uygulandıktan sonra 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda TSH ölçümleri için kan örneği alınır. Normalde TSH hızla yükselir, 20. dakikada pik yapar ve 60. dakikada düşmeye başlar. Santral hipotiroidizmde TSH cevabı azalır, hipotalamik patolojilerde gecikebilir. 60. dakika değerinin, 30. dakika değerinden fazla olması hipotalamik patolojiyi düşündürse de çok güvenilir değildir (84).

2.5.4. ACTH rezervinin değerlendirilmesi ve yapılan testler

ACTH Düzeyi Tayini: Bazal konsantrasyonu 9-25 pg/ml olup plazma konsantrasyonlarında epizodik salınımından ötürü geniş ve hızlı dalgalanmalar izlenir. Plazma ACTH düzeyi monoklonal antikor kullanılarak immünoradiometrik olarak ölçülür. ACTH'nin stabil olmaması, glukokortikoid alınması sonrasında kısa bir süre içinde ACTH düzeyini etkilemesi, kanın alınma ve laboratuvara ulaştırılmasında özel metodların gerekmesi gibi dezavantajları yanında, tekniğine uygun yapıldığı takdirde sekonder ve primer adrenal yetmezlik ayırımında basit ve tanı değeri yüksek bir testtir (85).

Serum Kortizol Düzeyi Tayini: HPA aktivitesi diüurnal ritm gösterir. Kortizol seviyesi saat 08.00'da pik yapar ve gün içinde yavaş seyirle azalarak saat 23.00'e doğru en düşük düzeye iner. Bazal kortizol ölçümü için sabah saat 06 ve 08 arasında kan örneği alınmalıdır. Hidrokortizon, metilprednizolon ve prednizonla kortizol tahlilleri çapraz reaksiyon verirken deksametazonla vermez. Bu ilaçlar kortizol düzeyi tayininden 24 saat önce kesilmiş olmalıdır (86).

Hipopituitarizm düşünülen olgularda serum kortizol düzeyinin 3 µg/dl'nin (normal aralık:5-25 µg/dl) altında olması kuvvetle kortizol yetersizliğini destekler. Serum kortizol düzeyi 18 µg/dl üzerinde ise ACTH sekresyonu yeterlidir. 3-18 µg/dl arasındaki değerlerde ACTH rezervinin değerlendirilmesi için dinamik testler yapılmalıdır (87). Ciddi strese rağmen rastgele alınan kortizol düzeyi 5 µg/dl altında ise adrenal yetmezlik delili olarak alınabileceği belirtilmektedir (86).

Kısa ACTH Stimülasyon (KAS) Testi: Uzun süreli ACTH yetersizliği sonucu adrenal atrofi geliştiği için, hipotalamo-pituitar-adrenal eksenin değerlendirilmesinde özellikle yeni başlamış ACTH yetersizliği durumları hariç, sentetik ACTH (cosyntropin)'ye plazma kortizol cevabını ölçmek için kullanılabilir. Bazal olarak 250 µg sentetik ACTH'nin iv verilmesinden sonra 30 ve 60. dakikalarda kan alınarak kortizol düzeyi ölçülür (88). Testin ACTH'nin im veya iv verilerek yapılması halinde sonuçları farklı değildir (89). Ancak ACTH im yoldan uygulandığında testte kortizol ölçümü için kan alma süresi 120. dakikalara kadar uzatılmalıdır. Bu test direk olarak adrenal bezin fonksiyonel durumunu test etmesine rağmen, adrenal bezin ACTH'nin trofik etkisine bağımlı olması nedeniyle indirek olarak HPA aksı değerlendirir (87). KAS testi hipotalamohipofizer fonksiyon bozukluğu yakın zamanda gelişmiş olanlar (hipofiz cerrahisi sonrası) ve kronik glukokortikoid kullananlar da varolan adrenal yetmezliği tanımada yetersiz kalır (86). Testin sonuçlarını değerlendirmede pik kortizol artışının esas alınması ve kortizol cevabı yeterlidir demek için seçilecek "cut-off"

değeri olarak 20 µg/dl'ye eşit veya büyük bir değer alınması gerektiği yaygın kabul görmüştür (90).

Düşük Doz (1 µg) ACTH Stimülasyon Testi: Standart KAS stimülasyon testinde kullanılan ACTH farmakolojik bir doz olup bu adrenal bezin maksimal sekresyon kapasitesini değerlendirmede yararlı olsa da sublinik adrenal yetmezliği değerlendirmek için fazladır (85). Bu nedenle son yıllarda özellikle 250 µg ACTH' nin kullanılması halinde yanıltıcı sonuçların alınabileceği hafif veya orta dereceli adrenal yetmezlik durumlarında kullanılmak üzere 1 µg ACTH stimülasyon testi geliştirilmiştir (86). Testin yapılışı ve yorumu KAS testinde olduğu gibidir (85). Sonuç olarak hafif veya orta derecedeki adrenal yetmezliğin araştırılmasında 1 µg ACTH testinin daha duyarlı olduğu ve standart KAS testinin yerini alabileceği ifade edilmektedir (91).

İnsülin Tolerans Testi: Bu test insülin ile oluşturulan hipogliseminin ACTH ve kortizol sentezini uyarması temeline dayanmakta olup, HPA aksın araştırılmasında altın standart kabul edilir. Yaşlılarda, koroner kalp hastalarında, epilepsisi ve tedavi edilmemiş hipotiroidisi, uzun sürmüş ileri hipoadrenalizm (karaciğerde glikojen deposu azaldığı, adrenal ve glukagonun etkinliği bozulduğu için aşırı hipoglisemi riski) ve glikojen depo hastalığı olanlarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Test hekim kontrolünde ve yakın tıbbi takip altında yapılmalıdır. Gece açlığı sonrasında sabah saat 08.00'de bazal kan alınıp 0.05-0.1 ü/kg regüler insülin iv bolus olarak verilir. Obezite, diabetes mellitus, Cushing sendromu ve akromegali gibi durumlarda insülin dozu yüksek tutulur (0,2-0,3Ü/kg). Hipoglisemi semptomları ile birlikte glikoz düzeyleri 40 mg/dl altına düşmüşse teste başlanarak 2 saat süreyle 30, 60, 90, 120. dakikalarda belli aralıklarla kan alınır. Kan örneklerinde glikoz, kortizol ve gerektiğinde GH düzeyleri ölçülür Normal bireylerde hipoglisemiye cevap olarak plazma kortizolü 18-20 µg/dl'yi aşmaktadır (92). Bu test ACTH salgı kapasitesini ölçen güvenilir bir test olmasına rağmen, adrenal rezervin oldukça azaldığı düşünülen hastalarda ve yapılmasının kontrendike olduğu durumların varlığında yerine diğer testler tercih edilmelidir.

Metirapon testi: Metirapon, 11-deoksikortizolden (11-S) kortizol dönüşümünü katalizleyen enzim olan 11-β hidroksilazı bloke ederek kortizol sekresyonunu baskılar. Eğer HPA aks normal ise kortizol düzeyinin düşüklüğüne ACTH artışı ile cevap verilir. ACTH artışı da adrenal steroidogenezin dolayısıyla 11-S düzeylerinin artışına neden olur. Metirapon gece yarısı 30 mg/kg dozunda oral olarak verilerek sabahleyin plazma 11-S ölçümü için kan örneği alınır. 11-S düzeyinin 7 µg/dl üzerinde olması normal cevabı gösterir. Ciddi adrenal yetmezlik düşünülen hastalarda uygulanmamalıdır (93).

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

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

2.6. Hipopituitarizm Uzun Dönem Sonuçları ve Hastaların Takibi

Hipotalamo-pituiter bozukluğu olan ve tedavi olarak seks steroidleri, glukokortikoid, tiroksin kombinasyonu alan ancak GH almayan hastalarda, genel popülasyona göre mortalitede iki kat artış vardır (94). Uzun süreli yapılan bir çalışmada hipopituiter hastalarda; respiratuvar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan ölüm yüksek oranda görülmüştür (95). GH replasmanı alan hastalarda, serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesi azalırken, HDL kolesterol seviyesi değişmez ya da hafif artar. Ayrıca karotid intima media kalınlığında azalma, CRP ve IL-6 seviyelerinde düşme meydana gelir. Bu bulgular göstermektedir ki, GH alan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri düzelir. Uzun süre GH replasmanı alan hastalarda normal popülasyona göre mortalitede artış olmadığı görülmüştür (96).

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

3. MATERYAL VE METOD

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Genel Dahiliye Polikliniklerine 1995–2012 tarihleri arasında başvuran, Sheehan Sendromu tanısı konmuş hastalar retrospektif olarak hastahenenin elektronik sistemi PROBEL ve ENLİL tarafından tarandı. Hipofizer Yetmezlik tanılı hastalardan Sheehan Sendromu tanılı hastalar çalışmaya alındı. 105 kisten oluşan hasta grubu oluşturuldu. Hastaların kırsal-kent yaşama yerleri, okuryazarlık durumları, doğum yaptıkları yer, tanının gecikme zamanları değerlendirildi. Tansiyon, nabız, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI) bakıldı. Glukoz, sodyum, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, hemogram, bazal hormon düzey ve tam idrar tetkiki (TİT) , DEXA ve hipofiz MRG sonuçları değerlendirildi.

Çalışmadan Hariç Tutma Kriterleri:

Hipofiz yetmezliği neoplastik, travmatik, infiltratif/inflamatuvar, infeksiyon, vasküler (pituitar apopleksi, anevrizma), postoperatif, radyasyon maruziyet, ilaçlar ve diğer nedenlere bağlı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal Tetkikler ve Diğer Ölçümler:

Boy ölçümü: Elastiki olmayan mezura ile ayakta ölçüldü. Ayakkabısız olarak topuktan, vertexe kadarki mesafe ölçüldü.

Kilo: Klasik baskül ile tayin edildi.

Vücut kitle indeksi (VKI, BMI): Ağırlığın (kg) boy uzunluğunun karesine oranlanması (kg/m²) ile tespit edildi. Normal VKI aralığı 18-25 kg/m² olarak alındı.

Glikoz: Abbott firmasının ARCHITECT C 16000 cihazında Abbott firmasının orijinal kitleriyle çalışıldı. Bu yöntemle glikoz normal değeri 70-109 mg/dl arasında idi.

Total Kolesterol, HDL-kolesterol ve Trigliserid: Abbott firmasının ARCHITECT C 16000 cihazında Abbott firmasının orijinal kitleri ile çalışıldı. Bu yöntemle total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid normal değeri sırasıyla 112- 200 mg/dl, 35–85 mg/dl, 50- 180 mg/dl arasında idi.

LDL kolesterol: Friedewald formülü kullanılarak total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol düzeylerinden hesaplanmıştır. [LDL kol= (total kol) - (HDL-kol) - (trigliserid/5)]

Hemoglobin, Lökosit, Platelet: Abbott firmasının ARCHITECT C 16000 cihazında (EDTA'lı tüpte otomatik optik lazer empedans sistemiyle) 3 sayımın ortalaması alınarak

çalışıldı. Abbott firmasının orijinal kitleri kullanıldı. Bu yöntemle hemoglobin, lökosit, platelet normal değerleri sırasıyla 12.2-18.1 g/dl, 4.6-10.20 K/uL ve 142-424 K/uL arasında idi.

Biyokimya Parametreleri: Abbott firmasının ARCHITECT C 16000 cihazında (jelli biyokimya tüpünde) çalışıldı.

Sodyum; Na (136-145) elektrotta iyon selektif yöntemle, Potasyum; K (3,5-5,1) elektrot kullanarak iyon selektif yöntemle, Kalsiyum; Ca (8,4-10,2) selektif elektrotta iyon selektif yöntemle, Fosfor; P (3,2-5,5) kiti kullanarak iyon deplesyon yöntemiyle, ALT; ALT (13) kiti kullanılarak enzimatik yöntemle, AST (10-40) , ALP (40-150) ,Albümin (3,5-5) Abbott firmasının orijinal kitleri kullanılarak enzimatik yöntemle, LDH; LDH kiti kullanılarak enzimatik yöntemle çalışıldı. Not:Parantez içi değerler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında referans alınan değer aralığıdır.

3.1. Hormon değerleri ve kemik dansitometrisi ölçümü

Serum FT3 (0,18-0,4) Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle,

ST4 (12-22) Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle, TSH (0,27-0,42), Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle,

Serum FSH (25,8-134,8) Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle, LH (7,7-58,5), Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle PRL (4,8-23,3), Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle

E2 (5-54,7), Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle, Progesteron (0,1-0,8) , Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle Kortizol (6,2-19,4) , Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle,

ACTH (7,2-63,3) , Cobas E 601 cihazıyla ECLIA yöntemiyle, GH (0,06-5) ,IMMULITE 2000 cihazıyla CMLI yöntemiyle, IGF-1 (69-200), IMMULITE 2000 cihazıyla CMLI yöntemiyle çalışıldı.

Not: Parantez içi değerler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya laboratuvarı referans değer aralığıdır.

TAM İDRAR TETKİKİ: IQ200 tam otomatik idrar cihazıyla çalışılmıştır.

Dansite:1010-1030 Ph:5,0-7,5 arasındadır

Hipofiz Fonksiyon Testleri

SS' li ve SS olmayan hastalarda yapılan dinamik teslerden ACTH uyarı testi, TRH testi, LH-RH testi ve ITT değerleri kaydedildi. ACTH uyarı testi için gece açlığını takiben sabah 08.00-09.00 saatleri arasında bazal kortizol için numune alındıktan sonra 250 µg sentetik ACTH (synacten) uygulandı ve izleyen 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda kortizol için kan örnekleri alındı. Pik kortizol değerinin 20 µg/dl'yi geçmesi teste normal cevap olduğu, yani adrenal yetmezliğin olmadığı şeklinde kabul edildi (37). TRH testinde sabah 08.00-09.00 saatleri arasında bazal TSH, PRL için numune alındıktan sonra 200 µg TRH ampul (Ferring) intravenöz uygulandı ve izleyen 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda serum TSH ve PRL için kan örnekleri alındı. TRH testine; 20 µIU/ml üzerinde TSH değerleri ve 30-35 ng/ml üzeri PRL değerleri normal cevap kabul edildi (79,99). LH-RH testinde sabah 08.00-09.00 saatleri arasında bazal FSH, LH için numune alındıktan sonra 100 µg LH-RH ampul (Ferring) intravenöz uygulandı ve izleyen 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda serum FSH ve LH için kan örnekleri alındı. Yapılan teste pik 10 IU/L'yi geçen LH ve FSH değerleri normal cevap kabul edildi (69). ITT, iskemik kalp hastalığı öyküsü, epilepsi, sebebi bilinmeyen bayılmalar, glikojen depo hastalığı, ileri yaş gibi kontrendike durumu olmayan ve ACTH testine cevabı olan hastalarda yapıldı. Gece yarısından itibaren aç bırakılan hastalara saat 08.30'da iv kateter takıldı, hasta sakin bir odaya alınıp test sırasında beklenmeyen şiddetli hipoglisemiler için %50 Dekstroz ve meyve suyu hasta yanında mevcut bulunduruldu. Sonra hastaya iv 0.10-0.15 ü/kg kristalize insülin bolus tarzında uygulandı ve kan şekerleri sıkı takip edilerek, hipoglisemi semptomlarına ilave olarak kan şekerinin 40 mg/dl nin altına indiği anda 0. dakika kabul edilip kan şekeri, kortizol ve GH için kan örneği alındıktan sonra takip eden 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda aynı parametreler için numuneler alındı. ITT'ye pozitif kortizol cevabı olarak pik kortizol değerinin 18 µg/dl'yi geçmesi kabul edildi (37,99,103) .

Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:

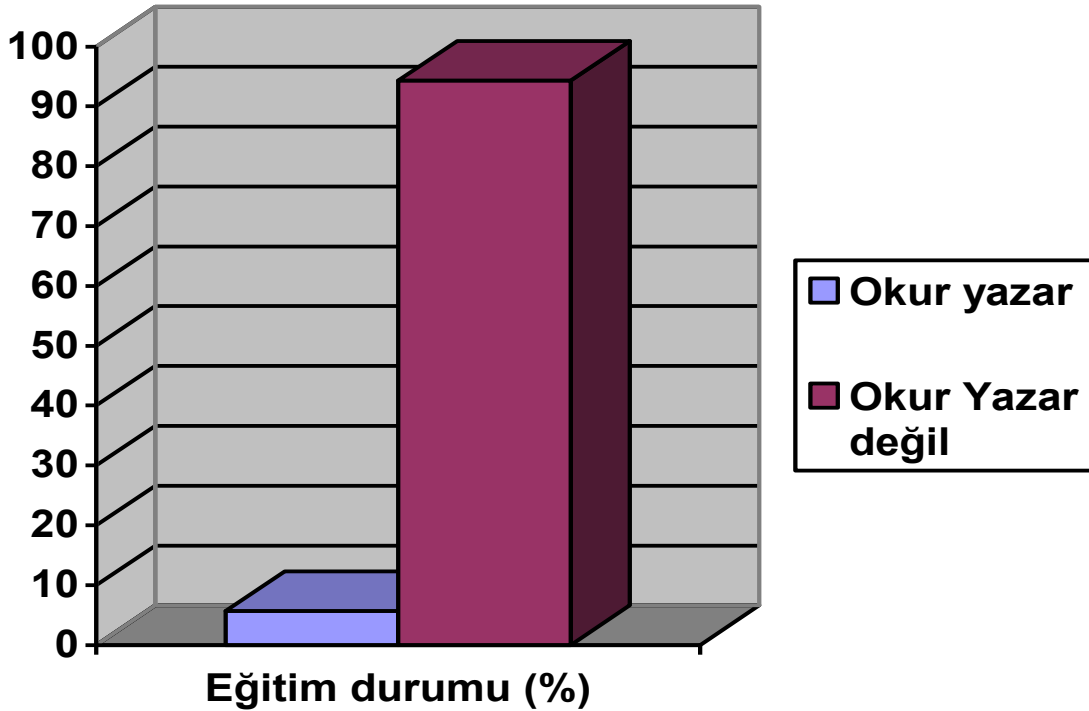
Hastalarda çekilen hipofiz MR görüntüleri; Toshiba Excelart 1,5 tesla cihazında çekildi.

4. BULGULAR

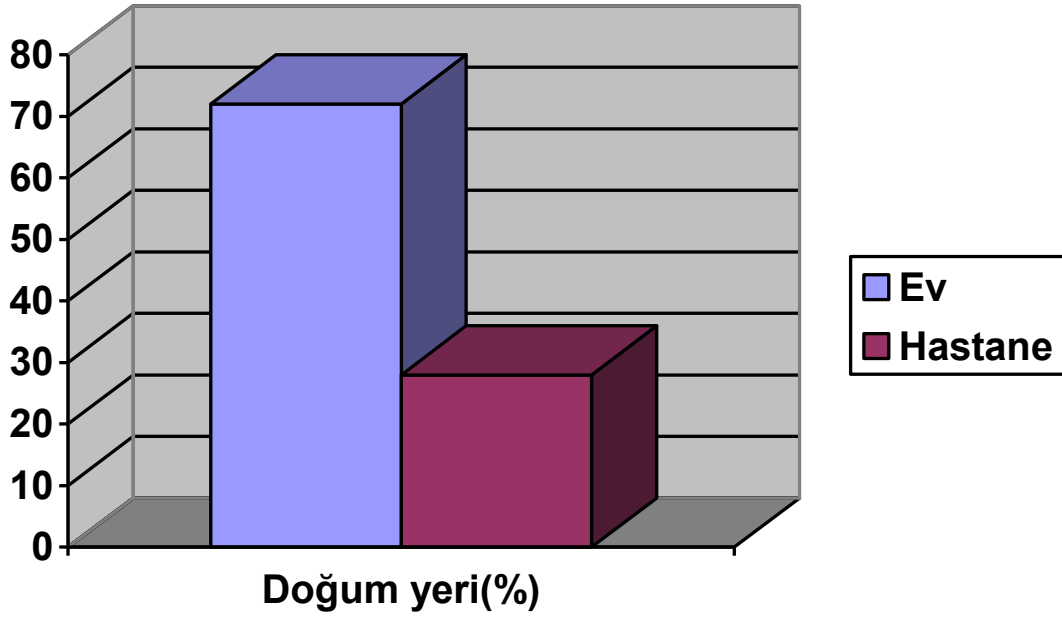
Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek veriler değerlendirilmiştir. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilmiştir. Independent samples T test, mean ortalama kullanılmıştır.

SS' li hastaların yaşları 29-76, hastalık süreleri 2-48 yıl arasında değişmektedir. Ortalama yaş 47,1 yıl, ortalama hastalık süresi $20,37 \pm 8,34$ yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı $34,31 \pm 7,63$ yıldır. Bu hastalardan hastaneye en erken başvurunu olaydan 2 yıl sonra, en geç başvurunu ise 36 yıl sonradır. SS gelişmekte olan ülkelerin sosyoekonomik ve sosyokültürel olarak geri olan bölgelerinde daha sık karşılaşılan bir durumdur. Hastaların yalnızca %5,7 si okuryazarken %94,3 okuma yazma bilmemektedir. Hastaların %35 i şehir merkezinde yaşamasına rağmen sadece %28 i hastanede doğum yapmıştır.

Grafik 1: Hastaların Eğitim Durumu



Grafik 2: Hastaların Doğum Yaptıkları Yer



SS'li hastalarda ortalama VKİ $23,2\pm 3,32$ kg/m², ortalama sistolik kan basıncı $100,8\pm 17,3$ mmHg, ortalama diastolik kan basıncı $64,4\pm 9,8$ mmHg bulundu. SS'li hastaların ortalama adetten kesilme yaşı $33,78\pm 6,76$ yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş $33,06\pm 6,32$ yıl, en düşük çocuk sayısı 2 en fazla çocuk sayısı 16 iken ortalama çocuk sayısı $5,86\pm 2,78$ idi.

Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri, Sistolik ve Diastolik TA Değerleri

	Kişi Sayısı	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Ç.SAYI	104	2	16	5,86	2,788
YAŞ	105	29	76	47,1	
BMI	84	17	33	23,27	3,304
SİSTOL	97	75	140	100,88	17,275
DİASTOL	97	40	90	64,38	9,823

SS'li hastaların; ortalama hemoglobin düzeyi $11,5\pm 1,86$ g/dL, ortalama kırmızı küre sayısı $4,00\pm 0,61$ $106/\mu\text{L}$, ortalama hemotokrit düzeyi $33,3\pm 4,67$ (%), ortalama MCV 85 ± 19 fL bulundu. Hastaların %62,4 ünün Hb değeri 12 g/dl' nin altındaydı, yani anemikti. Hastaların hastaneye başvuru esnasında saptanmış;

1)En düşük glikoz (Glu) değeri 29 mg/dL iken en yüksek değer 256 mg/dL idi. Ortalama glikoz değeri $85,5 \pm 40,5$ idi. Hastaların %68,8 i hipoglisemiyle (<70 mg/dL) başvurmuştu.

2)En düşük sodyum (Na) değeri 95 iken en yüksek değer 149 idi. Ortalama değer $131,8 \pm 11,2$ idi. Hastaların %46,2 si hiponatremiyle (<135) ile başvurmuştu.

3)En düşük idrar dansitesi 1003 iken en yüksek değer 1025 idi. Ortalama idrar dansitesi $1013 \pm 6,5$ idi.

4) SS'li hastaların ortalama lipid parametreleri total kolesterol için $200,4 \pm 59,9$, trigliserid için $198,5 \pm 152$, LDL için $119,8 \pm 45$, HDL için $40,9 \pm 15,5$ idi.

LDL için değeri;

_<100 olan hastalar tüm hastaların %36,6' sını,

_100-160 olan hastalar tüm hastaların %43' ünü,

_>160 olanlar ise %20,4' ünü oluşturmaktaydı.

HDL için değeri;

_<50 olanlar hastaların %75' ini,

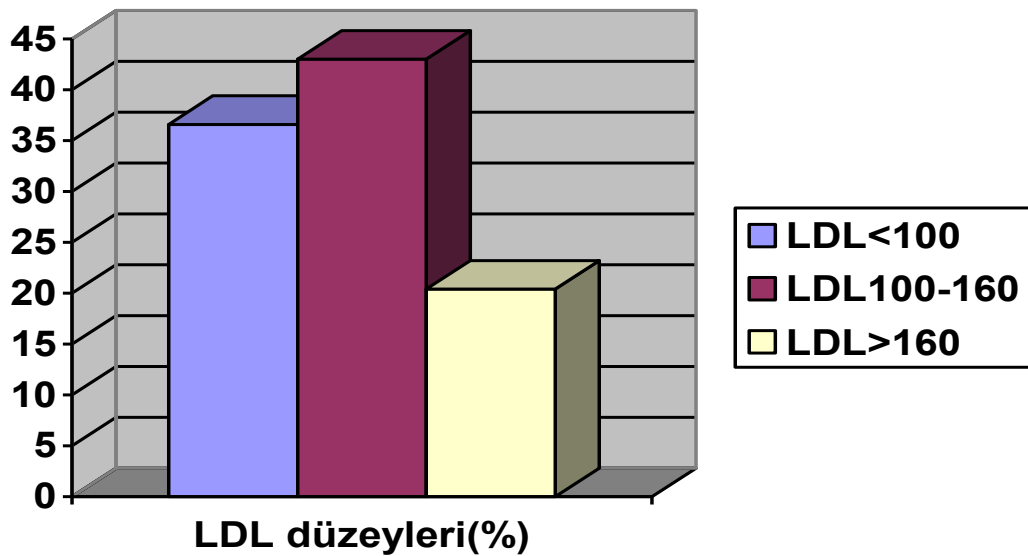
_>50 olanlar %25' ini oluşturmaktaydı.

Trigliserid için değeri;

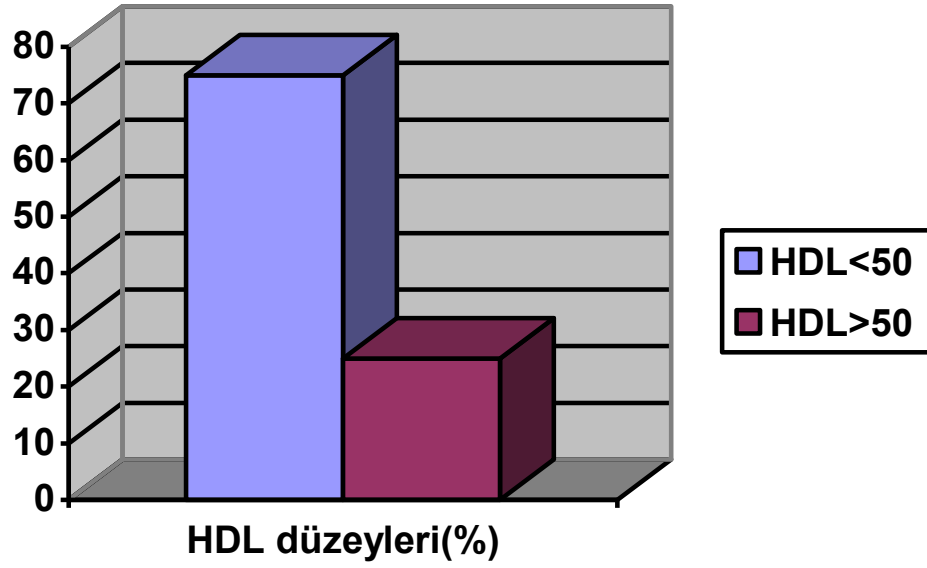
_<150 olanlar %48,5' ini

_>150 olanlar %51,5' ini oluşturmaktadır.

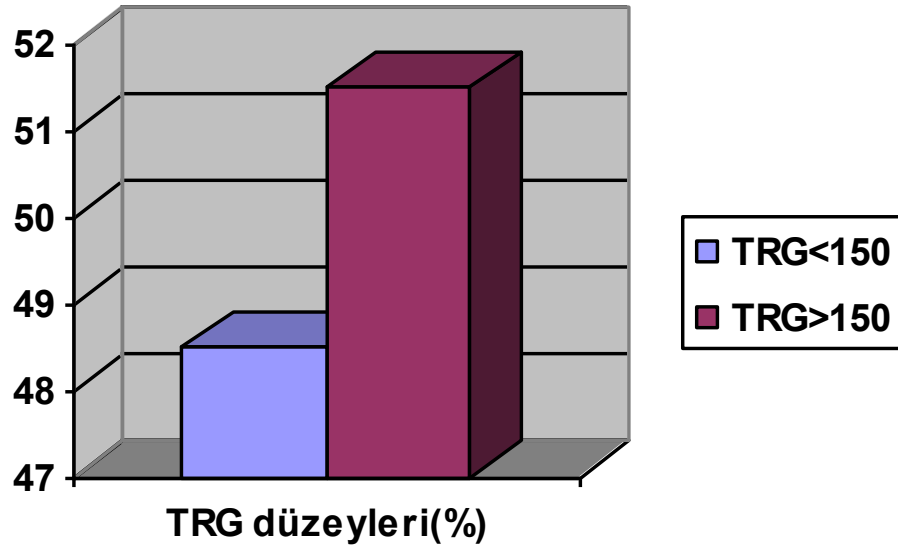
Grafik 3: Hastaların LDL Düzeyi



Grafik 4: Hastaların HDL Düzeyi



Grafik 5: Hastaların Triglisericid Değerleri



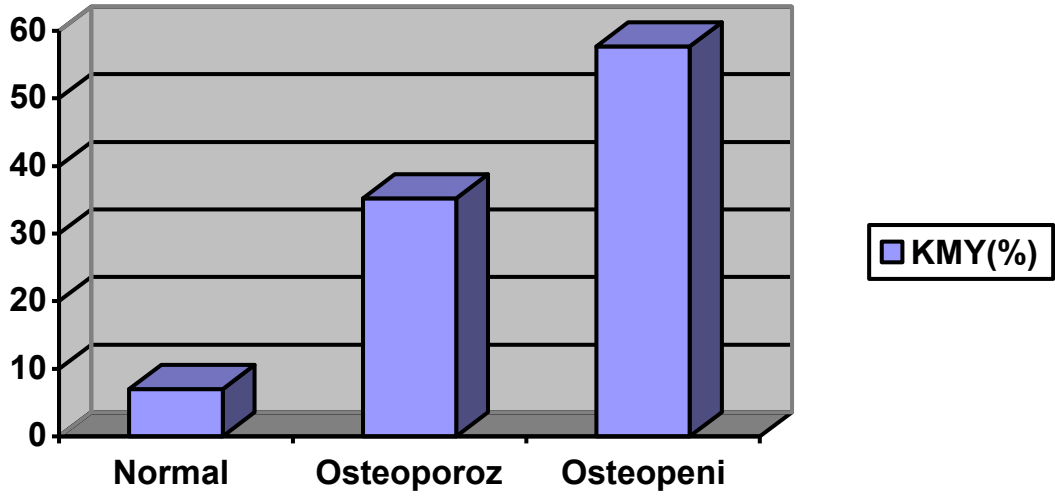
SS'li hasta grubunda 5 hastaya ACTH testi, 23 hastaya TRH testi, 7 hastaya LHRH testi ve kontrendikasyonu olmayan 13 hastaya ITT yapıldı. Hastalarda ACTH testine yeterli kortizol cevabı görülmedi. TRH testinde; 23 hastanın hiçbirinde yeterli TSH ve PRL cevabı yoktu. LH-RH testinde; hastalarda yeterli FSH ve LH cevabı oluşmadı. Kontrendikasyonu olmayan 13 hastaya yapılan ITT de tüm hastalarda yeterli hipoglisemi oluştu, hastalarda teste yeterli cevap alınmadı.

Tablo 7: Hastaların hormon değerleri

	N (kişi sayısı)	Ortalama
TSH (0,27-4,2)	103	1,65±1,54
FT3 (0,18-0,46)	101	0,3±0,6
FT4 (0,93-1,7)	101	0,97±0,51
LH (7,7-58,5)	104	3,62±2,12
FSH (25-134)	105	4,46±4,1
E2 (5-54,7)	99	14,64±12,3
PROGES (0,1-0,8)	96	0,40±0,32
PROLAK (3,4-24,1)	102	5,17±4,0
ACTH (7,2-63,3)	98	9,10±8
KORTİZOL (6,2-19,4)	103	4,55±3,7
GH (0-8)	104	<0,05
İGF1 (87-238)	37	53,42±41,1

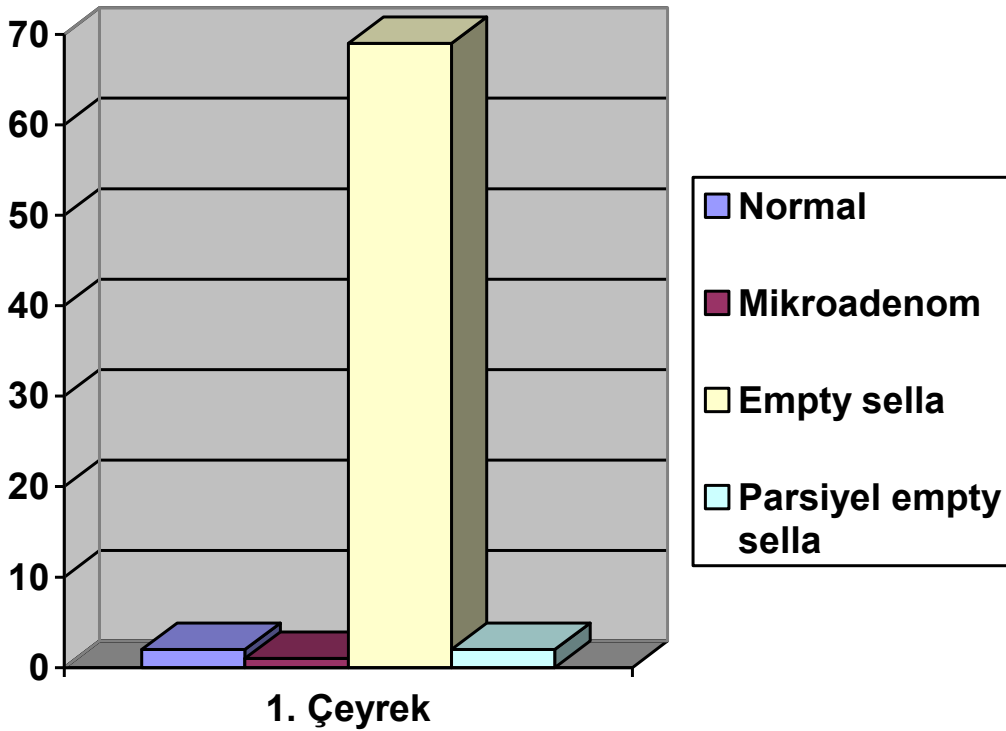
SS'li 71 hastaya L1-L4 lumbal vertebra ve femur boynunda DEXA ile Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçüldü. 5 hastada (%7) KMY normal aralıkta, 41 hastada (%57,7) osteopeni, 25 hastada (%35,2) osteoporoz vardı. Hastaların ortalama Femur T değeri -1,16±1,31 iken Femur Z değeri -0,7±1,4 idi. Hastaların ortalama Spine T değeri -1,75±1,2 iken ortalama Spine Z değeri -1,2±1,2 idi.

Grafik 6 : Hastaların Kemik Mineral Yoğunluğu



SS' li 75 hastaya Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekildi. 2 hastada MRG normalken (%1,9) 1 hastada mikroadenom (%1), 1 hastada atrofi (%1) saptandı. Hastaların MRG raporu 69 hastada hipofiz ince, empty sella (%92) olarak değerlendirilirken 2 hastada parsiyel empty sella olarak belirtilmişti.

Grafik 7 : Hastaların MRG Sonuçları



5.TARTIŞMA

Hipofiz yetmezliğinin bilinen birçok nedeni vardır. SS şüphesiz ender nedenlerinden birisidir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde obstetrik şartları göstermesi bakımından önemlidir. Bununla birlikte patogenezinde otoimmün olayların sorumlu tutulması ve lenfositik hipofizit tablosu, SS ayırıcı tanısında önemli yere sahiptir.

Çalışmamızda incelenen 105 SS'li vakanın ortalama yaşı 47,1, ortalama hastalık süresi $20,37\pm 8,34$ yıl olup, değerler yapılan diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur (97,98,99). Bazı yazarlar, postpartum süreç ile tanı arasında uzun bir zaman dilimi olduğunu vurgular (97,100). Bu hastalardan hastaneye en erken başvurunu hastalık başlangıcından 2 yıl sonra, en geç başvurunu ise 36 yıl sonradır. Bu ender görülen hastalıkta hastaların 36 yıl gibi uzun bir süre sonra fark edilmesi klinisyenlerin hastalığa aşına olmamaları ile ilgili olabilir.

SS'li grupta ortalama VKİ $23,2\pm 3,32$ kg/m² olarak saptanmıştır; hastaların büyük bir çoğunluğu 25 kg/m²' den daha az VKİ' ne sahiptir. Bunun nedeni hastalarda var olan sekonder adrenal yetersizlik olabilir.

Hastaların ortalama sistolik kan basıncı $100,8\pm 17,3$ mmHg, ortalama diastolik kan basıncı $64,4\pm 9,8$ mmHg bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada SS' de sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (101). Adrenal yetmezlik olan hastalarda kan basıncı değerlerinin düşük olması beklenen bir sonuçtur (102).

SS'li hastalarımızın ortalama adetten kesilme yaşı $33,78\pm 6,76$ yıl, ortalama son doğumunu yaptığı yaş $33,06\pm 6,32$ yıl, en düşük çocuk sayısı 2 ve en fazla çocuk sayısı 16

iken ortalama çocuk sayısı 5.86 ± 2.78 idi. Bu hasta grubunda hastaların ortalama yaşı 33 iken hastaların ortalama çocuk sayısı altıdır. SS' li hastalarda genellikle erken yaşlarda doğum anamnezi, son doğum sonrası adet görmeme, doğum sayısının yüksek olması beklenen bir durumdur (36, 56, 97). SS' li hastalarımızda yüksek doğum oranı, yüksek doğum sayısının düşük sosyoekonomik düzeyi yansıması veya yüksek doğum sayısının obstetrik komplikasyonları arttırması ile açıklanabilir. Bu bulgudan hareketle bu hastalığı küçük yaşta fazla sayıda doğum yapan genç annelerin hastalığı olarak da görebiliriz. Bunun yanında Purnell ve ark. SS'nin sıklığı ve hipopituitarizmin ağırlık derecesi ile gebelik sayısının ilişkili olmadığını bildirmiştir (103). Bizim çalışmamızda çok fazla sayıda çocuk sahibi olan hastaların çoğu ağır hipopituitarizme sahip olduğu için sonuçlarımız Purnell ve arkadaşlarının çalışmasını desteklememektedir.

SS patogeneğinde doğum sonrası aşırı kanama olması ve buna sekonder postpartum pituiter nekroz oluşması beklenir (36, 97, 98). Hastalarda değişen oranlarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, kilo kaybı, baş ağrısı, hipotansiyon anamnezi, saçlarda kuruluk, saçlarda ve kaş kenarlarında dökülme, ciltte renk değişikliği ve soluk görünüm, kabızlık, uykuya meyil, soğuk intoleransı, yüz ve göz kapaklarında ödem, aksiller ve pubik kıllarda dökülme, ağız ve göz çevresinde kırışıklık vardı. Bu klinik özellikler hipofiz yetmezliğinde, özellikle de SS vakalarını anlatan çalışmalarda da üzerinde durulan klinik bulgular olarak öne çıkmaktadır (79, 97, 104). Hastalarda, ağız ve göz kenarındaki kırışıklıklar belirgindi. Bu görünüm SS'li hastalarda, daha uzun süre ve daha ağır düzeyde GH ve E2 yetersizliğine bağlıdır.

Arnoaout ve Ajlouni SS'li 58 hastada "osmolar challenge" testinde plasma vazopressin düzeyine bakarak nörohipofizer fonksiyonları değerlendirmişler, 15 hastanın 12'sinde (%80) vazopressin osmoregülasyonunun yetersiz kaldığını gözlemlemişlerdir (54). Hiçbir hastada kalıcı DI bildirmemişlerdir. Ancak nadiren de olsa SS'da kalıcı DI oluşabilir (55). Bizim çalışmamızda kalıcı DI gözlemlenmemiş ve hiçbir hastada desmopressin ihtiyacı doğmamıştır. Bu bulguya dayanarak Sheehan Sendromu'nda iddia edilenin aksine nörohipofizde fonksiyon bozukluğunun hiç olmadığını veya bir nörohipofiz yetersizliği var ise de bu yetersizliğin tedavi gerektirmeyecek düzeyde olduğunu söyleyebiliriz.

Bakılabilen hastalarda, tiroid otoantikörlerinden Anti M ve Anti Tg çalışılmış olup 13 SS'li 2 hastada Anti M (%15), 5 hastada Anti Tg (%38) yüksek bulunmuştur. Tiroid otoantikörleri normalden yüksek bulunan hipopituiter hastalarda, hipofizer yetmezliğin altta yatan nedeninin otoimmün bir hastalık olabileceği düşünülebilir. Empty sellası olan ve SS anamnezi vermeyen hastalarda, lenfositik hipofizit olabileceği için otoantikörler çalışılabilir

(105). Iwaoka; hipopituitarizm, Hashimoto tiroiditi ve kandidiasis birlikteliğini tarif etmiş olup çalıştığı vakalar SS'yı düşündürse de, SS ile lenfositik hipofizitin bir şekilde ilişkili olduğunu düşünmüştür (58). Dökmetaş ve arkadaşları subakut tiroidit ile birlikte tanı alan bir hipopituitarizm olgusunu incelemiş, SS anamnezi vermeyen, bazal hipofiz hormonları düşük, Anti M değeri yüksek olguda subakut tiroidit varlığı ve aynı zamanda hipofizer yetmezliğin varlığını görmüş, hastanın lenfositik hipofizit veya SS olabileceği ama empty sella geliştikten sonra her iki hastalığın birbirinden ayrımının çok zor olduğunu vurgulamışlardır (105). SS'nin patogeneğinde Goswami ve ark. postpartum hemoraji sonrası pituitar otoimmünitenin rol alabileceğini düşünmüşler, pituitar doku ve nöron spesifik enolaza karşı oluşan "Pit-Ab" antikollarını araştırmışlardır. SS anamnezi veren 19 hastanın 12'sinde (%63,1) "Pit-Ab" pozitif olduğu ve kontrol gruba göre yüksekliğinin anlamlı olduğu bulunmuştur (29). Bizim hastalarda Pit-Ab antikorları bakılmadığı için bu konuda yorumlarımız sınırlıdır. Bu hasta grubumuzda bu antikolların bakılması bu konuya açıklık getirebilir.

Hipopituitarizmli hastalar hastaneye acil şartlarda ve farklı klinik tablolarla gelebilirler (70-71). Çalışmamızda acile veya endokrinoloji polikliniğine gelen hastaların, ilk geliş şikayetleri ve metabolik değerleri açısından değerlendirme yapıldığında ; 48 hasta (%46,2) hiponatremi, 64 hasta (%68,8) hipoglisemi, 9 hasta (%9,6) şuur bulanıklığı ya da koma ile hipotansiyon tablosu ile başvurdu. Hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon hipofizer yetmezlikte sık görülen belirtilerdir. Bu sonuçlara göre çalışmamız; acile bu üç durumdan biri veya hepsi bir arada olan klinik ile gelen kadın hastalarda öncelikle SS'den şüphelenmemizi vurgulamakla birlikte, diğer hipofiz yetmezliği nedenlerini de sorgulamamızı önerir.

SS'nun ilk belirtisinin hipoglisemi ile ilişkili semptomlar ve koma olduğuna dair yayınlar vardır. Dökmetaş ve ark. 20 SS'li hastayla yaptığı çalışmada 7 hastada hiponatremi (%35), 3 hastada (%15) adrenal kriz, 1 hastada (%5) hipoglisemi tespit etmişlerdi (106). Bir diğer çalışmada da, 25 SS' li hastanın elektrolit düzeyleri değerlendirilmiş, 2 hasta hiponatremi ile hastaneye gelmiştir (99) . Bayram ve ark.'nın SS serisinde; 30 hastanın 7'si (%21) hastaneye hipoglisemi ile başvurmuştur(98). Sert ve arkadaşlarının serisinde; 28 SS'li hastadan 9 hasta (%32,1) bilinç bulanıklığı, koma ve hiponatremi ile hastaneye gelmiştir (107). Hipofiz yetmezlikli hastalar kortikotropin eksikliği ve sekonder adrenal yetmezliğe bağlı olarak adrenal kriz, hiponatremi, hipovolemik şok, letarji, hipoglisemi gibi ileri klinik durumlarla gelebildiği gibi ağırlık kaybı, nonspesifik karın ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, terleme gibi klinik durumlarla da gelebilirler (37,46).

Güven ve ark. Kayseri'de yaptığı bir çalışmada Orta Anadolu'da acile hipoglisemi ile gelen 126 hastayı değerlendirmiş; bu hastaların 54'ü (%42) DM'ye bağlı olarak düzensiz ilaç

kullanımı sonrası, 25 hasta (%20) endokrin yetmezlik nedeniyle hastaneye getirilmiştir. Yirmi beş hastanın 11'i SS' ye bağlı hipopituitarizm, 10 hasta addison hastalığı, 3 hasta diğer nedenlere bağlı hipofiz yetmezliği, 1 hasta steroid kullanımının birden kesilmesi ile oluşan adrenal yetmezlik tanısı almışlardır (39). Hipogliseminin endokrin bozuklukların nadir bir sonucu olduğunu söyleyenler olsa da (108), Kayseri merkezli bu çalışmada 61 hipogliseminin en sık ikinci nedeninin endokrin bozukluklar ve hipopituitarizm (özellikle Sheehan Sendromu) olduğu ortaya çıkmıştır. Sheehan Sendromu'nda hiponatreminin nedeni, uygunsuz ADH Sendromu benzeri bir tablo oluşturan hipokortizolemi veya hipotiroidi olabilir (109, 110, 111).

Hastalarımız anemi bakımından incelenmiş. SS' li hastaların; ortalama hemoglobin düzeyi $11,5\pm 1,86$ g/dL, ortalama kırmızı küre sayısı $4,00\pm 0,61$ $10^6/\mu\text{L}$, ortalama hematokrit düzeyi $33,3\pm 4,67$ %, ortalama MCV 85 ± 19 fL bulundu. Hastaların %62,4 ünün Hb değeri 12 g /dl nin altındaydı, yani anemikti. Sert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28 SS' li hastanın 9'unun (%32,1) anemik olduğunu bildirmişlerdir. Bunlardan; 7 hasta (%25) normokrom normositer, 1 hasta (%3,5) makrositik, 1 hasta (%3,5) hipokrom mikrositiktir (107). Gökalp ve arkadaşları 65 SS' li hastayı 55 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmış ve ortalama RBC, Hb değeri, demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (112). SS' li hastalarda ortalama hastalık süresinin daha uzun olması, kronik hastalık anemisinin daha fazla sayıda görülmesinin nedeni olabilir. Bizim takip ettiğimiz Sheehan Sendromlu hastalarda anemi daha önce yayınlanan çoğu çalışmanın oranlarının iki katı kadardır. Bu bulgulara bakarak aneminin her üç Sheehan hastasının ikisinde görülen bir durum olduğu söylenebilir. Kliniğe anemi ile başvurup adet görmediği halde anemi saptanan hastalarda özellikle bölgemizde, Sheehan Sendromu'nun ayırıcı tanıda düşünülmesi uygun bir davranış gibi görünmektedir.

Hastalarımızda; ortalama ST3, ST4 değerleri düşük bulundu. Bu hastalarda ortalama TSH düzeyi normal aralıkta olmasına rağmen, bazal TSH 17 hastamızda normalden düşük, 87 hastada normal aralıktaydı. Sheehan Sendrom'lu hastalarda TSH' nin mutlaka düşük olmasının beklenmesi gerekmez. TSH düzeylerinin çok düşük T4 düzeylerine cevaben yüksek olması beklenirken düşük olması santral hipotroidi tanısını koymamızı kolaylaştırır. SS'li hastalarda, otoimmün markırların pozitifliği ve tiroiditle birlikte seyredebileceğine dair yayınlar vardır (27, 97, 113).

SS'li 102 hastada prolaktin düzeyi değerlendirildi. 59 hastada düşük, 40 hastada normal aralıktayken, ortalama PRL düzeyi düşük bulundu. PRL eksikliğinin SS' de en sık rastlanan hormon eksikliği olduğu belirtilmektedir (104, 114). Prolaktin düzeyi düşük hasta

gruplarında hipofizer yetersizlikler özellikle de hipofizer yetersizliğin olduğu Sheehan Sendromu'nun akla getirilmesi uygun bir davranış gibi durmaktadır.

SS' li grupta 104 hastada FSH, LH değerlendirildi. Bazal değerler tüm hastalarda düşük bulundu. Ortalama FSH, LH değerleri yine normalden düşük düzeylerdeydi.

Normal gonodotropin düzeyi bulunan bazı hastalarda amenoreye rastlanabilir. Düzey normal olsa da, siklusa uygun salgılanma olmadığında hastalarda menstrüasyonun kaybolduğu düşünülür. Böyle siklik salgılanmanın olmadığı hipofiz yetmezliği vakalarında, dinamik testlerle gonodotropin düzeylerinde artış olabileceği bildirilmiştir (56). Gonodotropin salgılanmasının normal olması SS' de nadir olmakla birlikte, hastalığı reddettiren bir bulgu değildir (46, 115). Bizim çalışmamızda da hastalarda bazal FSH ve LH'si düşük olan kadınların ikisi adet görmeye devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda siklik LH ve FSH salgılanmasının olmadığı SS' li vakalarda dinamik testlere gonadotropin düzeylerinde artış olabileceği bildirilmiştir (55). Normal gonodotropin salınımı varlığı SS'de nadir olmakla birlikte hastalığı reddettirmez (46). Hatta spontan gebelik bildirilmiştir (46, 116, 117). LH-RH testi ile gonadotropin salgılayan hücrelerin hasar derecesi daha kesin olarak ortaya konabilir (82, 118, 119). Özbey ve ark. 7 hastanın 4'ünde (%57) yeterli FSH ve LH cevabı (36), Bayram ve ark. 30 vakanın 1'inde yeterli FSH (%3), 5'inde yeterli LH (%17) cevabı (98), Aono ve ark. 7 hastanın 2'sinde (%28,5) yeterli gonodotropin cevabı elde etmişlerdir (118). Dökmetaş ve arkadaşları bazal FSH ve LH'si düşük olan 20 SS'li hastadan LH-RH testine hiçbirinde cevap alamamıştır (106). Bu bulguların tersine Shahmanash ve ark. amenore ve hipogonadizmi olan 14 hastanın 12'sinde LH-RH testine LH ve FSH cevabı bularak, SS'de gonodotropin fonksiyonlarının diğer hipofiz fonksiyonlarına göre daha yüksek oranda korunduğunu ileri sürmüşlerdir (48).

Özışık, hipofiz yetmezliği tanısı için 13 hastanın incelenmesinde 11 hastaya LHRH testi uygulamıştır. Beş hastada LH cevabı (%45,4), 4 hastada da FSH cevabı (%36,3) elde edilememiştir (120). SS' li hasta grubunda 5 hastaya ACTH testi, 23 hastaya TRH testi, 7 hastaya LHRH testi yapıldı. TRH testinde; 23 hastanın hiçbirinde yeterli TSH ve PRL cevabı yoktu. LH-RH testinde; hastalarda yeterli FSH ve LH cevabı oluşmadı. Kontrendikasyonu olmayan 13 hastaya yapılan ITT' de tüm hastalarda yeterli hipoglisemi oluştu, ve hastaların hiç birinde teste yeterli cevap alınmadı.

ACTH düzeyi tayininin zorluğu, teknik olarak hataların mümkün olması nedeniyle, sadece ACTH düzeyine bakmakla adrenal yetmezlik tanısı konulamaz. Burada önemli olan kortizol düzeyleridir. Hipopituitarizmde serum bazal kortizolünün 3 µg/dl' nin altında olması kuvvetle kortizol eksikliğini destekler (5). Bizim hastalarımızda 58 hastada kortizol değeri 3

$\mu\text{g/dl}$ ' nin altında idi. Ancak bazal kortizol düzeyi normal olan olgularda ACTH rezervini değerlendirmek için dinamik testlerin yapılması gereklidir. Bu testler arasında en iyi yöntem ITT' dir. Bu test bazal kortizol düzeyi yeterli ancak hipofiz rezervi kısıtlı kişilerin ortaya konmasında çok faydalı olur (5,121). ITT'ye normal kortizol cevabı çeşitli çalışmalarda farklı tanımlanmıştır. Lindholm ve ark. $18 \mu\text{g/dl}$ 'yi geçen kortizol değerlerinin normal cevap olduğunu kabul ederlerken (122), Plumpton ve Beser $19,8 \mu\text{g/dl}$ 'yi geçen kortizol değerlerinin yeterli cevap olduğunu kabul etmişlerdir (123). Dökmetaş ve ark. ile Tanrıverdi ve ark. yaptıkları çalışmalarda ITT'ye kortizol cevabı olarak $20 \mu\text{g/dl}$ 'yi geçen pik kortizol değerlerini pozitif cevap kabul etmişlerdir (124,125). Kontrendikasyonu olmayan 13 hastaya yapılan ITT de tüm hastalarda yeterli hipoglisemi oluştu ve hastaların hiç birinde teste yeterli cevap alınmadı.

Bazal GH' u değerlendirilen SS' li 4 hastada GH normal aralıkta, 90 hastada normalden düşük bulunmuştur. GH, gün boyunca düzeyi siklik olarak değişen ve stres, açlık, egzersiz gibi faktörlerden etkilenen bir hormondur (126). Klasik olarak erken hipofiz yetmezliğinin en duyarlı göstergesi kabul edilir (56). IGF-1 yönünden SS' da bakılan 37 hastanın hepsinde değer normalden düşük bulunmuştur.

Yapılan bir çok çalışmada SS' de GH eksikliğinin, PRL ile beraber en sık rastlanan hormon eksikliği olduğu bildirilmiştir. (15,104,114). SS' li 102 hastada PRL düzeyi değerlendirildi. 59 hastada düşük, 40 hastada normal aralıktayken, ortalama PRL düzeyi düşük bulundu. PRL eksikliğinin SS' da en sık rastlanan hormon eksikliği olduğu belirtilmektedir (104,114). Prolaktin düzeyi düşük hasta gruplarında hipofizer yetersizlikler özellikle de panhipoptütarizmin olduğu Sheehan sendromunun akla getirilmesi uygun bir davranış gibi durmaktadır.

GH eksikliği olan erişkinlerde aterojenik lipid profili oluşur; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid yükselir. HDL seviyesi değişmez veya azalır (5). Bizim çalışmamızda , SS' li hastaların ortalama lipid parametreleri total kolesterol için $200,4 \pm 59,9$, trigliserid için $198,5 \pm 152$, LDL için $119,8 \pm 45$,HDL için $40,9 \pm 15,5$ idi.

LDL için değeri ;

- _ <100 olan hastalar tüm hastaların %36,6 sını,
- _ 100-160 olan hastalar tüm hastaların %43 ünü,
- _ >160 olanlar ise :%20,4 ünü oluşturmaktaydı.

HDL için değeri ;

- _<50 olanlar hastaların %75 ini,
- _>50 olanlar %25 ini oluşturmaktaydı.

Trigliserid için değeri;

- _<150 olanlar %48,5 unu

_>150 olanlar %51,5 unu oluşturmaktaydı. Hipotiroidide hastalarda LDL/Total kolesterol düzeylerinin yüksek olması beklenir. Tiroid hormon eksikliğinde LDL reseptör sayısının ve eliminasyonunun azaldığı belirtilir. SS li hasta grubunda sekonder hipotiroidi nedeniyle Total kolesterol/LDL değerleri bir miktar yüksekmış gibi görünmektedir. Ancak bu yükseklik, kontrol grubuyla karşılaştırılınca daha anlamlı olabilir. HDL değerinin %75 hastada <50 olması bu hastalığın HDL düşüklüğüne yol açtığını düşündürebilir.

Normalde sabah aç olarak alınan GH düzeyi 3 ng/ml'nin, genellikle de 1 ng/ml'nin altındadır (127). GH eksikliğini her hipofiz yetmezliği düşünülen vakada test ile ayırt etmeye gerek yoktur. İki veya daha fazla hormon eksikliği olan vakalarda GH eksikliği zaten vardır. Ancak GH replasman tedavisi düşünülen vakalarda testlerle GH rezervi değerlendirilir (10). Hipopituitarizmde hipoglisemiye eğilim sıklıkla görülür. Bu nedenle uzamış hipoglisemide kortizol ve GH gibi hormonların anti-insülin etkisinin önem kazandığı bildirilir (128). ITT'ye normal GH cevabı veren vakalarda kronik hipogliseminin hipofizde zedelenmiş ancak kısmen fonksiyonlarını koruyan hücreleri uyatarak bu şekilde yüksek bir bazal GH'ye yol 72 açtığı, ancak ek bir uyarı ile hormon düzeyini artırmadığı literatürde bildirilmektedir (99,129).

Çalışmamızda SS'li 71 hastaya L1-L4 lumbal vertebra ve femur boynunda DEXA ile Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ölçüldü. 5 hastada (%7) KMY normal aralıkta, 41 hastada (%57,7) osteopeni, 25 hastada (%35,2) osteoporoz vardı. Hastaların ortalama Femur T değeri $-1,16 \pm 1,31$ iken Femur Z değeri $-0,7 \pm 1,4$ idi. Hastaların ortalama Spine T değeri $-1,75 \pm 1,2$ iken ortalama Spine Z değeri $-1,2 \pm 1,2$ idi. Bu değerlerden anlaşılacağı gibi hastaların çoğu osteopeni-osteoporoz grubundadır. Hastalarımızın hepsinin kadın ve ortalama hastalık sürelerinin uzun olması, uzun süre düşük GH ve gonadotropinlerden etkilenme, daha erken menopoza girmeleri ve E2'nin koruyucu etkisinin yeterince olmaması, çalışmamızda SS'li hastalarda yüksek oranda osteopeni-osteoporoz görülmüş olmasını açıklar. Hipogonadizm, azalmış kemik dansitesi ve artmış osteoporoz riski ile ilişkilidir. Bu yüzden premenopozal hastalarda ve hipofiz yetmezliği olgularında hormon replasman tedavisi önemlidir (130,131,132). Gökalp ve ark. 61 hasta ile 62 sağlıklı bireyi karşılaştırmış, hastalarda KMY nin daha düşük olduğunu saptamışlardır. (133) . Dökmetaş ve ark. 20 SS'li hastayı değerlendirmiş, DEXA ile değerlendirilen 9 hastanın 2'sinde (%22,2) osteoporoz tespit

etmişlerdir (106). Colao ve ark. 101 hipopituiter hastayı değerlendirmiş ve GH eksikliği olan hastalarda, GH eksikliği olmayan hipopituiter hastalara göre kemik mineral dansitesinin daha fazla etkilenmiş olduğunu görmüşlerdir (130). Muray ve ark. 54 hipopituiter hastada GH eksikliğinin farklı derecelerinde iskeletin dansitometrik ve morfolojik analizini incelemiştir. Erişkin başlangıçlı GH yetersizliği olan olgularda normal kemik dansitesi ve boyutu görülürken, çocukluk dönemi başlangıçlı GH yetersizliğinde kemik boyutu, kortikal dansite ve kalınlaşmasında azalma tespit etmişlerdir (134). Bizim çalışmamızda 5 hastada (%7) KMY normal aralıkta, 41 hastada (%57,7) osteopeni, 25 hastada (%35,2) osteoporoz vardı. SS'li 71 hastada DEXA'da KMY değerlendirilmiş olup, Dökmüş ve ark. na göre SS'li hastalarda daha fazla sayıda osteoporoz görmüş olmamız (%35,2), vaka sayısının fazlalığından ve vakalarımızın tamamına yakınında DEXA ile kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmemizden kaynaklanmış olabilir.

SS' li 75 hastaya Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekildi. 2 hastada MRG normalken (%1,9) 1 hastada mikroadenom (%1), 1 hastada atrofi (%1) saptandı. Hastaların MRG raporu 69 hastada hipofiz ince, empty sella (%92) olarak değerlendirilirken 2 hastada parsiyel empty sella olarak belirtilmişti. SS'da tomografik incelemenin kullanıma girmesiyle ilk kez Fleckman ve ark. boş sellanın bu sendromun tipik bir özelliği olduğunu belirtmişlerdir (33). Daha sonraki çalışmalarda sella boyutunun SS'li hastalarda daha küçük olduğu bildirilmiştir (32). Bayram ve ark. 30 SS'li hastadan 24 hastada (%80) total empty sella, 6 hastada (%20) parsiyel empty sella bulmuştur (98). Bakiri ve ark. 54 SS hastasının %72.2'sinde total empty sellaya rastlamıştır (66). Empty sella, SS' li hastalarımızın tamamına yakınında görülmesine rağmen, empty sellanın tek nedeni SS değildir. Empty sella, sellar genişleme ve sellar diafragmanın hasarlanması sonucu araknoidin bölgeye herniasyonu ile meydana gelir (135). Hipofiz bezinin %90'ından fazlasının bası altında kalmasıyla hipopituitarizm oluşur. Sekonder empty sella bölgenin infeksiyonu, travma, otoimmünite, radyoterapi, cerrahi ve pituiter adenomların spontan nekrozu nedeniyle oluşabilir (136). Yapılan bir çalışmada lenfositik hipofizit olgularının %8.6'sında empty sella görüldüğü belirtilmiştir (57).

ÖZET

SHEEHAN SENDROMU TANISI ALMIŞ HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipopituitarizm, hipofiz veya hipotalamusa ait bozukluklarla ilişkili olarak hipofizer hormonların salgılanmasının azalması sonucu meydana gelen klinik bir durumdur. Hipofiz yetmezliğinin bilinen birçok nedeni vardır. Sheehan Sendromu (SS) şüphesiz ender nedenlerinden birisidir.

Bu çalışmada 105 SS tanısı konmuş hasta retrospektif olarak çok yönlü incelendi. Hastaların kırsal-kent yaşama yerleri, okuryazarlık durumları, doğum yaptıkları yer, tanının gecikme zamanı, hastaların hastaneye başvuru semptomları değerlendirildi. Tansiyon, nabız, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI) bakıldı. Glukoz, sodyum, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, VLDL, hemogram, bazal hormon düzeyi, dinamik hormon testleri ve tam idrar tetkiki (TİT), DEXA ve hipofiz MRG sonuçları değerlendirildi.

SS'li hastaların yaşları 29-76, hastalık süreleri ise 2-48 yıl arasında değişmektedir. Ortalama yaş 47,1 yıl, ortalama hastalık süresi 20.37 ± 8.34 yıl, ortalama hastalık başlangıç yaşı 34.31 ± 7.63 yıldır. Bu hastalardan hastaneye en erken başvurunu olaydan 2 yıl sonra, en geç başvurunu ise 36 yıl sonradır. SS gelişmekte olan ülkelerin sosyoekonomik ve sosyokültürel olarak geri olan bölgelerinde daha sık karşılaşılan bir durumdur.

Sheehan Sendrom'lu hastalar değerlendirildiğinde; 48 hastada (%46,2) hiponatremi, 64 hastada (%68,8) hipoglisemi, 9 hastada (%9,6) şuur bulanıklığı veya koma ile hipotansiyon saptandı. SS' lı 71 hastaya DEXA çekildi, 5 hastada (%7) KMY normal aralıkta,

41 hastada (%57,7) osteopeni, 25 hastada (%35,2) osteoporoz vardı. SS'li 75 hastaya Hipofiz Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çekildi. 2 hastada MRG normalken (%1,9) 1 hastada mikroadenom (%1), 1 hastada atrofi (%1) saptandı. Hastaların MRG raporu 69 hastada hipofiz ince, empty cella (%92) ,2 hastada parsiyel empty cella olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

1-Sheehan Sendromu düşük okur yazarlık oranı ve evde yapılan doğumlarla daha fazla ilişkilidir.

2-Sheehan Sendrom' lu hastalar ortalama 20 yılda tanı almaktadırlar. Klinisyenlerin bu hastalık konusunda daha duyarlı olmaları gerekmektedir.

3-Tanı anında hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyon sık görülen bulgulardır. Bu bulguların ayırıcı tanısına mutlaka SS de dahil edilmelidir.

4-Olguların yarısında osteopeni, üçte birinde ise osteoporoz vardır. Osteoporoz ayırıcı tanısında en azından bölgemizde SS de düşünülmelidir.

5- MR görüntülemeye ise olguların % 90' ından fazlasında empty sella mevcuttur. MRG bu hastaların tanınmasında büyük kolaylık sağlamıştır.

Ülkemizin özellikle az gelişmiş bölgelerindeki evde doğum ve uygun olmayan doğum şartları nedeniyle SS halen ülkemizde devam eden ciddi bir sorundur. Bu nedenle tanıda asemptomatik ve atipik vakalarda ciddi bir anamnez olarak tanıya ulaşılabilir. Özellikle acile hipoglisemisi, hiponatremisi olan ve bilinci kapalı gelen kadın hastalarda SS ısrarla düşünülmelidir. SS'li hastalarda erken tanı ve zamanında replasman tedavisi hastalar için hayati öneme sahiptir.

SUMMARY

RESROSPECTIVE EVALUATION FOR DEMOGRAPHICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SHEEHAN SYNDROME

Hypopituitarism is a clinical disorder related with pituitary or hypothalamic disfunction occurring as a result of reduced secretion of pituitary hormones. There are many reasons for failure of the pituitary gland. Sheehan syndrome (SS) is a rare cause of hypopituitarism without a doubt.

In this study, 105 patients retrospectively diagnosed with SS were examined. Rural or urban living places, literacy status, birth places, delaying duration in diagnosis and the symptoms at admission to the hospital of patients evaluated. Blood pressure, pulse, height, weight, body mass index (BMI) were measured. Glucose, sodium, total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, VLDL, complete blood count, basal hormone levels, dynamic hormone tests and urinalysis (TIT), DEXA and MRI results of the pituitary gland were evaluated.

Age of patients were between 29 and 76 years old, mean duration of illness ranged from 2 years to 48 years. Mean age was 47,1 years and the mean disease duration was 20.37 ± 8.34 years and the mean age at onset 34.31 ± 7.63 years. Of these patients, the earliest application to hospital was 2 years later after the incident, the latest application to hospital was 36 years later after the incident. SS is more common in regions of the developing countries which are socio-economical and socio-cultural are less developed.

In our study, patients applied to the emergency service or outpatient department of endocrinology with these metabolic complaints; 48 patients (46.2%) with hyponatremia, 64 patients (68.8%) with hypoglycemia, and 9 patients (9.6%) with confusion or coma and hypotension. DEXA performed in 71 patients with SS. In 5 patients (7%) BMD was within the normal range, 41 patients (57.7%) had osteopenia, and 25 patients (35.2%) had osteoporosis. Pituitary Magnetic Resonance Imaging (MRI) was performed in 75 patients with SS. MRI was normal in 2 patients (1.9%) microadenoma detected in 1 patient (1%), atrophy detected in 1 patient (1%). MRI reports evaluated as empty sella-thin pituitary gland in 69 patients (92%). Pituitary MRI report in 2 patients were evaluated as partial empty sella.

Results:

1-SS is more related with low literacy status and delivery made at home.

2-SS can be diagnosed within 20 years so the doctors should be more sensitive about this syndrome.

3-Hyponatremia, hypoglycemia, hypotension are common findings of SS, so with these findings we should consider SS between differential diagnosis.

4-50% of cases have osteopenia, 25% of cases have osteoporosis; so we should consider SS for the differential diagnosis of osteoporosis in our country.

5-Empty sella detected in more than 90% of patients with MRI; so MRI examination is very useful in the diagnosis of SS.

Especially in less developed regions of the country, due to delivery at home not in hospital and unsuitable delivery conditions, SS is still a serious problem. For this reason asymptomatic and atypical cases can be diagnosed by taking a serious history. Especially if hyponatremia, hypoglycemia, hypotension is detected in unconscious female patients in emergency service, we should insist on the diagnosis of SS. For these patients early diagnosis and timely replacement therapy is critically important.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; SS tanısında doğum sırasında obstetrik komplikasyonlar ve ciddi hemoraji, postpartum laktasyon kaybı ve erken menopoz anamnezi bize yol göstericidir. Bununla birlikte özellikle acile hiponatremi, hipoglisemi, hipotansiyondan en az biri ile gelen kadın hastalarda SS anamnezi sorgulanmalıdır. SS'de infeksiyon, travma, stres, cerrahi operasyon gibi durumlarda adrenal yetmezlik veya hipotiroidi koması ortaya çıkabilir (97). Yapılan dinamik testlere yetersiz PRL, FSH, LH cevapları ve ACTH testi ile ITT'ye yetersiz kortizol cevapları SS tanısını kesinleştirir.

Ülkemizin özellikle az gelişmiş bölgelerindeki evde doğum ve uygun olmayan doğum şartları nedeniyle SS halen ülkemizde devam eden ciddi bir sorundur. Bu nedenle tanıda asemptomatik ve atipik vakalarda ciddi bir anamnez olarak tanıya ulaşılabilir. Özellikle acile hipoglisemisi, hiponatremisi olan ve bilinci kapalı gelen kadın hastalarda SS ısrarla düşünülmelidir. SS'li hastalarda erken tanı ve zamanında replasman tedavisi hastalar için hayati öneme sahiptir.

8. KAYNAKLAR

1. Carlos JL, Carneiro J, Kelley RO. Nöroendokrin Hipotalamo-Hipofizer Sistem. Aytekin Y. (çeviri editörü). Basic Histology. Seventh Edition, İstanbul, 1993;20:462-471.
2. Guyton AC. Hipofiz hormonları ve hipotalamus tarafından denetlenmeleri. Gökhan N, Çavuşoğlu H (eds). Textbook of medical physiology. 7. Edition, İstanbul, 1986;75:1275-1291.
3. Tetiker N. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. İstanbul, 2006, S:39-40.
4. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hipopituitarizm in an adult caucasian population in North Western Spain. Clin Endocrinol. (avf) 2001;55(6):775-40.
5. Saygılı F, Zengi A. Hipopituitarizm. Türkiye Klinikleri 2006,2 (37):19-25.
6. Rodriguez R, Andersen B. Cellular determination in the anterior pituitary gland: Pit-1 and Prop-1 mutations as causes of human combined pituitary hormone deficiency. Minerva Endocrinol 2003;28:123-33.
7. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency:does the genotype matter? Clin Endocrinol (oxf) 2005;63(2):121-30.
8. Vnencak-Jones CL, Philips JA, Chen EY, et al. Molecular basis of growth hormone gene deletions. Proc Natl Acad Sci 1988;85(15):5615-9.

9. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155-7.
10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Çalışma Grubu, Hipofiz hastakıkları tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2008, sayfa: 30-31.
11. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact* 1937;45:189-214.
12. Glinski LK, Z. Kazuistki zmain anatomo-patologicznych w przysada mozgowej. *Przogl Lek* 1913;52:13-14.
13. Simmonds M. Uber hypophysisschwund mit todlichem ausgang. *Dtsch Med Wschr* 1914;40:322-323.
14. Sheehan HL. Simmond disease due to postpartum necrosis of the anterior pituitary following postpartum hemorrhage. *Q J Med* 1939;32:277-309.
15. DiZegera G, Kletzky DA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using sequential pituitary stimulation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:348-353.
16. Cook JE, Bean WB, Franklin M, Embick JF. Postpartum necrosis of the anterior lobe of pituitary gland. *Arch Intern Med* 1951;87:517-532.
17. Abs R, Bengsston B-A, Hernberg-Stahl E, Monsan JP, Tauber JP, Wilton P, Wüster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical caresteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.
18. Toogood A, Shalet S. GH deficiency and the degree of hypo pituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:443-4 (Replay). (Rosen T, Bengsston B-A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
19. Sheehan HL. The frequency of postpartum hypopituitarism. *J Obstet Gyneacol Br Commonw* 1965;72:103-11.
20. Comte L. Contriution a l'etude de l'hypophse humaine, Doctoral thesis. Lausanne, Switzerland 1898.
21. Goluboff LG, Ezrin C. Effect of pregnancy on the somatotroph and prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:1533-8.
22. Molitch ME. Pituitary disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:457-70.
23. Bergland RM, Ray BS, Torack RM. Anatomical variations in the pituitary gland and adjacent structures in 225 human autopsy cases. *J Neurosurg* 1968;28:93-9.

24. Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in acute phase. *J Intern Med* 1998;244:261-6.
25. Roberts DM. Sheehan's syndrome 2. *Am Fam Physician*. 1998;244:261-6.
26. Gupta D, Gaiha M, Mahajan R, Daga MK. Atypical presentation of sheehan's syndrome without postpartum hemorrhage. *J Assoc Physicians India* 2001;49:386-7.
27. Engelberth O, Jezkova K, Bleha O, Malek J, Bendl J. Autoantibodies in Sheehan's syndrome. *Vnitr Lek* 1965;11:737-41.
28. Patel MC, Guneratne N, Haq N, West TE, Weetman AP, Clayton RN. Peripartum hypopituitarism and lymphocytic hypophysitis. *QJM* 1995;88:571-80.
29. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4137-41.
30. Lopez-Karpovitchs X, Larrea F, Cardenas R, Valencia X, Piedras J, Diaz- Sanchez V, Alarcon-Segovia D. Peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobulins in Sheehan's syndrome and normal women during the menstrual cycle. *Rev Invest Clin*. 1993;45:247-53.
31. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:613-8.
32. Bakiri F, Bendib SE, Maouri R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest* 1991;14:193-6.
33. Fleckman AM, Schubart UK, Danziger A, Fleisher N. Empty sella of normal size in Sheehan's syndrome. *Am J Med* 1983;75:585-91.
34. Lust K, McIntyre HD, Morton A. Sheehan's syndrome-acute presentation with hyponatremia and headache. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:348-351.
35. Haddock L, Vega LA, Aguilo F, Rodriguez O. Adrenocortical, thyroidal and human growth hormone reserve in Sheehan's syndrome. *John Hopkins Med J* 1972;131:80-99.
36. Özbey N, İnanç S, Aral F, Azezli A, Orhan Y, Sencer E, Molvalılar S. Clinical and laboratory evaluation of 40 patients with Sheehan's syndrome. *Isr J Med Sci* 1994;30:826-9.
37. Keleştimur F. GH deficiency and the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:443-4.
38. Keleştimur F. Hyperprolactinemia in patient with Sheehan's syndrome *South Med J* 1992;85:1008-10.

39. Güven M, Bayram F, Güven K, Keleştimur F. Evaluation of patients admitted with hypoglycemia to a teaching hospital in Central Anatolia. *Postgrad Med J* 2000;76:150-2).
40. MacCagnan P, Oliveria JH, Castro V, Abucham J. Abnormal circadian rhythm and increased non-pulsatile secretion of thyrotrophin in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:439-47.
41. Sasaki H, Shijyo H, Cugini P, Kawasaki T, Okumura M. Simultaneous occurrence of postpartum hypopituitarism (Sheehan's syndrome) and transient resolving thyrotoxicosis due to postpartum painless thyroiditis. *South Med J* 1992;85:660-2.
42. Watanobe H, Kawabe H. Painless thyroiditis developed in patient with Sheehan's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1997;20:335-7.
43. Sheehan HL. Atypical hypopituitarism. *Proc Royal Soc Med* 1961;54:43-8.
44. Stacpoole PW, Kandell TW, Fisher WR. Primary empty sella hyperprolactinemia, and isolated ACTH deficiency after postpartum hemorrhage. *Am J Med* 1983;74:905-8.
45. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS. Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:99-104.)
46. Grimes HG, Brooks MH. Pregnancy in Sheehan's syndrome. Report of a case and review. *Obstet Gynecol Surv* 1980;35:481-8.
47. Sheehan HL, Murdoch R. Postpartum necrosis of anterior pituitary. Effect of subsequent pregnancy. *Lancet* 1938;2:123.
48. Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function tests in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:303-11.
49. Çolakoğlu M, Erçal T, Karslioglu S. Commencement of normal menstrual cycles after 17 years in patient with Sheehan's syndrome. *Am J Med* 1987;82:578.
50. Farmer TW, Flowers CA, Jr. Neurologic manifestations of postpartum pituitary insufficiency. *Neurology* 1955;5:212-4.
51. Lavalley G, Morcos R, Palardy J, Aube M, Gilbert D. MR on nonhemorrhagic postpartum pituitary apoplexy. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1939-41.
52. Sheehan HL, Whitehead R. The neurohypophysis in post-partum hypopituitarism. *J Pathol Bacteriol* 1963;85:145-69.
53. Whitehead R. The hypothalamus in post-partum hypopituitarism. *J Pathol Bacteriol* 1963;86:55-67.

54. Arnaut MA, Ajlouni K. Plasma vasopressin responses in postpartum hypopituitarism: impaired response to osmotic stimuli. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:494-8.
55. Kan AK, Calligerous D. A case report of Sheehan syndrome presenting with diabetes insipidus. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1998;38:224-6.
56. Jialal I, Naidoo C, Norman RJ, Rajput MC, Omar MA, Joubert SM. Pituitary function in Sheehan's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984;63:15-19.
57. Hashimoto K, Takao T, Makino S. Lymphocytic aneohypophysitis and lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Endocr J* 1997;44:1-10.
58. Iwaoka T. A case of hypopituitarism associated with Hashimoto's thyroiditis and candidiasis: lymphocytic hypophysitis or Sheehan's syndrome? *Endocr J* 2001;48:585-90.
59. Leiba S, Schindel B, Weinstein R, Lidor I, Freidman S, Matz S. Spontaneous postpartum regression of pituitary mass with return of function. *JAMA* 1986;255:230-2.
60. McGrail KM, Beyerl BD, Black PM, Klibanski A, Zervas NT. Lymphocytic adenohypophysitis of pregnancy with complete recovery. *Neurosurgery* 1987;20:791-3.
61. Keleştimur F, Auernhammer C, Çolak R, Gomez JM, Molvalilar S, Koltowska-Haggström M, Jönsson PJ, Goth MI. The baseline characteristics and the effects of GH replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome as compared to non-functioning pituitary adenoma. *The Endocrine Society's 85th Annual Meeting 2003 Jun 19-22; Philadelphia, USA.* 589.
62. Gölgeli A, Tanriverdi F, Süer C, Gökce C, Özesmi C, Bayram F, Keleştimur F. Utility of P300 auditory event-related potential latency in detecting cognitive function in growth hormone (GH) – deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;150:153-9.
63. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: Disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006;9:35-45.
64. Daniel JC, Dave R, Daniel C, et al. Lymphocytic hypophysitis occurring simultaneously with a functioning pituitary adenoma. *Endocrine j* 2008, 55(4), 729-735.

65. Ünlühızarıcı K, Bayram F, Çolak R, Öztürk F, Selçuklu A, Durak AC, Keleştimur F. Distinct radiological and clinical appearance of lymphocytic hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1861-1864.
66. Dubuisson AS, Beckers A, Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: Clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(1):63-70.
67. Dökmetaş HS, Selçuklu A, Colak R, et al. Pituitary apoplexy probably due to TRH and GnRH stimulation tests in a patient with acromegaly. *J Endocrinol Invest* 1999;22(9):698- 700.
68. Semple PL, Webb MK, Villiers JC, Laws ER. Pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2005;56:65-72.
69. Saygılı F. Hipofiz hastalıkları. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (eds). *Endokrinoloji El Kitabı*, 3.baskı, İzmir Güven Kitabevi;2004:73-101.
70. Toogood A, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis, and Management, *Endocrinol Metab Clin N Am* 37(2008) 235-261.
71. Kamel N. Adeno-Hipofiz. Erdogan G, Koloğlu S (eds). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2.baskı. MN Medikal & Nobel; 2005:70-99.
72. Holmes SJ, Shalet SM. Characteristics of adults who wish to enter a trial of growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:613-8.
73. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, et al. Serum lipid levels in growth hormone deficient men. *Metabolism* 1994;43:199-203.
74. Klibanski A. Growth hormone and Cardiovascular risk markers. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(Suppl):109-15.
75. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, et al. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;137:240-5.
76. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361(9372): 1881-93.
77. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions. Signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19(3):225-68.
78. Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest* 2007;30(4):268-73.
79. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the

- Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
80. Toogood A, Jones J, O'Neill P, et al. The diagnosis of severe growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:569-76.
 81. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.).
 82. Bolu ŞE. Hipofiz hastalıkları tanısında kullanılan testler. *Türkiye Klinikleri* 2006;2 (37):5-18.
 83. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P et al. Comparison between insülin induced hypoglycemia and growth hormone (GH) releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1615-8.
 84. Gürsoy G. Hipopituitarizm. Editör: Kamel N. *Klinik Endokrinoloji, Endokrinolojide Laboratuvar-I, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları* 2000;4:27-41.
 85. Dökmetaş HS, Çolak R, Ünlühızarıcı K. Adrenal yetmezlik düşünölen vakalarda hipotalamohipofizer- adrenal (HHA) aksın değeriendirilmesi. *CÜ Tıp Fakölteı Dergisi* 1998;20:323-8.
 86. Dökmetaş HS. Adrenal Fonksiyonların Değeriendirilmesi (Glukokortikoidler, Mineralokortikoidler). *Türkiye Klinikleri* 2005; 1(3):71-79.
 87. Grinspoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-31.
 88. Clayton RN. Short Synacthen test versus insülin stress test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: controversy revisited. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(2):147-9.
 89. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:823-6.
 90. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low-dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol.* 1996;44:151–156.).
 91. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N, Apter C, Stern N. The role of the low dose (1µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1301-5.

92. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, et al. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):838-43.
93. Nelson JC, Tindall DJ. A Comparison of the adrenal responses to hypoglycemia, metyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978;275(2): 165-72.
94. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;4:336(8710):285-8.
95. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357(9254):425-31.
96. Bengtsson BA, Koppeschaar HP, Abs R, et al. Growth hormone replacement therapy is not associated with any increase in mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4291-2.
97. Keleştimur F. Sheehan's syndrome, *Pituitary* 6: 181-188, 2003.
98. Bayram F, Ünlühizarci K, Keleştimur F. A Retrospective investigation of the patients with Sheehan's syndrome seen in Erciyes University Medical School Hospital during the last 7 years. *Tur JEM* 6(3), 1996, s. 279-291.
99. İnanç ES. Sheehan Sendromlu Hastaların Endokrinolojik Açından Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1991.
100. Ratarasarn C, Rajatanavin R, Himathongkam T: Salient clinical features of Sheehan's syndrome. *J Med Assoc Thai* 1989;72:41-47.
101. Paşa S. Sheehan sendromlu hastalarda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve growth hormon dışı replasman tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkileri. Uzmanlık tezi. Diyarbakır, 2006.
102. Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3861-8.
103. Purnell DC, Randall RV, Ryneerson EH. Postpartum pituitary insufficiency: (Sheehan's syndrome): Review of 18 cases. *Mayo Clin Proc* 1964; 39:321-331.
104. Roberts DM. Sheehan's syndrome. *Am Fam Physician* 1998;244:261-6.
105. Dökmetaş HS, Yöner Ö, Korkmaz S. A case of hypopituitarism diagnosed simultaneously with subacute thyroiditis. *Fırat Tıp Dergisi* 2002;7:4,889-892.

106. Dökmetaş HS, Kilicli F, Korkmaz S. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(5):279-283.
107. Sert M, Tetiker T, Kirim S. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J* 2003, 50(3),297-301.
108. Samaan NA. Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:145-54.
109. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, et al. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5987-92.
110. Iida M, Takamoto S, Masuo M, et al. Transient lymphocytic panhypophysitis associated with SIADH leading to diabetes insipidus after glucocorticoid replacement. *Internal medicine* 2003, 42:991-995.
111. Diederich S, Franzen NF, Bähr V, et al. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol* 2003;148(6):609-617.
112. (Gokalp et. all, *Ann Hematology* (2009) 88:405-410.
113. Nishiyama S, Takano T, Hidaka Y, et al. A case of postpartum hypopituitarism associated with empty sella: Possible relation to postpartum autoimmune hypophysitis. *Endocr J* 1993;40:431-438.
114. Jialal I, Desai RK, Rajput MC, Naidoo C, Omar MAK, Joubert S. Prolactin secretion in Sheehan's syndrome: Responses to thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide. *J Reprod Med* 1986;31:487-490.
115. Schneeberg NG, Perloff WH, Israel SL. Incidence of unsuspected Sheehan's syndrome. *JAMA* 1960; 172:20-27.
116. Jialal I, Moodley J, Joubert S. Successful pregnancy following clomiphene citrate therapy in Sheehan's syndrome. *Fertil Steril* 1984;42:796-797.
117. Martin JE, MacDonald PC, Kaplan MN. Successful pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *N Eng J Med* 1970; 282:425-426.
118. Aono T, Minagawa J, Kinugasa T, Tanizawa O, Kurachi K. Response of pituitary LH and FSH to synthetic LH-releasing hormone in normal subjects and patients with Sheehan's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 1046-1052.
119. Synder PJ. Diagnosis of hypopituitarism. Uptodate 14.1, 2006.
120. Özişik U. Hipotalamo-hipofizer sistem hastalıklarında hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul, 1992.

121. Landon J, Greenwood FC, Stamp TCB, Wynn V. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J Clin Invest* 1966; 45:437-449.
122. Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, Dinesen B, Rushede J. Reliability of the 30 minute ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47, 272-274.
123. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycemia in corticosteroid treated and normal subjects. *Br J of Surgery* 1969;56, 216-219.
124. Tanrıverdi F. Kafa travmasına bağlı hipofiz yetmezliği gelişiminde APO E polimorfizminin araştırılması. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Kayseri, 2007.
125. Dökmetas HS, Çolak R, Kelestimur F, Selçuklu A, Unluhizarci K, Bayram F. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3713-3719.
126. Frantz AG, Rabkin MT. Human growth hormone: Clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids. *N Eng J Med* 1964; 271:1375-1381.
127. Bhatnagar N. Assessment of anterior pituitary function using the combined insulin stress test. *Natl Med J India* 1992;5(3):129-33.
128. Butler PC, Rizza RA. Regulation of carbohydrate metabolism and response to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18-1-19.
129. Özbey N. Büyüme hormonu hastalıkları. *Türkiye Klinikleri* 2006;2 (37):30-36.
130. Colao A, Carolina DS, Rosario P, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1919-24.
131. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386 –2390.

132. Lees B, Pugh M, Siddle N, Stevenson JC. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established on hormone replacement therapy. *Osteop Int* 1995;5:344 –348.
133. Gökalp et. all *Gynecological Endocrinology*, May 2009: 25(5).
134. Robert D. Murray, Adams JE, Shalet SM. A Densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):432–43.
135. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994, 9;330(23):1651-62.
136. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, et al. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5471-7.