



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI**

**HİPOFİZER FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
DÜŞÜK DOZ ACTH TESTİ, GLUKAGON TESTİ VE İNSÜLİN
TOLERANS TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. YASİN ŞİMŞEK

KAYSERİ-2013



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
BİLİM DALI**

**HİPOFİZER FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
DÜŞÜK DOZ ACTH TESTİ, GLUKAGON TESTİ VE İNSÜLİN
TOLERANS TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. YASİN ŞİMŞEK

Danışman

Prof. Dr. H. FAHRETTİN KELEŞTEMUR

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı, başta hocamız Prof. Dr. H. Fahrettin KELEŞTEMUR olmak üzere, hocalarım Prof. Dr. Fahri BAYRAM, Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI, Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ ve Doç. Dr. Züleyha KARACA'ya; tezimin tüm aşamalarında gösterdiği ilgi ve desteğinden dolayı tez danışman hocam sayın Prof. Dr. H. Fahrettin KELEŞTEMUR'a; her zaman bana destek olan Uzm. Dr. İlkay ÇAKIR, Uzm. Dr. Gülşah ELBÜKEN, Uzm. Dr. Halit DİRİ, Uzm. Dr. Sülbiye ARIBAŞ'a ve birlikte çalıştığımız tüm iç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlilerine; başta sorumlu hemşire Songül ATAĞLI, test hemşiremiz Nilgün YILDIRIM ve diyabet hemşiremiz Sacide KILIÇ olmak üzere Endokrinoloji Bilim Dalı'nın (servis ve poliklinik dahil olmak üzere) birbirinden iyi niyetli, özverili ve çalışkan hemşirelerine, sekreterlerine, postalarına ve temizlik görevlilerine; beraber çalışma fırsatı bulduğum diğer bölümlerdeki tüm çalışanlara; tezimde gönüllü olma özverisini gösteren sevgili hastalarım ve ailelerine; üzerimde emeği olan ve burada saymayı unutmuş olabileceğim herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme, eşim Dr. Zühal ÖZER ŞİMŞEK'e ve kızım Fatma Zehra'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPOFİZ BEZİ	3
2.1.1.Hipofiz Bezinin Anatomisi	3
2.1.2.Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar	4
2.1.2.Gonadotropinler	5
2.1.3.Hipofiz Hormon Eksikliği	8
2.3.Hipofiz Hormon Eksikliği Belirti ve Bulguları:	9
2.2.HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS	11
2.3.HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER	12
2.3.1.İnsülin Tolerans Testi:	13
2.3.2.Glukagon Stimülasyon Testi:	15
2.3.3.ACTH stimülasyon testi:	16
2.3.4.Metirapon Testi	17
2.3.5.CRH Stimülasyon Testi	17

2.3.6.Arjinin Vazopressin Testi.....	18
2.3.7.Trier Sosyal Stres Testi	18
3.MATERYAL VE METOD	19
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇLAR.....	46
7.KAYNAKLAR.....	48
ONAY	60

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
DD- ACTH	: Düşük doz adrenokortikotrop hormon
GH	: Growth hormon (Büyüme hormonu)
L4	: L-tiroksin
GST	: Glukagon stimülasyon testi
İTT	: İnsülin tolerans testi
HHA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
AVP	: Arjinin-vazopressin
PRL	: Prolaktin
TSH	: Tiroid stimülan hormon
FSH	: Folikül stimülan hormon
LH	: Luteinize edici hormon
ADH	: Anti-diüretik hormon
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
hCG	: Human koriyonik gonadotropin
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GHRH	: Growth hormon salgılatıcı hormon
POMC	: Proopiomelanokortin
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
11-DOC	: 11-deoksikortizol
RIA	: Radioimmuno assay
IRMA	: İmmüno radiometric assay
S.E.M	: Standart error mean
F	: Kortizol
cAMP	: Siklik AMP
VKİ	: Vücut kitle indeksi,
DM	: Diabetes mellitus

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1:	Hipofiz hormonları	5
Tablo 2:	Hipofiz yetmezliği sebepleri	9
Tablo 3:	18 yaş ve üstü için hastalarda İTT için önerilen insülin dozları.....	14
Tablo 4:	Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri.....	23
Tablo 5:	Çalışmaya alınan hastaların tanıları.....	24
Tablo 6:	İnsülin tolerans testindeki kan glikozu açısından hastaların Karşılaştırılması.....	25
Tablo 7:	Testlerin ortalama bazal ve pik kortizol değerlerinin karşılaştırılması ..	25
Tablo 8:	Ortalama bazal kortizol değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması.	26
Tablo 9:	Ortalama pik kortizol değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması.....	26
Tablo 10:	DD-ACTH Testi'nde test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri	26
Tablo 11:	GST testinde test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri.....	27
Tablo 12:	İnsülin tolerans testinde test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri	27
Tablo 13:	Testlerin ortalama pik kortizol değerleri.....	29
Tablo 14:	Ortalama pik kortizol değerlerine göre testlerin korelasyon.....	30
Tablo 15:	Bazal kortizol düzeylerine göre tümöral ve non-tümöral tanıli hastalarda testlerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 16:	Ortalama pik kortizol düzeylerine göre tümöral ve non-tümöral tanılı hastalarda testlerin karşılaştırılması	31

Tablo 17: Prolaktinoma tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu	32
Tablo 18: Non-fonksiyone adenom tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu	32
Tablo 19: Akromegali tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu	32
Tablo 20: Sheehan sendromu tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu	33
Tablo 21: DD-ACTH Testi ve GST referans alınarak yapılan İTT eşik değerleri	38
Tablo 22: İnsülin tolerans testi referans alınarak yapılan. DD-ACTH Testi ve GST eşik değerleri	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1:	Hipotalamus-hipofizer portal sistem	4
Şekil 2:	Hipotalamus-hipofizer-adrenal aks.....	7
Şekil 3:	HHa aks fonksiyonu ve dinamik testler	13
Şekil 4:	Hastaların tanıları	24
Şekil 5:	DD-ACTH testinde test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri..	26
Şekil 6:	GST ‘de test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri... ..	27
Şekil 7:	İTT’de glikoz <40 mg/dl olan hastaların test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri	28
Şekil 8:	İTT’de glikoz>40 mg/dl olan hastaların test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri.	28
Şekil 9:	GST ile İTT’nin pik kortizol değerlerine göre uyumu	29
Şekil 10:	DD-ACTH Testi ile İTT’nin pik kortizol değerlerine göre uyumu.....	30
Şekil 11:	GST ile DD-ACTH Testi’nin pik kortizol değerlerine göre uyumu	30
Şekil 12:	Düşük eşik değerlere göre testlere verilen cevaplar	34
Şekil 13:	Yüksek eşik değerlere göre testlere verilen cevaplar.....	35
Şekil 14:	Düşük eşik değerlerle İTT’ye göre testlere verilen cevaplar ve testler arası uyumluluk	36
Şekil 15:	Yüksek eşik değerlerle İTT’ye göre testlere verilen cevaplar ve testler arası uyumluluk	37

ÖZET

Amaç: Hipofizer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksı değerlendirmede insülin tolerans testi (İTT), düşük doz ACTH (DD-ACTH) Testi ve glukagon stimülasyon testlerinin (GST) karşılaştırılması

Materyal ve Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Endokrinoloji Kliniğinde, 16-68 yaşları arasında, herhangi bir nedenle hipofiz hormon eksikliği şüphesi olan 150 hasta (59 erkek, 91 kadın) alınmıştır. İTT sırasında glikoz 40 mg/dl'nin altına düşmeyen ve glikoz ölçüm sonucu elde edilemeyen hastalar pik kortizol seviyelerinin değerlendirilmesine testin yeterliliğinden emin olunamadığı için alınmadı. Böylece pik kortizol seviyelerinin değerlendirilmesine 128 hasta dahil edildi. Testlerden en az 24 saat önce glukokortikoid, GH replasmanı alan hastaların replasmanına ara verildi. L4 replasmanına devam edildi. Bütün hastalar testler öncesi ötiroid hormon seviyelerine sahipti. Testler aralarında en az 24 saat olacak şekilde yapıldı. Testlerin başlangıcında ve daha sonra belli aralıklarla plazma kortizol düzeyi ölçümü için örnekler alındı.

Bulgular: Testlerin bazal ve pik kortizol seviyeleri arasında anlamlı fark izlendi. Her üç testde de istatistiksel olarak anlamlı kortizol artışı sağladı. Testlerin bazal ve pik kortizol seviyelerinin korelasyonuna bakıldığında anlamlı korelasyon izlendi. Hastalar tanılarına göre tümöral ve tümöral olmayan nedenlere sahip olanlar diye iki gruba ayrıldığında testlerin ortalama pik kortizol seviyelerinin karşılaştırılmasında GST ve İTT testlerinin ortalama pik kortizol seviyeleri arasında iki grup arasında fark yokken DD-ACTH Testi'nde tümöral nedene sahip hastaların ortalama pik kortizol seviyeleri tümöral olmayan nedene sahip hastalara göre anlamlı yüksekti. Testlerin hastaların tanılarına göre korelasyonlarına bakıldığında; Sheehan Sendromu tanılı hastalarda testler en yüksek korelasyon oranlarına sahipken en düşük korelasyon oranları akromegali hastalarında saptandı. Üç testin DD-ACTH testi $>12,5 \mu\text{g/dl}$, GST >10.7

$\mu\text{g/dl}$ ve İTT > 18.0 $\mu\text{g/dl}$ eşik değerlere göre uyum oranı % 40.6 ve DD-ACTH testi ile GST'nin uyum oranı % 87,5 olarak hesaplandı. Her üç test için de uluslararası yaygın olarak kullanılan eşik değer olan 18.0 $\mu\text{g/dl}$ 'ye göre testlerin uyum oranı % 50.6 ve DD-ACTH Testi ile GST'nin uyum oranı % 67.1 olarak hesaplandı. DD-ACTH Testi ve GST referans alınarak yapılan ROC analizinde İTT'nin uluslararası kabul edilen eşik değeri olan 18 $\mu\text{g/dl}$ değerinin % 100 sensitivite ve % 29 spesifitesi olduğu ve spesifitesinin düşük olduğu gözlemlendi. İTT alındığında DD-ACTH Testi için 12.5 $\mu\text{g/dl}$ 'nin % 30 sensitivite ve % 100 spesifiteye sahip olduğu; GST için 10.7 $\mu\text{g/dl}$ 'nin % 36 sensitivite ve % 87.5 spesifiteye sahip olduğu saptandı.

Sonuçlar: Her üç testte elde edilen sonuçlara göre ideal test olmadığı için HHA aksı değerlendirirken öncelikle bazal hormon değerleri bakılmalı, HHA aks yetmezlik şüphesi devam ediyorsa en azından iki testle değerlendirilmelidir. HHA aksı değerlendirmek için test seçerken vaka açısından testin sensitivitesi mi yoksa spesifitesi mi önemli olduğuna karar verip test seçilmelidir. İdeal olarak kabul edilen İTT'nin düşük spesifitesi olduğundan doğrulama testi olarak uygun bir test olmadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: ACTH stimülasyon testi, glukagon stimülasyon testi, insülin tolerans testi, HHA aks.

ABSTRACT

Aim: This study was performed to compare low dose ACTH test, glucagon stimulation test and insulin tolerance tests for evaluation of HPA axis in patients with pituitary disorders.

Material & Method: One hundred-fifty patients with pituitary disorders were included in the study. Range of ages of the patients were 16-68 year-old. The patients were evaluated in terms of basal and peak cortisol levels by using insulin tolerance test, glucagon stimulation test and low dose ACTH stimulation test. 22 patients without hypoglycemia in insulin tolerance test were excluded when the peak cortisol levels were evaluated. Tests were performed respectively and there was at least 24 hours between each test. Blood samples were taken from the individuals for measurement of the basal cortisol and at certain time points after administration of each test to measure plasma cortisol levels. All of the patients were euthyroid before the basal hormones assay and dynamic test. At least 24 hours ago, cortisol, GH and gonadal hormone replacements were stopped.

Results: There was a statistically significant difference between basal and peak levels of cortisol in all tests ($p < 0.05$). There was a correlation between all of the tests according to basal and peak cortisol levels. We compared the tests according to diagnosis of the patients. There were no statistical difference between the patients with/without tumoral causes in terms of mean basal and peak cortisol levels in GST and ITT. However there was a statistically significant difference in low dose ACTH test between the patients with/without tumoral causes ($p: 0.02$). According to different diagnosis, the most significant correlation was found in patients with Sheehan's syndrome, however the lowest correlation was found in patients with acromegaly in each test itself according to basal and peak cortisol levels. According to ITT (cortisol ≥ 18 $\mu\text{g/dl}$) cut-off levels we examined a new cut-off value for low dose ACTH test and GST by using ROC curve analysis. For LD-ACTH test, 12.5 $\mu\text{g/dl}$ had 30 %

sensitivity and 100 % specificity and 18 µg/dl had 52 % sensitivity and 85% specificity. For GST, 10.7 µg/dl had 36 % sensitivity and 87 % specificity and 18 µg/dl had 74 % sensitivity and 60 % specificity.

Conclusion: There are a variety of different cut-off levels, sensitivity, specificity and correlation ratios, so we should choose the dynamic test according to our expectation. We should use at least two tests to diagnose hypopituitarism. According to our findings, ITT is not an ideal test due to low specificity. In our opinion, ITT may not be suitable as a verification test.

Key words: Low dose ACTH stimulation test, glucagon stimulation test, insulin tolerance test, HPA axis.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks strese karşı uygun kortizol cevabının verilmesinde çok önemlidir. HHA aksı değerlendirmede bazal ACTH, kortizol ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü ilk basamaktır. DHEAS ölçümü rutinde kullanılmamaktadır. ACTH'nın ölçümünde metodolojik ve uygun koşullarda alınıp (antikoagülanlı tüpe alınıp hemen serum ayrıştırılmalı ve soğuk zincirde laboratuara ulaştırılmalıdır) çalışılması konusunda sıkıntılar olduğu için bazal ACTH ölçümü tanısal amaçlı sık kullanılmamaktadır. Bazal kortizol düzeyi de adrenal yetmezlik tanısında kullanılan önemli bir parametredir. Normal serum kortizolü 5-20 µg/dl arasındadır [1]. Stabil kişilerde genellikle kortizol seviyesinin ≤ 3 µg/dl olması adrenal yetmezliği düşündürürken, ≥ 18 µg/dl olması adrenal yetmezliği ekarte ettirir. Bazal kortizol seviyeleri 9-18 µg/dl olmasına rağmen %15 ihtimalle adrenal yetmezlik olabilmektedir [2]. Ciddi adrenal yetmezlik dışında subklinik ya da ılımlı adrenal yetmezliği olan vakalarda bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin tanıya katkısı sınırlı olmaktadır [3].

Bazal değerlerin HHA aks değerlendirilmesinde yeterliliği sınırlı olduğu için genellikle dinamik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler; İTT, kısa (standart, 250 µg) ACTH stimülasyon testi, (1 µg) DD-ACTH stimülasyon testi, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) stimülasyon testi, metirapon testi, glukagon testi ve Arginin vazopressin (AVP) stimülasyon testidir [4].

İnsülin tolerans testi otoriteler tarafından HHA aksı değerlendirmede altın standart kabul edilmektedir [2, 5, 6]. Testin çeşitli kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. İskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir.

İTT'nin yeterli uyarı yapabilmesi için kan glikoz seviyesinin çeşitli kaynaklarda 2.2 mmol/l (40 mg/dl) ve altı değerlere inmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir.

Glukagonun i.m. uygulanmasının HHA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir [7]. GST, İTT'nin literatürde ciddi kontrendike olduğu durumların varlığı ve GHRH gibi diğer alternatif testlerin ulaşılabilirliğinde sorun olması nedeniyle geliştirilmiş bir testtir. Kolay ulaşılabilir olması, tekrarlanabilirliği, HHA ve GH-IGF-1 aksının beraberce değerlendirilebilmesi, güvenli ve çok az kontrendike durum olması nedeniyle hipofizer yetmezliği olan hastalarda iyi bir alternatif testtir [8].

ACTH stimülasyon testi de uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için sıkça kullanılmaktadır. İTT'ye alternatif olarak önerilmektedir. ACTH testi 1 ve 250 µg olarak iki ayrı şekilde yapılır. 1 µg ACTH testine düşük doz, 250 µg olana da standart doz ACTH testi de denilmektedir. 250 µg ACTH testinin İTT ile benzer derecede uyarı yaptığı gösterilmiştir, [9] fakat bazı otoriteler tarafından 250 µg ACTH'ın suprafizyolojik uyarı yaptığı 1 µg ACTH'ın daha fizyolojik olduğu ve İTT ile standart doza göre daha iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [10].

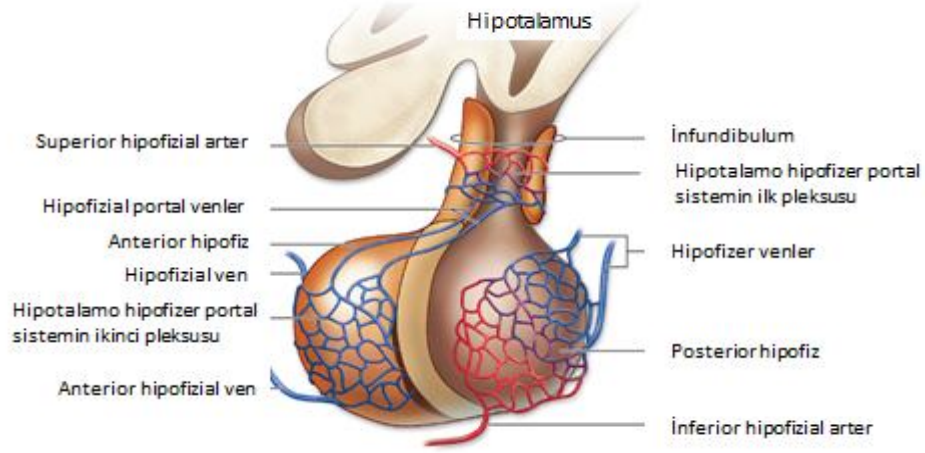
DD-ACTH Testi, İTT ve GST'nin birbiriyle karşılaştırıldığı hipofizer fonksiyon bozukluğu olan, değişik yaş grupları üzerinde yapılan bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışma da üç testin sensitivite, spesifite ve uyum oranlarının karşılaştırılması, değişik tanılardaki korelasyonlarına bakılması ve kullanılabilecek eşik değerlerin belirlenmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOFİZ BEZİ

2.1.1.Hipofiz Bezinin Anatomisi

Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunur. Hipofiz bezi, hipofiz sapı ya da infundibulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusta median eminense bağlıdır. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür ve sella tursikanın üst kısmında dura tabakası, hipofiz sapı için süngerimsi diyafragma sellayı oluşturur. Erişkinde hipofiz bezi ortalama 600 mg ağırlığında ve en uzun çapı 13 mm dir. Bez boyutu çok doğum yapmış kadınlarda ve gebelik boyunca farklılıklar gösterebilir. Gebelikte ağırlığı 1 grama kadar çıkabilir [11]. Hipofiz yoğun kanlanması olan bir bezdir. Superior hipofiziyal arter hipotalamusu beslemek üzere internal karotid arterden ayrılır. Median eminens içinde kapiller ağ oluşturarak kan-beyin bariyerini oluşturur. Hipotalamus ve hipofiz arasında kısa ve uzun olmak üzere iki tip portal dolaşım vardır. Portal dolaşım özellikle anterior hipofiz ve hipotalamus arasında yoğunlaşmıştır. Bu sayede hipotalamusta üretilen salgılatıcı ve inhibitör hormonlar sistemik dolaşıma katılmadan hipofiz bezine ulaştırılır. Hipofiz bezinden median eminense doğru retrograd akım da vardır. Bu sayede lokal geri besleme mekanizmalarının işlemesi sağlanır. Ayrıca superior hipofiziyal arterin stalk dallarından oluşan internal kapiller pleksusun kontraktıl özelliği de hipotalamus-hipofiz arasındaki lokal kontrole katkıda bulunur [12]. Posterior hipofiz bezi özellikle inferior hipofiziyal arterin dalları tarafından beslenir. Hipofiz bezi iskemik hadiselerle oldukça duyarlıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Hipotalamo- hipofizer sistem

Hipofiz bezi, küçük damarsız bir bölge olan pars intermedia ile ayrılan 2 loba sahiptir. Anterior lob; hipofizin %80'ini oluşturur. Embriyolojik olarak farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan Rathke kesesinden köken alır [13]. Ön hipofizde beş hücre tipi bulunur ve bunlar altı çeşit peptid hormonu üretir. Somatotroplar büyüme hormonu (GH), laktotroplar prolaktin (PRL), tirotroplar tiroid uyarıcı hormonu (TSH), kortikotroplar, kortikotropin (adrenokortikotropik hormon (ACTH)) öncüleri olan proopiomelanokortini, gonadotroplar hem luteinizan hormon (LH) hem de folikül stimülan hormonu (FSH) üretir. Arka lob, nörohipofiz olarak adlandırılan işlevsel bir birimdir ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden; hipofiz sapını oluşturan nöronal aksonlardan ve median eminens veya arka loptaki nöronal uçlardan oluşur. AVP ve oksitosinin salgılanmasından sorumludur (Tablo 1) [14].

2.1.2. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar

Ön hipofiz hormonları: Ön hipofiz hücreleri, hipotalamik nöronlar tarafından üretilip, median eminens kapillerlerine salgılanan ve portal venler ile ön hipofize taşınan salgılayıcı, baskılayıcı ve nöropeptid-salgılatıcı hormonlar ile kendi kendilerini kontrol ederler. Ön hipofizden toplam 6 adet peptid hormon salgılanır [14].

Tablo 1: Hipofiz hormonları

Ön hipofiz Hormonları	Arka hipofiz hormonları
GH	AVP
TSH	Oksitosin
FSH	
LH	
ACTH	
Prolaktin	

Prolaktin

Laktotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 15-25 ini oluştururlar. Laktotrop hücre sayısı yaşla değişmemekle birlikte gebelik ve laktasyon sırasında hiperplazi olmaktadır ve doğum sonrası birkaç ay içinde normale dönmektedir [15]. PRL üreten hücreler genellikle GH üreten hücrelerin etrafına yerleşmiştir [16]. PRL gen ekspresyonunu etkileyen faktörler estrogen, dopamin, TRH ve tiroid hormonlarıdır. PRL 199 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir ve kanda çeşitli boyutlarda dolaşır. Monomerik, dimerik ve polimerik formları vardır. Biyoaktivitesi en yüksek form monomerik formdur [17]. PRL sekresyonu dopaminin inhibitör kontrolü altındadır [18]. PRL'nin esas görevi gebelik ve laktasyon döneminde süt üretimini sağlamaktır. Ek olarak metabolik ve reproduktif birçok etkisi de vardır [19].

2.1.2.Gonadotropinler

Gonadotropinleri yani FSH, LH' yı üreten gonadotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 10-15'ini oluştururlar. Glikoprotein yapıda hormonlardır ve diğer glikoprotein yapıdaki TSH ve hCG ile yapısal homoloji gösterirler. α ve β olmak üzere 2 alt birimden oluşmuşlardır. α alt birim; LH, FSH ve TSH' da aynıdır. β alt birim farklıdır ve aktif olan kısmı oluşturur [20]. Kadınlarda ve erkeklerde LH-FSH salınımı GnRH' nın pulsatil salınımı ile ayarlanır. GnRH salgısının

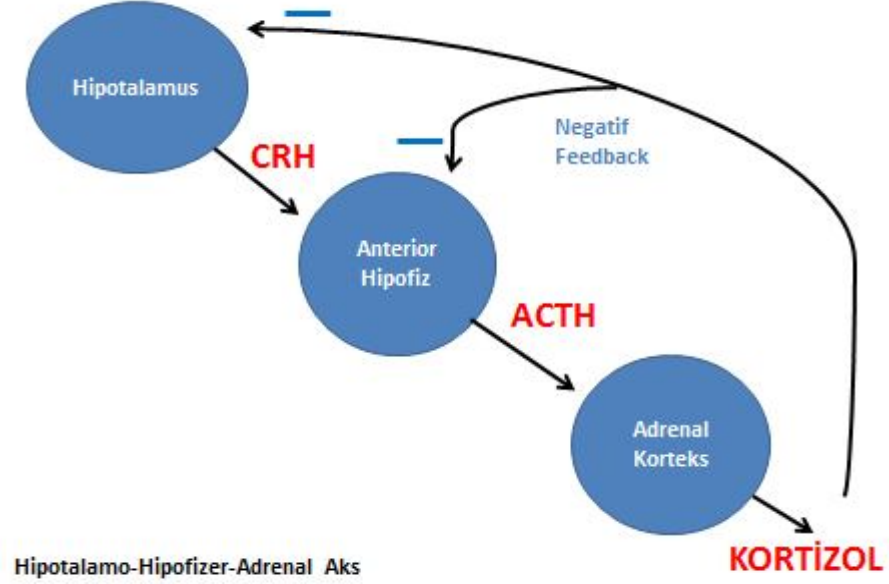
pulsatil doğası gonadotropin sekresyonunun devamı için çok önemlidir [21]. Seks steroidleri gonadotropin sekresyonunu negatif geri bildirimle azaltırlar. LH ve FSH overler ile testis üzerindeki reseptörlere bağlanarak seks steroidleri üretimini ve gametogenezi sağlayarak gonadal fonksiyonları düzenlerler.

Büyüme Hormonu

Somatotrop hücreler anterior hipofizin lateral kısımlarına yerleşmişlerdir ve hipofizer hücrelerin yaklaşık %35-45'ini oluştururlar. Hipofiz bezinde somatotrop hücreler içinde 5-15 mg arasında GH içeren granüller bulunur [22]. GHRH'nin etkileri kısmen somatostatin tarafından inhibe edilir. GHRH'nin pulsatil salınımı vardır ve fizyolojinin devamı için bu gereklidir. Kronik GHRH stimülasyonu (devamlı infüzyon ya da tekrarlayan bolus enjeksiyonlar) GH üreten hücreleri desensitize eder ve GH sekresyonunu azaltır [23]. IGF-1 hipotalamus ve hipofizi etkileyerek, hipotalamustan somatostatin salınımı artırırken hipofizden GH gen ekspresyonunu ve GH sekresyonunu azaltır [24]. Obezite, hipoglisemi, egzersiz ve fiziksel stres GH seviyesini artırırken hiperglisemi, emosyonel stress GH sekresyonunu baskılamaktadır [25-27]. GH büyüme ve birçok metabolik olayda etkilidir.

Adrenokortikotropin Hormon (ACTH)

Kortikotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 20'sini oluştururlar ve fetal olarak en erken tespit edilebilen hipofiz hücre tipidir. 8. gestasyon haftasından sonra tespit edilebilirler. ACTH sentezi prekürsörü olan proopiomelanokortinden (POMC) yapılmaktadır [28]. ACTH sekresyonu adrenal korteks fonksiyonların sağlanması ve strese nöroendokrin cevapta çok önemlidir ve kompleks bir mekanizmayla kontrol edilir. Anterior hipofizden salgılanan ACTH adrenal korteksin zona fasikülata tabakasını uyarak kortizol salgılanmasına neden olur. Kortizol hayat için gerekli en önemli adrenal hormondur [29]. Sağlıklı bireylerde ACTH salgısı hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından düzenlenir. HHA aks birbiri ile hormonal olarak ilişkili olan üç organın ve bunların birbirleriyle etkileşimlerinin oluşturduğu dinamik bir yapıdır (Şekil 2). Organizmanın yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi ve sürdürebilmesi için HHA aks çok büyük öneme sahiptir. Adrenalde salgılanan kortizol de sırasıyla hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif geri besleme etkisi ile ACTH ve CRH salınımını baskılamaktadır.



Şekil 2: Hipotalamus-hipofizer-adrenal aks

Akut ve kronik stres oluşturan pek çok durum HHA aksı etkilemektedir. Strese karşı oluşan yeterli kortizol düzeyi konak immün yanıtını ve kardiyovasküler sistemi düzenler ve homeostazı sağlar. Kritik hastalıklar olarak tanımlanan travma, cerrahi, yanıklar, kanamalar ve enfeksiyon gibi durumlarda salgılanacak olan yeterli kortizol düzeyi organizmanın hayatta kalması için şarttır. Organizma stres oluşturan bir durumla karşı karşıya kaldığı durumda önce hipotalamustan CRH salgısı artar, bu da sırasıyla hipofizden ACTH salgısını uyarır ve salgılanan ACTH'da adrenal kortizol salgılanmasıyla sonuçlanır [30, 31].

Tiroid Stimulan Hormon (TSH)

Tirotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 5'ini oluştururlar ve genellikle bezin anteriomedial kısmına yerleşiktirler. Diğer fonksiyonel hipofiz hücrelerine göre daha küçük ve daha dağınık yerleşimlidirler. TSH alfa ve beta subünitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur [32]. İyodun tiroid dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyod klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizisi ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin

(T3) salınımını uyarır [33]. TSH salınımı periferik tiroid hormonlarının negatif geri besleme etkisiyle kontrol edilmektedir.

Arka Hipofiz Hormonları: AVP ve Oksitosinin kaynağıdır. Bu hormonlar hipotalamik çekirdeklerden nörosekresyon ile üretilirler. Bu hormonlar sentezlendiklerinde nörofizin adlı taşıyıcı proteinle arka hipofizde nörosekretuar veziküllere taşınır. AVP nörofizin II, oksitosin nörofizin I ile taşınırlar [34] .

Arginin vazopressin

Bu hormon iki sistemin kontrolünde görevlidir: 1- Ozmotik sistem 2- Basınç/hacim sistemi. Ozmolalite ve basıncın düzenlenmesinde farklı organlara farklı etkileri vardır. Böbrekteki toplayıcı kanallarda bulunan V2 reseptörleri aracılığıyla suyun tutulmasından; kan damarlarındaki V1 reseptörleri ile de vazokonstrüksiyona yol açarak kan basıncının yükselmesinden sorumludur. Bu temel fonksiyonları dışında koagülasyon sistemine etkisi gibi birçok farklı etkisi de bulunmaktadır [35].

Oksitosin

Oksitosinin primer fizyolojik işlevleri doğum ve laktasyon ile ilgilidir. Doğuma yakın uterus kaslarının oksitosin duyarlılığı artar ve oksitosinin doğum sırasındaki asıl görevi uterus kaslarının maksimal kasılması ve kan kaybını azaltmak için kan damarlarının kapanmasını sağlamaktır. Diğer bir görevi de laktasyon sırasında duktus boyunca yer alan hücrelerin kasılmasını sağlayarak duktuslardan meme başına süt akımının sağlanmasıdır [35].

2.1.3.Hipofiz Hormon Eksikliği

Hipopituitarizm klinik olarak ilk kez 1914 yılında tanımlanmıştır. Hipopituitarizm hipotalamik salgılatıcı ya da hipofiz bezinin ürettiği hormonlarda eksiklik olduğunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle hipofiz yetmezliği kroniktir ve yaşam boyu devam etmektedir. Tedavi edilmezse mortalitede artışla birlikte [36].

Sebepleri ve Epidemiyolojisi: Hipopituitarizmin prevalansını gösteren toplum bazlı geniş çalışmalar yoktur. Bu nedenle tam olarak prevalansı bilinmemekle birlikte İspanya’da yapılan bir çalışmada prevalansı 100000 de 45.5 olarak bulunmuştur [37]. İnsidans yaşla birlikte artmaktadır. Hipofiz yetmezliğinin son yıllarda sıralaması değişmekle birlikte klasik sebepleri arasında en sık hipofiz adenomları yer almaktadır

[37] (Tablo 2). Diğer nadir sebepler arasında genetik sebepler, infiltratif hastalıklardır [38]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanama sonrası hipofiz yetmezliği gelişme oranı sırasıyla % 35 ve % 40 olarak bulunmuştur [39, 40].

Tablo 2: Hipofiz yetmezliği sebepleri *

Hipofiz yetmezliği sebepleri	
1.	Travmatik sebepler * Travmatik beyin hasarı * Cerrahi sonrası
2.	İnfiltratif ve inflamatuvar sebepler * Primer hipofizitis * Sekonder hipofizitis
3.	Enfeksiyon ilişkili nedenler * Tüberküloz * Fungal, paraziter, viral
4.	Vasküler sebepler * Sheehan sendromu * Apopleksi, anevrizma
5.	Neoplastik sebepler * Hipofiz adenomları * Parasellar kitleler, tümör metastazları
6.	Fonksiyonel sebepler * Malnutrisyon, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği

* 41 nolu literatürden yararlanılmıştır.

2.3.Hipofiz Hormon Eksikliği Belirti ve Bulguları:

Büyüme Hormonu Eksikliği: Hipofizer hastalığı olanlarda en sık rastlanılan hormon eksikliği GH eksikliğidir. GH eksikliği vücut kompozisyonuna negatif etkide bulunmasının yanında, kardiyovasküler hastalık risk artışı ve yaşam kalitesinde azalmaya da neden olur [42, 43]. Özellikle kadın hastalar olmak üzere GH eksikliği olan hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara bağlı olarak beklenen yaşam süresi azalmaktadır [36]. Erişkin GH eksikliğinin en sık nedeni hipofizer ve hipotalamik

hastalıklardır. GH'nın pulsatil salınımından dolayı herhangi bir anda ölçülen düzey büyüme hormonu eksikliğinin tanısı için fikir vermemektedir. GH eksikliğinin tanısı hastanın kliniği, bazal hormon düzeyleri ve GH uyarı testlerine verilen cevabın birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır. GH eksikliği tanısı koyabilmek için dinamik hormonal testlere ihtiyaç vardır. Testlerde yanlış pozitif sonuçlar görülebildiği için GH eksikliği tanısı için en az iki dinamik test yapılması önerilmektedir. Bu iki testin öncelikli olarak İTT ve GHRH-Arginin testi olması önerilmektedir, GHRH-Arginin testinin ulaşılabilir olmadığı durumda GST önerilmektedir. Normal IGF-1 değerleri GH eksikliği tanısını dışlamamaktadır. Bu durumda da provokatif testler önerilmektedir. Düşük IGF-1 değerleri kötü kontrollü diyabet, karaciğer hastalığı gibi katabolik durumlar ve oral östrojen kullanımı dışında GH eksikliğinin güçlü bir göstergesidir. IGF-1 in düşük olduğu durumlarda da dinamik test yapılması önerilmektedir [43].

ACTH Eksikliği: ACTH eksikliğine sekonder adrenal yetmezlik de denilmektedir. ACTH eksikliği genellikle diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte ve nadiren izole ACTH eksikliği görülmektedir. ACTH adrenal bezden kortikosteroid sentezinde primer etkenken mineralokortikoid sentezine de kısmen etkisi bulunmaktadır. ACTH eksikliği olan hastalar yavaş ve progresif olarak kilo kaybı, iştahsızlık, genel vücut ağrısı, hipotansiyon gibi semptomlar verirler. Sabah bakılan kortizol seviyesi 3 µg/dl den düşük olduğunda ACTH eksikliğini düşündürürken bu değer 18 µg/dl den yüksek olduğunda genellikle yeterli ACTH seviyesi olduğunu düşündürmektedir [2]. Bu iki değer arasında olan değerlerde hastanın kliniğine göre ACTH eksikliği düşünülüyorsa provokatif testler yapılmalıdır. İTT, ACTH uyarı testi, metirapon testi ACTH eksikliğinde sık kullanılan testlerdir [35]. GST de ACTH eksikliği tanısı için kullanılmaktadır [44]. ACTH eksikliği olan hastalarda akut stres durumlarında morbidite ve mortalitede artış olmaktadır.

TSH Eksikliği: TSH eksikliği çocukluk döneminde mental ve bedensel gelişme geriliği, erişkin dönemde hipotermi, ödem, ses ve ciltte kalınlaşma, soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, bradikardi, apati, miksödem koması gibi birçok rahatsızlığa sebep olmaktadır. Hipofizer hasar fonksiyonel TSH eksikliğine yol açabilir. Hasar sonrası TSH düzeyleri normal olsa da fonksiyonel TSH azaldığı için hipotiroidi bulguları ortaya çıkabilmektedir. TSH eksikliği tanısı için serbest T4 (sT4) ve TSH ölçümü yeterlidir fakat TSH eksikliği olan hastaların 1/3 inde TSH düşüktür [45].

Gonadotropin Eksikliği: Gonadotropin eksikliği seks steroidlerinin azalmasına yol açarak santral ya da sekonder hipogonadizm denilen duruma sebep olur. Gonadotropinlerin tamamen eksik olduğu durumlarda primer amenore ya da erkek karakterlerinin tamamen oluşmamasıyla neticelenir. Kısmen eksikliği durumlarında kadınlarda luteal anormallikler, oligomenore, amenore, libido kaybı, sıcak basması, osteoporoz, infertilite olurken erkeklerde libido kaybı, impotans ve infertiliteye neden olmaktadır [35] .

2.2.HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS

Organizma hayatın içinde her zaman homeostazis denen denge durumunu sağlamaya ve korumaya çalışmaktadır. Denge durumunu etkileyen birçok stresörle her zaman karşılaşmaktayız. Stresle karşılaşınca hormonal olarak çeşitli sistemler aktive olmaktadır. Bu sistemlerden birisi fizyolojik olarak aktif olan hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezden oluşan HHA aksın aktivitesinin artırılmasıdır [46]. Hipotalamusun kontrolünde hipofizden salgılanan ACTH adrenal kortizol salınmasını sağlar. HHA aksın ilk hormonu olan, ACTH salınımını da regüle eden CRH hipotalamusun medial parvoselüler alt bölümüne yerleşmiş paraventriküler çekirdekte üretilip salgılanmaktadır ve 41 aminoasitten oluşmaktadır [47]. CRH'nın otonomik sinir sistemi, öğrenme, hafıza, beslenme ve üreme ile ilgili de fonksiyonları vardır [48, 49]. AVP'de supraoptik çekirdekte üretilen CRH ile sinerjist etki gösteren bir hormondur [50]. Stressiz durumlarda CRH ve AVP hipotalamo-hipofizer portal sistem içine sabahları fazla ve akşama doğru azalma gösteren sirkadiyen ritimle, saatte 3-4 defa olacak şekilde pulsatil tarzda, salgılanmaktadır [51]. Akut stres durumlarında CRH ve AVP'nin salınım amplitütlerinde ve pulsasyonlarında artma ve buna bağlı olarak da ACTH ve kortizol salınımında artış olmaktadır. Stresin tipine bağlı olarak angiotensin II, çeşitli sitokinler, çeşitli inflamatuvar mediatörler bu etkiyi potansiyelize etmektedirler [52-54].

ACTH 39 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. POMC öncül hormonundan ayrışarak oluşur. POMC'den ACTH'ın yanında β -endorfin, β -lipotropin hormon ve melanokortin hormon da üretilir [55]. ACTH'ın hedef organı adrenal bezlerdir. Akut etkiyle dakikalar içinde zona fasikulata tabakasından kortizol salgılanmasını sağlarken kronik etkisiyle de adrenal korteksteki steroidojenik enzimleri uyarak androjen sentezini uyarır [50]. Glukokortikoidlerin HHA aks üzerine negatif geri besleme etkileri vardır. Hipotalamus ve hipofizde bulunan reseptörlerine

bağlanarak CRH ve ACTH salgısını azaltırlar [56]. HHA aksın bir veya birden fazla bölgesinde fonksiyon kaybı olması adrenal yetmezlik ile sonuçlanır [57]. Yüksek ACTH ve düşük kortizol seviyeleriyle karakterize olan tabloya primer adrenal yetmezlik ya da Addison hastalığı denir. Genelde adrenal bezlerin her 3 tabakasının harabiyeti sonucu meydana gelir. ACTH ile POMC üyesi olan β -lipotropin artışına bağlı hiperpigmentasyon görülmektedir. Klinik bulgular adrenal bezlerin % 90'dan fazla harap olmasından sonra ortaya çıkar [58].

ACTH eksikliğine bağlı kortizol düzeyinde azalma olmasına sekonder (hipofizer), CRH eksikliğine bağlı azalma varsa tersiyer (hipotalamik) adrenal yetmezlik olarak isimlendirilir. Her iki durumda sadece glukokortikoid eksikliği ve kadınlarda adrenal androjen eksikliği ortaya çıkar. Adrenal bezlerden mineralokortikoid sentezi genellikle normaldir. ACTH düzeyi artmadığından hastalarda hiperpigmentasyon görülmez [35].

2.3.HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER

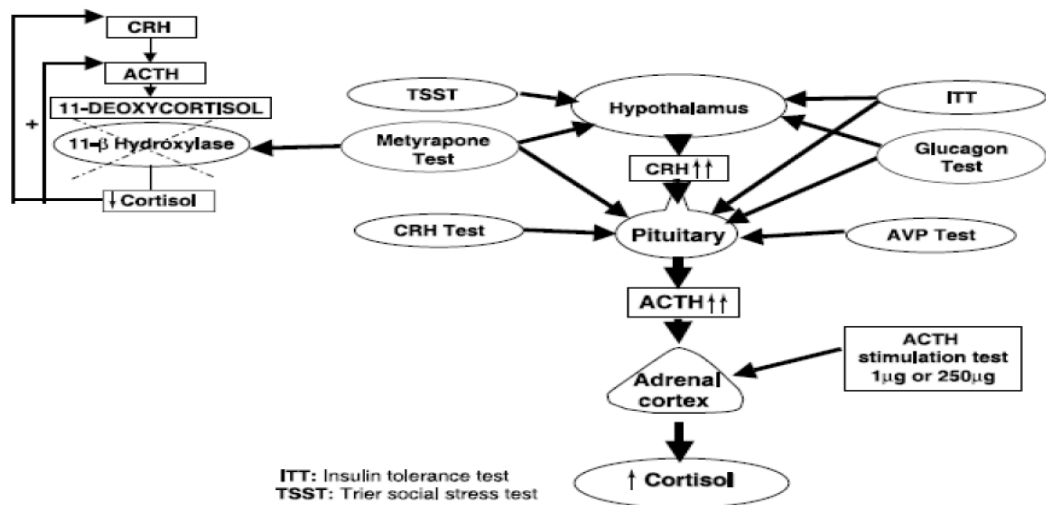
HHA aksı değerlendirmede bazal ACTH, kortizol ve DHEAS ölçümü ilk basamaktır. DHEAS ölçümü rutinde kullanılmamaktadır. ACTH'nin ölçümünde metodolojik ve uygun koşullarda alınıp (antikoagülanlı tüpe alınıp hemen serum ayrıştırılmalı ve soğuk zincirde laboratuara ulaştırılmalıdır.) çalışılması konusunda sıkıntılar olduğu için bazal ACTH ölçümü tanısal amaçlı sık kullanılmamaktadır. Plazma ACTH düzeyinin ölçümünde genellikle Radyoimmünoassay (RIA) metodu kullanılmaktadır. Bu yöntemde biyolojik olarak aktif olan ACTH'nin 1-24 zinciri ölçülmektedir [4].

Bazal ACTH düzeyi ortalama 9-25 pg/ml civarındadır. Pulsatil salınımı nedeniyle dalgalanmalar gösterir. Glukokortikoid alımı birkaç saat gibi kısa bir sürede ACTH düzeyini baskılar. Bazal ACTH ölçümü, ACTH'nin stabil olmaması, kanın alınması ve laboratuara ulaştırılmasında özel yöntemlerin gerekmesi gibi dezavantajlarına rağmen primer ve sekonder adrenal yetmezlik ayırımında değerli bir testtir [2]. Primer adrenal yetmezlikte kortizol seviyesi normal sınırlar içerisinde olsa bile ACTH düzeyleri genellikle 100 pg/ml'nin üzerindedir [59].

Bazal kortizol düzeyi de adrenal yetmezlik tanısında kullanılan önemli bir parametredir. Normal serum kortizölü 5-20 μ g/dl arasındadır [1]. Stabil kişilerde genellikle kortizöl seviyesinin ≤ 3 μ g/dl olması adrenal yetmezliği düşündürürken, ≥ 18 μ g/dl olması

adrenal yetmezliği ekarte ettirir [2]. Bazal kortizol seviyeleri 9-18 µg/dl olmasına rağmen % 15 ihtimalle adrenal yetmezlik olabilmektedir [60]. Ciddi adrenal yetmezlik dışında subklinik ya da ılımlı adrenal yetmezliği olan vakalarda bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin tanıya katkısı sınırlı olmaktadır [3]. Bazal kortizol ölçümüne alternatif olarak idrar serbest kortizol ya da tükürük kortizol'ü ölçümü önerilmektedir [61, 62]. Dolaşımdaki serbest kortizol toplam kortizol'ün % 1-3'ü kadardır. Son yıllarda artan şekilde özellikle tükürük kortizol'ü rutinde kullanılmaya başlamıştır.

Bazal değerlerin HHA aks değerlendirilmesinde yeterliliği sınırlı olduğu için genellikle dinamik testler tanı amaçlı kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler; İnsülin tolerans testi (İTT), kısa (standart ya da hızlı, 250 µg) ACTH stimülasyon testi, düşük doz (1 µg) ACTH stimülasyon testi, CRH stimülasyon testi, metirapon testi, glukagon testi ve AVP stimülasyon testidir (Şekil 3).



Şekil 3: HHA aks fonksiyonu ve dinamik testler [4]

2.3.1.İnsülin Tolerans Testi:

İTT 1960'larda geliştirilen [63] ve hastanın insülin sonrası hipoglisemiye girmesi ve hipogliseminin oluşturduğu stres sonrası GH ve kortizol yanıtının ölçüldüğü testtir. İnsülin infüzyonu sonrası 30-45 dakika arasında acıkma, terleme, tremor, huzursuzluk, baş ağrısı, sıcak basması, çarpıntı gibi belirtiler ortaya çıkar [64]. Otoriteler tarafından hipotalamus-hipofizer fonksiyon bozukluğu olanlarda GH ve kortizol replasman

ihtiyacını göstermede altın standart kabul edilmektedir [2, 5, 6, 43, 65-67]. 3 µg/dl'nin altındaki GH değerleri ile 18 µg/dl' nin altındaki kortizol değerleri eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Kortizol değeri için bazal değere göre 7 µg/dl'lik artış olması ya da bazal değerin iki katı pik değer olması da çeşitli kaynaklarda yeterli cevap olarak kabul edilmektedir [5]. Testin çeşitli kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. İskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir. İTT'nin yeterli uyarı yapabilmesi için glikoz seviyesinin çeşitli kaynaklarda 2.2 mmol/l (40 mg/dl) ve altı değerlere inmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir [63] ve çoğu merkezde bu şekilde uygulanmaktadır [68, 69]. Buna rağmen yeterli uyarı için glikoz değerinin ne kadar düşürülmesi gerektiği ile ilgili değişik görüşler vardır. 40 mg/dl'nin yanında 45 mg/dl ve 50.4 mg/dl'nin de yeterli olduğunu bildiren yayınlar vardır ve bu değerlerin tam kan mı yoksa plazmadan mı ölçüleceği tam olarak net değildir [65, 66, 70, 71]. Hastaları hipoglisemiye sokmak için genellikle 0.1 ünite/kg insülin dozu yeterlidir [72]. Bu dozun yetersiz kaldığı durumlar için insülin dozunda artış önerilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3: 18 yaş ve üstü için hastalarda İTT için önerilen insülin dozları [73]

Koşullar	İnsülin dozu (Ü/kg)
Düşük doz: kortizol eksikliği olanlar Sabah kortizolü < 3.6 µg/dl	0,1
Standart doz: Sabah kortizolü > 3.6 µg/dl, VKİ < 30, non-diyabetik	0,15
İnsülin-rezistan doz: Obez (VKİ > 30) ve/veya AKŞ > 99 olan metabolik sendromlu hastalar	0,2
Yüksek doz: Aktif akromegali ya da Cushing Sendromu, Tip 2 DM	0,3

Sekiz saatlik açlık sonrası bazal kan alınıp 0.1-0.15 Ü/kg kristalize insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla glikoz, kortizol ve GH ölçümü için kan alınır. Teste yetersiz cevap alınması akstaki bozukluğun yerini göstermez.

İTT’de kortizol yerine ACTH cevabının ölçülmesi daha fizyolojik gibi görünmesine rağmen, konuyla ilgili çok az veri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda pik ACTH düzeyinin çok değişken ve aksı değerlendirmede zayıf bir parametre olduğunu göstermektedir [74].

2.3.2.Glukagon Stimülasyon Testi:

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normoglisemiye sağlayan, pankreasın α adacık hücrelerinden sekrete edilen, 29 aminoasitli bir peptittir. Glukagonun i.m. uygulanmasının HHA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir [75]. GST, İTT’nin ciddi komplikasyonları olması, kontrendike olduğu durumların varlığı ve GHRH gibi diğer alternatif testlerin ulaşılabilirliğinde sorun olması nedeniyle geliştirilmiştir. Ulaşılabilirliği, tekrarlanabilirliği, güvenli olması ve kontrendike olduğu durumların az olması nedeniyle iyi bir alternatif testtir [8]. GST’nin GH ve ACTH rezervini göstermede kullanılabileceği ilk kez 1969 yılında bildirilmiştir [76]. O zamandan sonra GST’nin ACTH ve GH sekrete ettirme potansiyelinin İTT’ye yakın olduğu ya da hafif düşük olduğunu, arginin ve klonidin gibi klasik ajanlara göre GH eksikliği olan ve olmayanları daha iyi ayırt ettiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur [77, 78]. Glukagonun GH ve ACTH sekresyonunu nasıl yaptırdığı açık olmamakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Test sırasında önce glikoz artışı testin sonuna doğru glikoz düşüşüne bağlı glisemik dalgalanma [79], ACTH ve GH salınımına neden olan peptid üretime neden olma [80], alfa reseptörler aracılığıyla norepinefrin salınımının uyarılması [81] sık olarak öne sürülen mekanizmalardır. Glukagonun i.m. ya da subkütan (s.c.) uygulaması i.v. uygulamaya göre daha efektif bir uyarı sağlamaktadır [82].

GST’de kortizol pik yanıtı için genellikle 18.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve üstü değerler yeterli cevap kabul edilmiştir [83]. Kliniğimizde sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada GST’de yeterli kortizol cevabı için eşik değer 10.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak bulunmuştur [84]. Yapılan bir çalışmada insanlara glukagon enjeksiyonu ile 180. dakika veya sonrasında pik yapan

belirgin bir kortizol artışı olduğu bildirilmiştir [85]. Bozulmuş glikoz toleransı olanlar ve aşikar diyabetiklerde testin karakteristikleri net değildir. Sekiz saat açlığı takiben sabah bazal kan alındıktan glukagon s.c. veya i.m. yolla 1 mg, hasta 90 kg'dan fazlaysa 1,5 mg uygulanır. Dört saat boyunca belli aralıklarla GH ve kortizol ölçümleri için kan alınır.

Glukagon genellikle iyi tolere edilir. Birkaç rölatif kontrendike olduğu durum vardır. 48 saatten fazla bir şey yememiş, malnutrisyonu olanlarda uzamış hipoglisemiye yol açabileceğinden ve feokromositoma tanılı hastalarda hipertansif krize neden olabileceğinden rölatif kontrendikedir [79]. Test sırasında gözlenen en sık yan etkiler bulantı-kusma ve baş ağrısıdır ve bu semptomların sıklığı % 10-34 arasında değişmektedir [78, 81] .

2.3.3.ACTH stimülasyon testi:

ACTH stimülasyon testleri uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için sıkça kullanılan testlerdir. İTT'ye alternatif olarak önerilmektedir. Primer adrenal yetmezlikte adrenal korteksten yeterli glukokortikoid sentez ve salınımı yapılamadığı için hipofizden maksimal düzeyde ACTH salgısı olur fakat bu nedenle dışarıdan verilen egzojen ACTH adrenal bezleri daha fazla uyaramaz. Uzun süreli sekonder adrenal yetmezlikte CRH ve ACTH salgısı azalır. Bu azalma sonucu adrenal bezlerde atrofi meydana gelir ve ACTH reseptör ekspresyonu azalır [86]. Bu nedenle egzojen ACTH adrenalleri yeterince uyaramaz. ACTH uyarı testi sayılan nedenlerle primer ve sekonder adrenal yetmezliği ayırt edemez.

ACTH testi 1 ve 250 µg olarak iki ayrı şekilde yapılır. 1 µg ACTH testine düşük doz, 250 µg olana da standart doz ACTH testi de denilmektedir. 250 µg ACTH testinin İTT'ye benzer oranda uyarıya neden olduğu gösterilmiştir [9] fakat bazı otoriteler tarafından 250 µg ACTH ın suprafizyolojik uyarı yaptığı 1 µg ACTH 'ın fizyolojik olduğu ve İTT ile standart doza göre daha uyumlu olduğu bildirilmiştir [10]. Standart dozun fizyolojik uyarıya göre en azından 25 kat daha fazla uyarıya neden olduğunu bildiren yayınlar vardır [6]. Suprafizyolojik uyarı ılımlı adrenal yetmezlikte yanlış pozitif sonuca neden olabilmektedir. Diğer yandan çok daha küçük ACTH dozlarıyla maksimal bir adrenal cevap alınabileceği ve akstaki hafif bozuklukların daha fazla ortaya koyulabileceği bildirilmiştir [87]. Sekonder adrenal yetmezlikte HHA aksını değerlendirmede 1 µg ACTH testinin 250 µg'dan daha duyarlı olduğu ve sonuçların 250

μg 'a göre İTT sonuçlarıyla daha güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [88]. Standart ve düşük doz ACTH testinde pik kortizol değeri 20 μg ve üzeri değerler primer adrenal yetmezliği dışlamaktadır [2]. 18.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerindeki değerlerin % 100 sensitivite ve % 80-100 spesifite sağladığı bildirilmiştir [89]. Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji Bölümü'nde sağlıklı insanlarda yapılan DD-ACTH Testi'nde yeterlilik için eşik değer 12,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak bulunmuştur [90]. DD-ACTH Testi sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 μg veya 250 μg ACTH i.v. olarak yapılır. 30, 60, 90, 120. dakikalarda kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'nın i.v. ya da i.m. yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir [91].

2.3.4. Metirapon Testi

Metirapon, 11-deoksikortizolü (11-DOC) kortizole çeviren 11 β -hidroksilaz enzimini inhibe eder. kortizolün azalmasına bağlı olarakta hipofizden ACTH salgısı artar. 11-DOC'un glukortikoid aktivitesi olmadığı için ACTH salgısını baskılayamaz. Gece yarısı verilen 30 mg/kg dozunda metirapondan sonra 11-DOC seviyesinin >200 nmol/l (7 ng/dl) ve sabah 8.00-9.30 arası ölçülen plazma ACTH seviyesi > 100 pg/ml (22 pmol/l) olması normal yanıtı gösterir [92]. Sekonder adrenal yetmezlikte 11-DOC seviyeleri ACTH artışı olmayacağı için artmaz. Adrenal yetmezlik tanısı metirapon testinde 11-DOC seviyesi 200 nmol/l' nin altında ve eş zamanlı serum kortizolü düşük olduğunda konabilir. Metirapon testi kullanışlı olmasına ve geçmişte sık kullanılmasına rağmen metiraponun günümüzde kolay ulaşılabilir olmaması ve 11-DOC ölçümü ile ilgili problemler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Ayrıca sağlıklı insanlarda metirapon sonrası 11-DOC seviyeleri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Gece uygulanan tek doz (30 mg/kg) metiraponun İTT'ye benzer şekilde ACTH salgısını uyardığı ve muhtemel ACTH eksikliğini İTT'den daha fazla hastada saptadığı bildirilmiştir [93].

2.3.5. CRH Stimülasyon Testi

Sağlıklı kişilerde CRH (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) uygulaması 15 dakika içinde pik ACTH salınımını ve 30-60 dakika içerisinde de pik kortizol salınımı uyarır. Sabah bazal kan alındıktan sonra 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda CRH i.v. yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol ve ACTH ölçümü için kan alınır. kortizol'ün 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olması ve ACTH'nın normalin 2-4 katı kadar artması normal cevap olarak kabul edilir [94]. Primer adrenal yetmezlikli hastalarda yüksek olan bazal ACTH seviyeleri nedeniyle CRH ya abartılı ACTH cevabı görülürken, sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda ACTH cevabı izlenmez.

Hipotalamus kaynaklı ACTH eksikliğinde ise CRH'ya abartılı ve uzamış ACTH yanıtı izlenebilir [95]. CRH testinin çok iyi standardize edilmemiş olması, test protokollerindeki farklılıklar, CRH'nın kolay ulaşılabilir olmaması ve eşik değer farklılıkları nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

2.3.6.Arjinin Vazopressin Testi

Sınırlı tecrübe olmasına rağmen HHA aks fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan testlerden birisidir. AVP CRH'ya göre daha zayıf bir sekretagog olsa da hipofizden ACTH salınımını uyarır [96]. AVP ile CRH sinerjistik etki göstermektedir ve bu etki tek başlarına sahip olduklarından daha fazladır. Test 1 mÜ/kg dozda i.v. AVP uygulanarak yapılır. ACTH ve kortizol ölçümü için 60 dakika boyunca belli aralıklarla kan alınır [97].

2.3.7.Trier Sosyal Stres Testi

Katılımcılara akut psikososyal stres uygulanması sonrası hormonların ölçümüne dayanan bir testtir. Bir dinleyici önünde 5 dakikalık konuşmanın ardından hastaya 10 dakikalık aritmetik bir işlem yaptırılır. Bu işlemler sırasında hastada oluşan akut stres kortizol seviyesinde, kalp hızında ve kan basıncında artışa neden olur [98]. Çok sık kullanılan bir test olmamasına rağmen fizyolojik ve umut verici bir test gibi görünmektedir ancak HHA aksın değerlendirilmesinde testin etkinliğinin belirlenmesi için daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.MATERYAL VE METOD

Hastalar

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde, 16-68 yaşları arasında, herhangi bir nedenle hipofiz fonksiyon bozukluğu düşünülen, daha önce tedavi almış ya da almamış 150 hasta (59 erkek, 91 kadın) alınmıştır.

Çalışmaya başlanmadan önce Erciyes Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan hastaların her birine yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak ilaçlar ve olabilecek yan etkiler hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi için yazılı izin belgesi alındı. Hastaların test öncesi bazal hormonları için kan alındı ve değerlendirildi. Bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla sT3, sT4, TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, IGF-1 ve erkeklerde total testosteron, kadınlarda östradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Bütün hastaların testler sırasında ötiroid olması sağlandı.

Kalp hastalığı, nörolojik rahatsızlığı, psikiyatrik problemleri dolayısıyla ilaç alan hastalar İTT kontrendike olduğu için çalışmaya alınmadı. Diyabetik hastalarda İTT'nin sonucunun güvenilirliği açısından çalışmaya alınmadı. Cushing sendromu tanısı alan hastalar testlerin güvenilirliği bakımından dışlandı. kortizol ve GH replasmanı alan hastaların ilaçları en az 24 saat önceden kesildi. Testler arası sürenin en az 24 saat olması sağlandı. Testleri etkilemesi muhtemel bütün ilaçlar kesildi. Hastaların bazal hormonlar ve dinamik testler için en az 8 saatlik açlık sonrası kanları alındı.

Hastalar hassas terazide tartılarak ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri kg/m² formülüyle hesaplandı. Bel çevreleri arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçüldü.

HİPOFİZER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bazal Hormonlar

Bazal hormonları değerlendirmek için serum sT3 (2.3-4.2 pg/ml), sT4 (0.88-1.72 ng/dl), TSH (0.57-5.6 µU/mL), ACTH (0-46 pg/ml), PRL (kadın için 3.3-29.8 ng/ml, erkek için 2.7-18.3 ng/ml), FSH (foliküler faz: 3.0-10.9 mIU/ml, postmenopoz: 23.9-119.1 mIU/ml, erkek: 1.9-18.9 mIU/ml), LH (foliküler faz: 2.1-12.8 mIU/ml, postmenopoz: 16.3-54.8 mIU/ml, erkek: 1.7-9.6 mIU/ml), total testosteron (erkek: 134-625 ng/dl), estradiol (foliküler faz: 18.9-246.7 pg/ml, postmenopoz: 14.4-44.5 mIU/ml, erkek: 1.7-9.6 mIU/ml), IGF-1 (81-358 ng/ml), kortizol (5-25 µg/dl) seviyeleri ölçüldü.

Hormonlar RIA, IRMA ve kemiluminessey yöntemleri ile ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Hormonlar, ticari kitler ve intra ve inter assay varyasyon katasayıları sırasıyla; Total testosteron (DIAsource immunoassays S.A. Neuve, Belgium. % 4.6, % 6.2), ACTH (Cisbio Bioassays, codolet, France. % 6.1, % 5.3), PRL (Siemens Advia centaur XP, New York, USA. % 2.6, % 4.0), TSH (Siemens Advia centaur XP, New York, USA. % 2.4, % 5.3), sT4 (Siemens Advia centaur XP, New York, USA. %3.33, %2.50), sT3 (Siemens Advia centaur XP, New York, USA. % 3.0, % 4.0), Estradiol (Siemens Advia centaur XP, New York, USA %11.1, %2.0), FSH (Siemens Advia centaur XP, New York, USA % 2.9, % 2.7), LH (Siemens Advia centaur X, New York, USA. % 2.3, % 1.5), IGF-1 (Immunotech sas, France. % 6.3 ve % 6.8), GH (Immunotech sas, France. % 1.5, % 14).

Kortikotrop Hormonların Değerlendirilmesi

HHA aksı değerlendirmek için glukagon (1 mg glukagon; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) i.m. yoldan verildikten sonra 0, 90, 120, 150, 180, 210, 240. dakikalarda kortizol için kan örnekleri alındı. Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalında 22 sağlıklı kişide yapılan GST’de kortizol değerleri 10.7 µg/dl ve üzeri ölçülmüştü [84] (Median değer: 16.4 µg/dl; alt ve üst değer aralığı: 10.7-52.3 µg/dl). Hastalardan glukagon testinde kortizol değeri 10,7 µg/dl’ yi geçenlerin HHA aksı normal olarak

kabul edildi. Ayrıca uluslararası çalışmalarda kabul edilen eşik değer 18.0 µg/dl'ye [83] göre de testin değerlendirilmesi yapıldı.

DD-ACTH Testi 1 µg tetracosactide i.v. yoldan (Synacten, Novartis Pharma, Lion, France) verildikten sonra 0, 30, 60, 90, 120. dakikalar da kortizol için kan alınarak yapıldı. DD-ACTH Testi'nin referans değerleri için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda sağlıklı kişilerde yapılan DD-ACTH Testi sonrası kortizol için oluşturulan referans değer [90] kullanıldı. kortizol değeri: 12.5 µg/dl' nin üzeri yeterli cevap kabul edildi. Uluslararası eşik değer olan 18.0 µg/dl [89] ye göre de DD-ACTH Testi değerlendirildi.

İnsülin tolerans testi 0.1-0.15 Ü/kg kristalize insülin (Humulin R, Lilly, Indianapolis, USA) i.v. olarak yapıldıktan sonra 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda kortizol için kan alınarak yapıldı. Hastaların glikoz 40 mg/dl'nin altına düştüğünde ya da terleme, tremor, huzursuzluk, baş ağrısı, sıcak basması, çarpıntı gibi belirtiler ortaya çıkınca kan alınmaya başlandı. Uluslararası kabul edilen eşik değer 18.0 µg/dl [99] üstü yeterli cevap, altı yetersiz cevap olarak değerlendirildi.

Her üç testte öncelikle İTT altın standart kabul edilerek, GST ve DD-ACTH Testi için eşik değer bulundu ve bu değerlere göre testler karşılaştırıldı. Erciyes Üniversitesi'nde daha önce sağlıklı populasyonlarda yapılan ve DD-ACTH Testi ile GST'ye bulunan eşik değerlere göre testler karşılaştırıldı ve İTT için yeni eşik değerler araştırıldı. Testlerin uyumlulukları hesaplandı.

Analitik hormon ölçümleri

Serum kortizol seviyeleri radioimmunoassay (RIA) yöntemi kullanılarak ticari kitle (Immunotech s.r.o, Czech Republic) ölçüldü. İntra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla % 5.8 ve % 9.2 idi. Minimum ölçülebilen değer 10 nM ve kalibrasyon ERM-DA 193 standardı referans alınarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Nicel değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız iki örneklem t testi ve Mann-Whitney U testleri ile nitel değişkenler için ki kare testleri ile değerlendirildi. Veriler frekans ve yüzde, ortalama ve standart eror ile ifade edildi. Testlerin pik kortizol

değerleri arasındaki uyuma Bland-Altman yöntemiyle bakıldı. Bu yöneme göre grafiksel olarak uyumu bakılan iki parametrenin verilerinin % 95' ten fazlası +1.96 standart deviasyon (SD) ile -1.96 SD arasında olması karşılaştırılan parametrelerin yüksek uyumlulukta olduğunu göstermektedir. Testler için eşik değer analizleri ROC analizi kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 16-68 yaş (ortalama 42.5 ± 11.3 yıl) arasında değişmekteydi. Hastalar 91'i kadın 59'u erkek olmak üzere toplam 150 kişiden oluşmaktaydı. Hastaların demografik verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

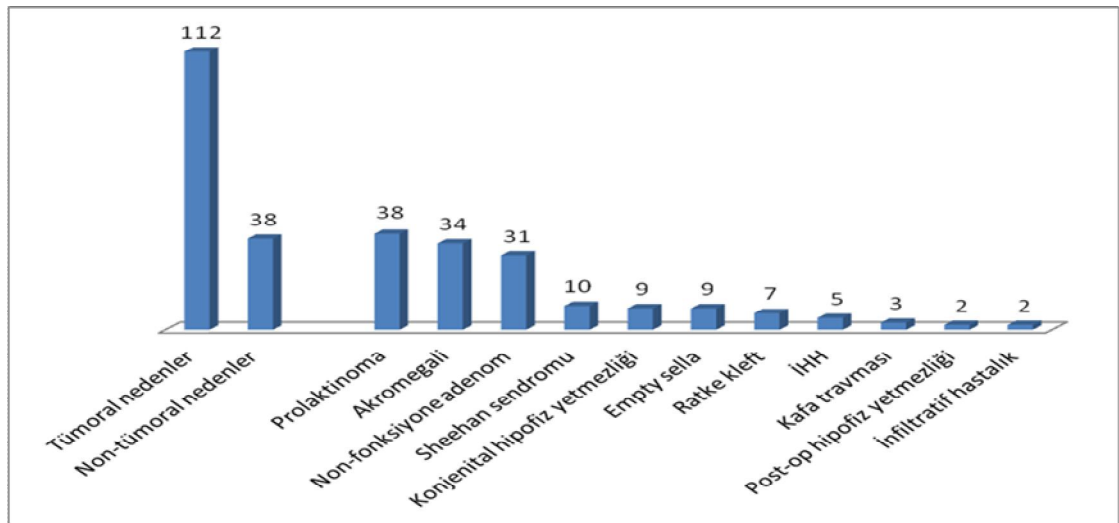
Tablo 4: Demografik veriler

	Erkek	Kadın	Toplam
Sayı	59	91	150
Yaş	43.1 ± 1.3	42.2 ± 1.2	42.5 ± 0.9
Boy	170.0 ± 1.2	159.6 ± 0.6	163.8 ± 0.7
Kilo	79.6 ± 2.1	79.2 ± 1.6	79.3 ± 1.2
VKİ	27.3 ± 0.5	31.0 ± 0.7	29.5 ± 0.5
Bel çevresi	95.4 ± 1.6	95.3 ± 1.3	95.3 ± 1.0
<i>Hormon replasmanı (%)</i>			
kortizol	32.2	12.0	20.0
Tiroid hormonu	35.5	26.3	30.0
GH	8.4	4.3	6.0
Gonadal hormonlar	27.1	3.2	12.6

Hastaların hipofiz bezi ile ilgili tanılarının büyük çoğunluğu (% 68.6) hipofiz adenomuydu. Hastaların tanıları, tanı sıklığı ve cinsiyete göre tanıların dağılımı Tablo 5 ve Şekil 4'te görülmektedir.

Tablo 5: Hastaların tanıları

Tanı	Erkek	Kadın	Toplam
Non-fonksiyone adenom	18	13	31
Prolaktinoma	8	30	38
Akromegali	19	15	34
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm	1	4	5
Sheehan sendromu	0	10	10
İnfiltratif hastalık	0	2	2
Post-op hipofiz yetmezliği	1	1	2
Kafa travması	2	1	3
Ratke kleft kisti	2	5	7
Empty sella	1	8	9
Konjenital hipofiz yetmezliği	7	2	9
Tümöral nedenler	48	64	112
Non-tümöral nedenler	11	27	38
Toplam	59	91	150



Şekil 4: Hastaların tanıları

İTT’de hipoglisemiye giren ve girmeyen hastaların ortalama glikoz değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p<0.001$) (Tablo 6). Altı hastanın kan glikoz değerleri örnek hemolizli olduğu için değerlendirilemedi.

Tablo 6: İTT’de hastaların kan glikozu açısından karşılaştırılması

Glikoz	Ortalama değer+S.E.M	p
<40 mg/dl (n:128)	21.8±0.7	<0.001
>40 mg/dl (n:16)	51.0±2.4	

Yapılan üç testin bazal kortizol ve pik kortizol değerlerine bakıldığında her üç testte de bazal ve pik kortizol değerleri arasında anlamlı fark vardı ve İTT’de hipoglisemiye girmeyen hastaların da bazal ve pik kortizol değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (Tablo 7)($p<0,001$) .

Tablo 7: Testlerin ortalama bazal ve pik kortizol değerlerinin karşılaştırılması

Testler (n:150)	Bazal kortizol	Pik kortizol	P
DD-ACTH Testi	10.1±0.5	18.1±0.6	<0,001
GST	10.7±0.4	15.6±0.7	<0,001
İTT (glikoz<40mg/dl)	10.3±0.4	12.3±0.7	<0,001
İTT (glikoz>40mg/dl)	9.7±1.4	13.8±1.8	<0,001

Her üç testin bazal kortizol değerlerinin birbiriyle cinsiyete göre karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Ortalama bazal kortizol değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması

Ortalama bazal kortizol (µg/dl)	Cinsiyet	DD-ACTH Testi	GST	İTT (glikoz<40mg/dl)	İTT (glikoz>40mg/dl)
	Erkek (n:59)	9.3±0.9	10.1±0.8	9.4±0.7 (n:52)	12.1±2.1 (n:7)
	Kadın (n:91)	10.6±0.6	11.1±0.6	10.8±0.5 (n:76)	7.9±1.9 (n:9)
	p	0,22	0,35	0,12	0.17

Testlerin cinsiyete göre pik kortizol değerlerinin karşılaştırılmasında GST pik kortizolü kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksekken ($p<0.001$), İTT’de kan glikozu>40 mg/dl olan hastalarda erkeklerde ortalama pik kortizol değerleri kadınlara göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p:0.04$)(Tablo 9).

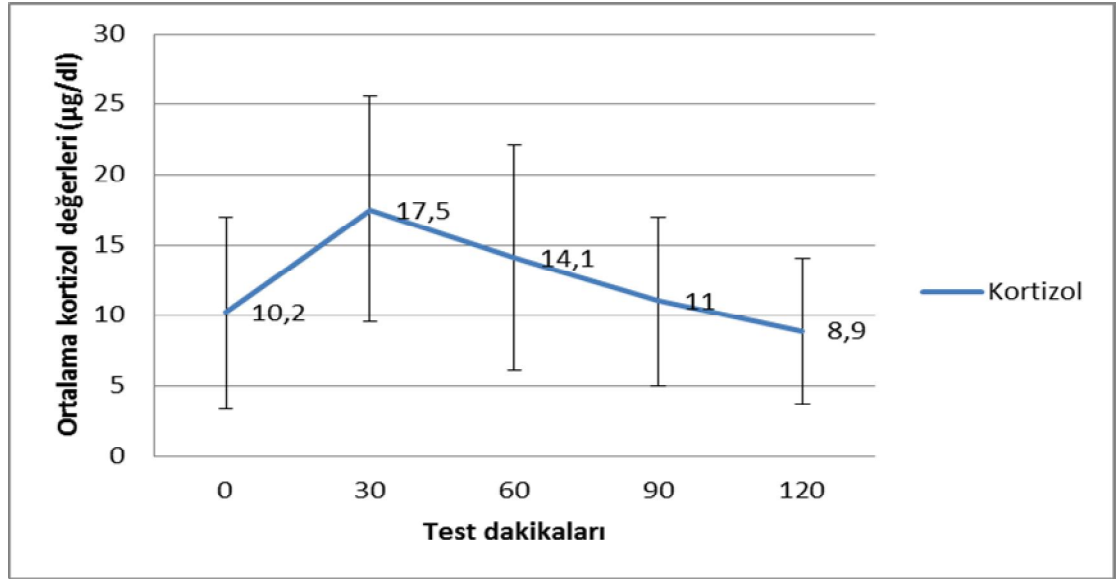
Tablo 9: Ortalama pik kortizol değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırması

Ortalama pik kortizol (µg/dl)	Cinsiyet	DD-ACTH testi	GST	İTT (glikoz<40mg/dl)	İTT (glikoz>40mg/dl)
	Erkek (n:59)	16.1±1.1	12.6±0.9	12.6±1,0 (n:52)	18.2±2.5 (n:7)
	Kadın (n:91)	19,4±0.8	18.9±0.9	14.4±0.8 (n:76)	11.0±2.1 (n:9)
	p	0.17	<0.001	0.20	0.04

Testlerin dakikalarına göre ortalama kortizol değerlerinin karşılaştırılmasında DD-ACTH Testi'nde en yüksek ortalama değerler 30. dakikada ölçülmüştür (Tablo 10) (Şekil 5).

Tablo 10: DD-ACTH testinde test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri (µg/dl)

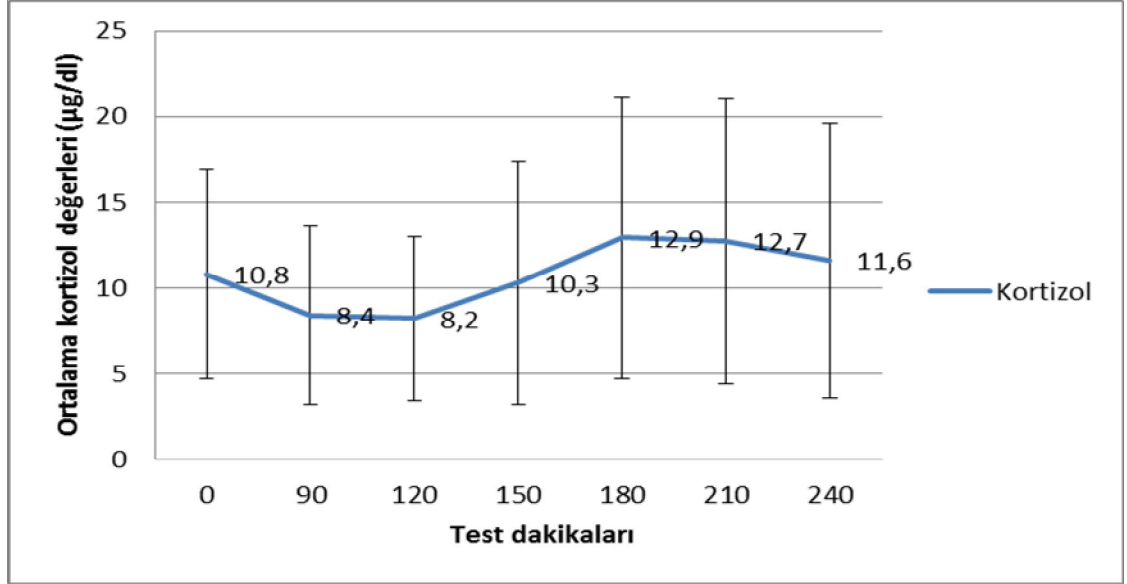
	0	30	60	90	120
kortizol (n:150)	10.2±0.5	17.5±0.6	14.1±0.6	11.0±0.4	8.9±0.4

**Şekil 5:** DD-ACTH Testi'nde test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri

GST'de dakikalara göre bakılan ortalama kortizol değerlerine göre en yüksek ortalama kortizol değerleri 180. dakikada olmakla birlikte 210. dakika da yakın kortizol değerleri ölçülmüştür (Tablo 11) (Şekil 6).

Tablo 11: GST’de test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri (µg/dl)

	0	90	120	150	180	210	240
kortizol (n:150)	10.8±0.5	8.4±0.4	8.2±0.8	10.3±0.5	12.9±0.6	12.7±0.6	11.6±0.6

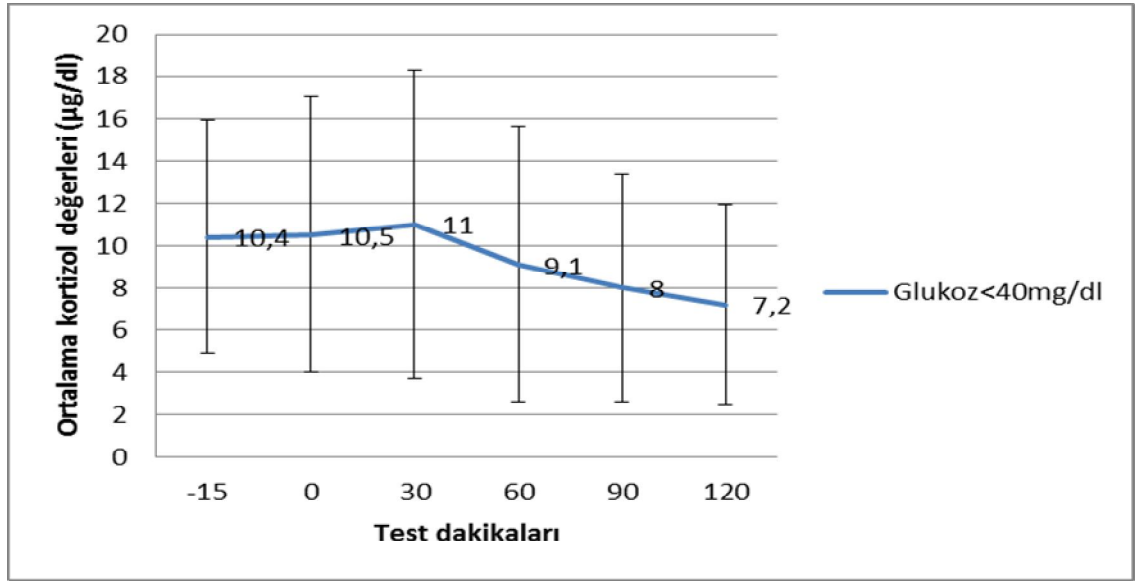


Şekil 6: GST’de test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri

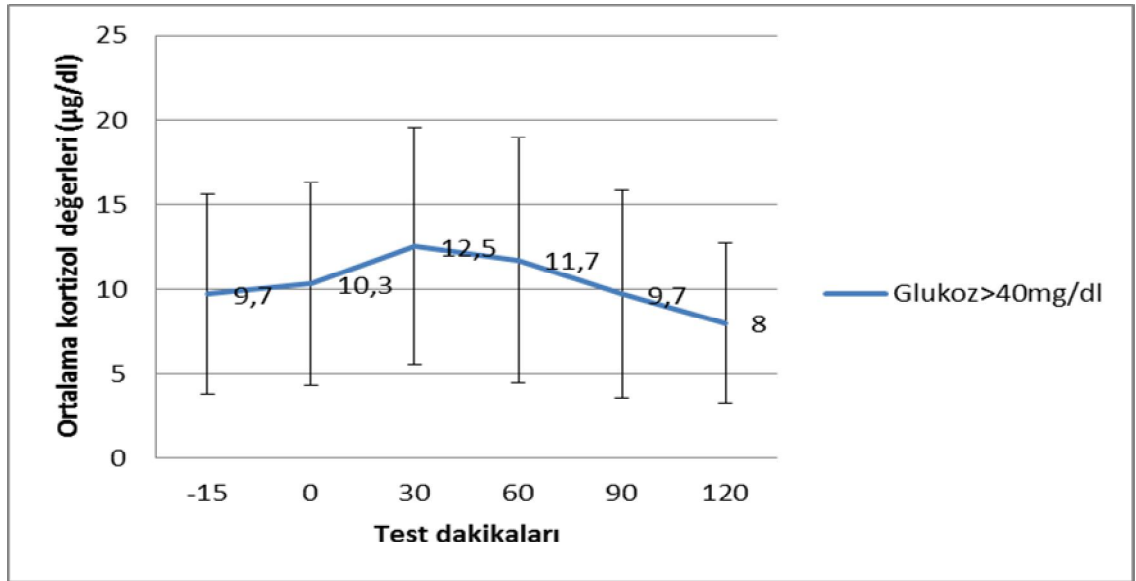
İTT’ye bakıldığında glikoz<40 mg/dl olan ve olmayan hastalarda ortalama kortizolün en yüksek hesaplandığı dakika 30. dakika olmuştur (Tablo 12)(Şekil 7, 8).

Tablo 12: İTT’de test dakikalarına göre ortalama kortizol değerleri (µg/dl)

	-15	0	30	60	90	120
kortizol (n:128) glikoz<40 mg/dl	10.4±0.4	10.5±0.5	11.0±0.6	9.1±0.5	8.0±0.4	7.2±0.4
kortizol (n:16) glikoz>40 mg/dl	9.7±1.4	10.3±1.5	12.5±1.7	11.7±1.8	9.7±1.5	8.0±1.1



Şekil 7: İTT’de glikoz<40 mg/dl olan hastaların test dakikalarına göre ortalama kortizol değeri



Şekil 8: İTT’de glikoz>40 mg/dl olan hastaların test dakikalarına göre ortalama kortizol değeri

Her üç testin ortalama pik kortizol değeri Tablo 13’te ve pik değerlerinin korelasyonu (p ve r değeri) Tablo14’te görülmektedir. GST ile İTT’de glikoz 40 mg/dl’nin üzerinde olanların pik değeri arasında korelasyon izlenmezken (p:0.80 r:0.53), DD-ACTH Testi ve GST’nin birbirleriyle ve İTT’de glikoz 40 mg/dl’nin altında olanlarla karşılaştırmasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir.

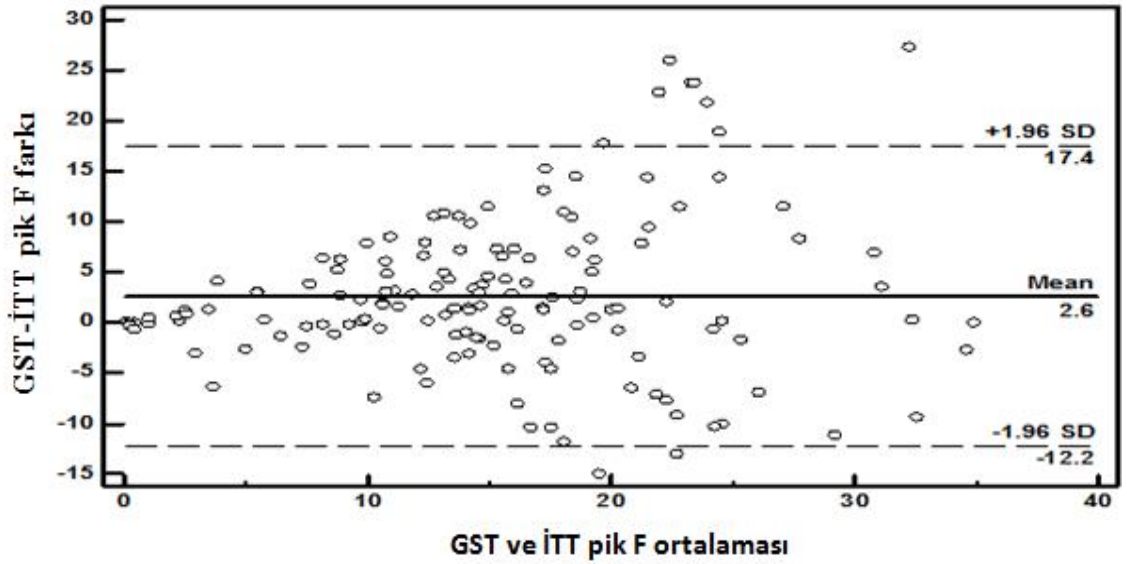
Tablo 13: Testlerin ortalama pik kortizol değerleri

Ortalama pik kortizol (µg/dl)	DD-ACTH Testi n:150	GST n:150	İTT (glikoz<40 mg/dl) n:128	İTT (glikoz>40 mg/dl) n:16
	18.4±0.6	16.4±0.7	13.7±0.7	14.1±1.8

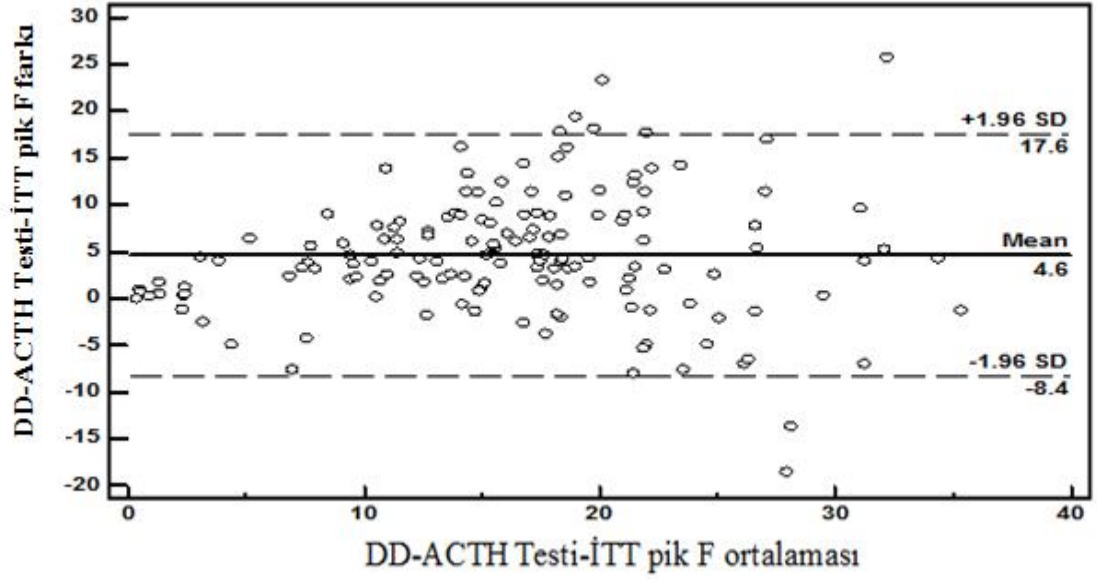
Tablo 14: Ortalama pik kortizol değerlerine göre testlerin korelasyonu

Testler	p	r
DD-ACTH Testi - GST	0,01	0,65
DD-ACTH Testi - İTT (glikoz<40 mg/dl)	<0,001	0,65
DD-ACTH Testi - İTT (glikoz>40 mg/dl)	0,01	0,91
GST- İTT (glikoz<40 mg/dl)	<0,001	0,64
GST- İTT (glikoz>40 mg/dl)	0,80	0,53

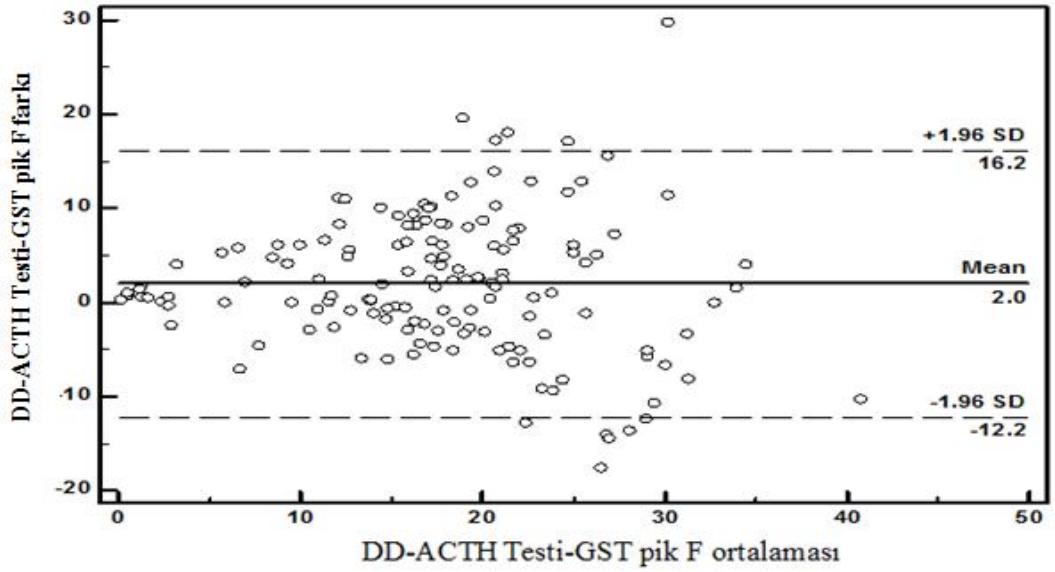
Her üç testin pik kortizol değerleri açısından uyumluluğuna bakıldığında testler arasında önemli ölçüde uyum olduğu izlendi ( ekil 9, 10, 11)



Şekil 9: GST ile İTT'nin pik kortizol değerlerine göre uyumu



Şekil 10: DD-ACTH Testi ile İTT'nin pik kortizol değerlerine göre uyumu



Şekil 11: DD-ACTH Testi ile GST'nin pik kortizol değerlerine göre uyumu

Hastaların tanıları tümöral ve tümöral olmayan nedenler olarak ikiye ayrıldıktan sonra ortalama bazal kortizol ve pik kortizol değerlerin tanılarına göre karşılaştırması yapıldı. Tümöral ve non-tümöral tanıli hastalarda GST ve İTT'de kan glikoz düzeyi <40 mg/dl olan hastaların bakılan bazal kortizol değerleri arasında anlamlı fark izlendi (sırasıyla $p:0.02$ ve $p:0.01$). DD-ACTH Testi'nin ve İTT'de (kan glikoz düzeyi >40 mg/dl

olanların) ortalama bazal kortizol değerleri açısından iki grup arasında fark izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15: Bazal kortizol düzeylerine ($\mu\text{g/dl}$) göre tümöral ve non-tümöral tanılı hastalarda testlerin karşılaştırılması

Testler	Tümöral nedenler (n:112)	Non-tümöral nedenler (n:38)	p
DD-ACTH Testi	10.5 $\pm$ 0.6	9.3 $\pm$ 1.2	0.40
GST	11.4 $\pm$ 0.5	8.8 $\pm$ 1.0	0.02
İTT (glikoz<40 mg/dl)	11.0 $\pm$ 0.5 (n:96)	8.4 $\pm$ 0.9 (n:32)	0.01
İTT (glikoz>40 mg/dl)	11.0 $\pm$ 1.7 (n:11)	7.0 $\pm$ 2.7 (n:5)	0.22

Tümöral ve tümöral olmayan nedenlere göre testler ortalama pik kortizol değerleri açısından da karşılaştırıldı. DD-ACTH testinde tümöral nedenlere sahip hastalar tümöral olmayan nedenlere sahip hastalara göre anlamlı yüksek ortalama pik kortizol cevabı verdiler (p:0.02). İTT’de glikoz<40 mg/dl olan grupta iki grup arasında anlamlıya yakın fark varken (p:0.05), glikoz>40 mg/dl grupta anlamlı fark izlenmedi (p:0.17). GST’de de iki grubun ortalama pik kortizol değerleri açısından fark izlenmedi (p:0.50) (Tablo 16).

Tablo 16: Ortalama pik kortizol düzeylerine ($\mu\text{g/dl}$) göre tümöral ve non-tümöral tanılı hastalarda testlerin karşılaştırılması

Testler	Tümöral nedenler (n:112)	Non-tümöral nedenler (n:38)	p
DD-ACTH Testi	18.8 $\pm$ 0.7	15.2 $\pm$ 1.4	0.02
GST	16.9 $\pm$ 0.8	15.7 $\pm$ 1.9	0.50
İTT (glikoz<40 mg/dl)	14.3 $\pm$ 0.7 (n:96)	11.1 $\pm$ 1.6 (n:32)	0.05
İTT (glikoz>40 mg/dl)	15.8 $\pm$ 1.9 (n:11)	10.4 $\pm$ 3.7 (n:5)	0.17

Hastaların tanıları incelendiğinde tanıların çoğunluğunu prolaktinoma, non-fonksiyone adenom, akromegali ve Sheehan sendromlu hastalar oluşturmaktadır. Her üç testi de bu tanımlara göre ayrı ayrı karşılaştırdığımızda saptanan korelasyon oranları Tablo 17, 18, 19 ve 20 de belirtilmiştir.

Tablo 17: Prolaktinoma tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu (İTT’de glikoz<40 mg/dl)

Bazal kortizol (n:38)	p	r
DD-ACTH Testi-GST	0.03	0.48
DD-ACTH Testi-İTT	<0.001	0.73
İTT-GST	<0.001	0.62
<i>Pik kortizol (n:36)</i>		
DD-ACTH Testi-GST	<0.001	0.63
DD-ACTH Testi-İTT	<0.001	0.56
İTT-GST	0.02	0.50

Tablo 18: Non-fonksiyone adenom tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu (İTT’de glikoz <40 mg/dl)

Bazal kortizol (n:31)	p	r
DD-ACTH Testi -GST	0.04	0.38
DD-ACTH Testi -İTT	<0.001	0.49
İTT-GST	<0.001	0.77
<i>Pik kortizol (n:27)</i>		
DD-ACTH Testi -GST	<0.001	0.63
DD-ACTH Testi -İTT	<0.001	0.75
İTT-GST	<0.001	0.74

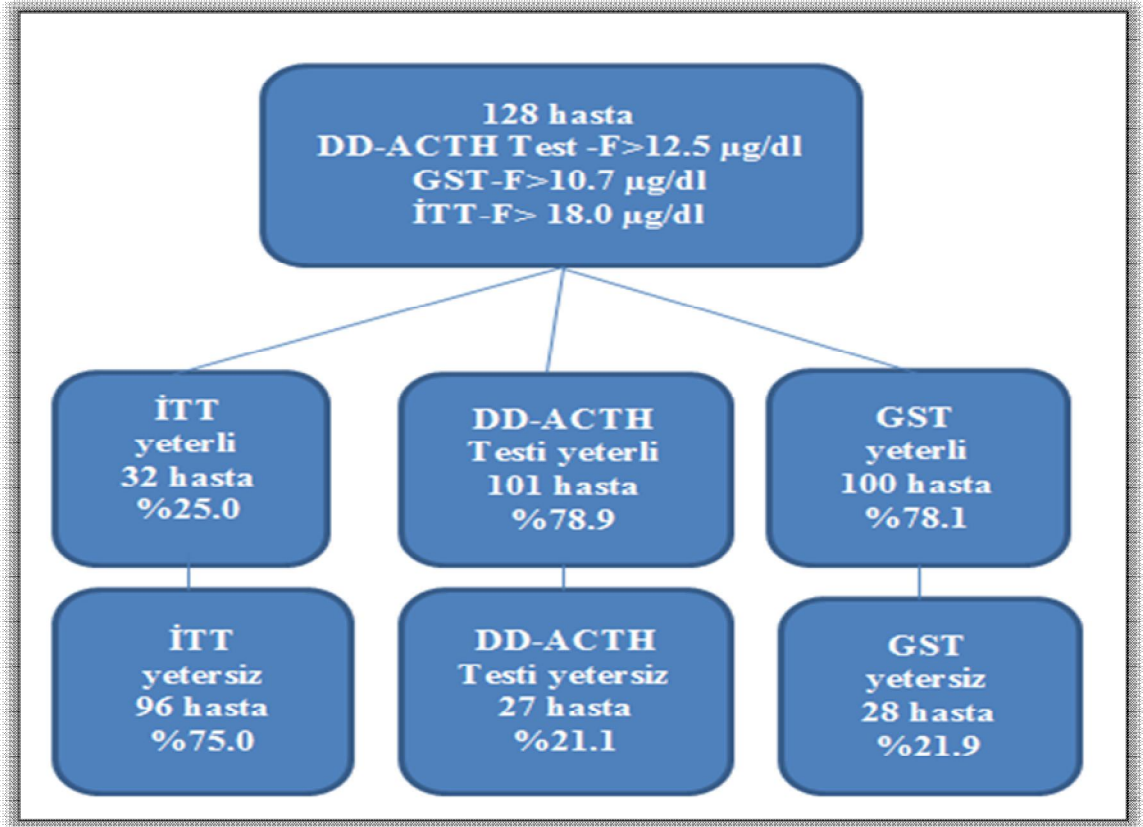
Tablo 19: Akromegali tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu (İTT’de glikoz<40 mg/dl)

Bazal kortizol (n:34)	p	r
DD-ACTH Testi-GST	0.87	0.32
DD-ACTH Testi-İTT	<0.001	0.48
İTT-GST	0.03	0.40
<i>Pik kortizol (n:28)</i>		
DD-ACTH Testi-GST	0.12	0.29
DD-ACTH Testi-İTT	<0.001	0.55
İTT-GST	0.22	0.23

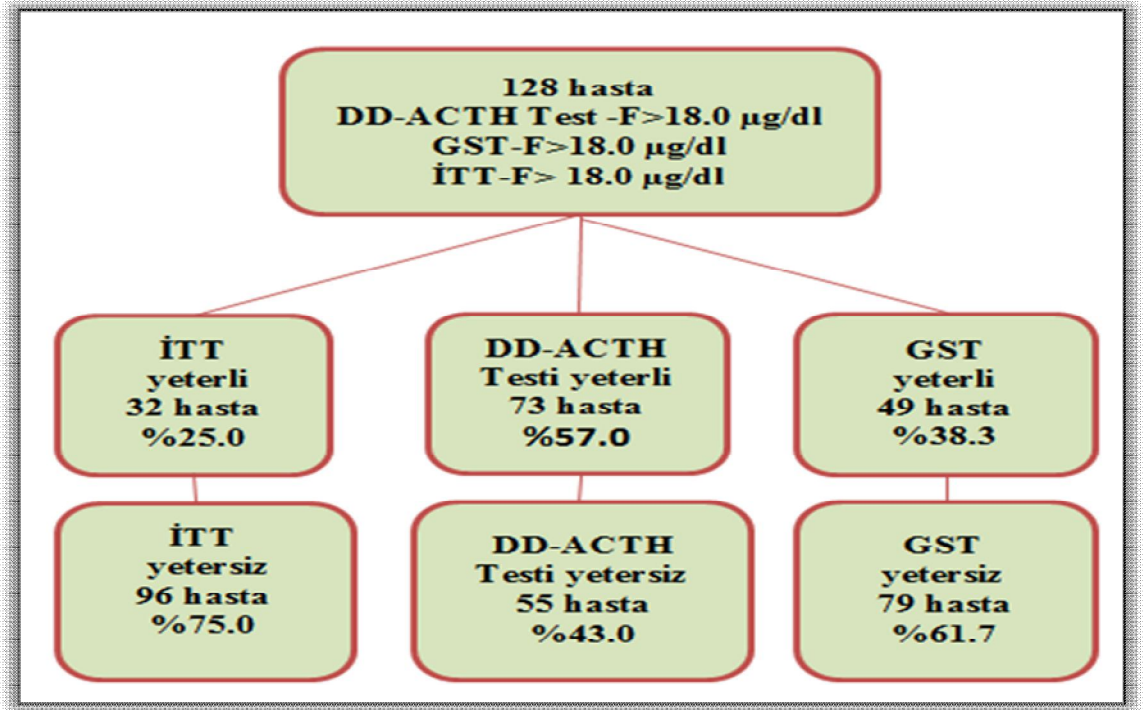
Tablo 20: Sheehan sendromu tanılı hastalarda ortalama bazal ve pik kortizol değerleri açısından testlerin korelasyonu (İTT’de glikoz<40 mg/dl)

Bazal kortizol (n:10)	p	r
DD-ACTH Testi - GST	0.04	0.83
DD-ACTH Testi -İTT	0.03	0.84
İTT-GST	<0.001	0.97
Pik kortizol (n:6)		
DD-ACTH Testi - GST	0.15	0.65
DD-ACTH Testi -İTT	0.04	0.82
İTT-GST	<0.001	0.94

Ü testin karşılaştırılmasında öncelikle İTT için uluslararası kabul edilen eşik değer 18.0 µg/dl, DD-ACTH Testi ve GST için de daha önce Erciyes Üniversitesi’nde sağlıklı kişilerde yapılmış olan çalışmalardan elde edilen eşik değerler olan sırasıyla 12,5 µg/dl ve 10.7 µg/dl kullanıldı. Bu değerlendirmeye 150 hastanın 128 tanesi alındı. 16 hastanın İTT öncesi ölçülen glikoz değeri >40 mg/dl olması ve 6 hastanında glikoz için alınan kan örnekleri hemolizli geldiği için değerlendirmeye alınmadı. Düşük eşik değerler (DD-ACTH Testi için 12.5 µg/dl, GST için 10.7 µg/dl) kullanıldığında İTT’de % 25.0, DD-ACTH Testi’nde % 78.9 ve GST de % 78.1 yeterli cevap varken (Şekil 12), yüksek eşik değerlerde (DD-ACTH Testi ve GST için 18.0 µg/dl) DD-ACTH Testi’nde % 57.0 ve GST’de %38.3 yeterli cevap alındı (Şekil 13).

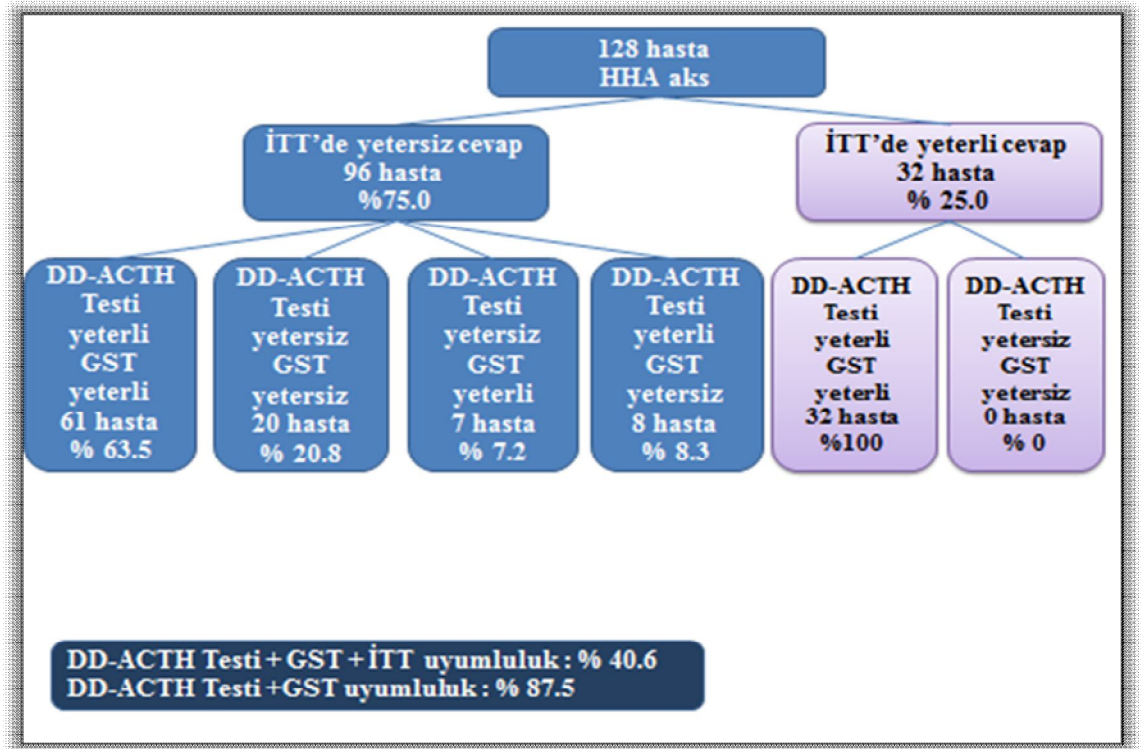


Şekil 12: Düşük eşik değerlere göre (DD-ACTH Testi için 12.5 µg/dl, GST için 10.7 µg/dl) testlere verilen cevaplar
F: kortizol



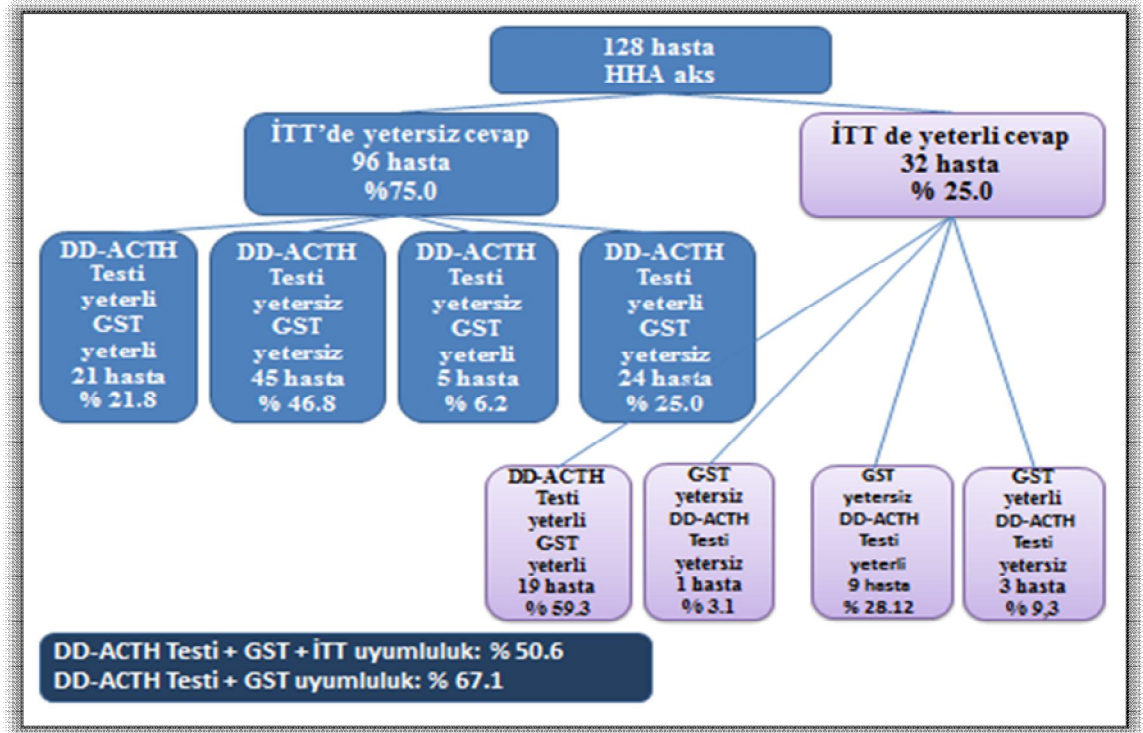
Şekil 13: Yüksek eşik değerlere (üç test içinde kortizol > 18 µg/dl) göre testlere verilen cevaplar
F: kortizol

128 hastanın GST ve DD-ACTH Testi için Erciyes Üniversitesi'nde yapılan çalışmalardan elde edilen eşik değerler (DD-ACTH-kortizol $\geq 12,5$ µg/dl ve GST-kortizol $\geq 10,7$ µg/dl) kullanılarak yapılan değerlendirilmesinde 96 tanesinde (% 75) İTT'ye yetersiz cevap görüldü. İTT'ye yetersiz cevap veren 96 hastadan 60 tanesi (% 62.5) DD-ACTH Testi ve GST 'ye birlikte yeterli cevap verirken, 20 tanesi (% 20.8) her iki teste de yetersiz cevap verdi. Böylece her üç teste de 20 (% 15.6) kişi yetersiz cevap vermiş oldu. İTT'nin yeterli olduğu 32 hastanın hepsi aynı zamanda DD-ACTH Testi ve GST'ye yeterli cevap verirken İTT yeterli olup diğer iki testin yeterli olmadığı hasta olmadı. Yani kullanılan eşik değerlerle İTT yeterli ise DD-ACTH Testi ve GST de yeterlidir sonucu çıkarılabilir. Üç testin uyumu % 40.6, DD-ACTH Testi ve GST'nin uyumu % 87.5 bulundu (Şekil 14).



Şekil 14: Düşük eşik değerlerle (DD-ACTH Testi-kortizol $\geq 12,5$ $\mu\text{g/dl}$ ve GST-kortizol ≥ 10.7 $\mu\text{g/dl}$) göre İTT'ye göre testlere verilen cevaplar ve testler arası uyumluluk

Testlerin birbirleriyle karşılaştırmasında üç test içinde uluslararası eşik değerler kullanıldığında (üç test içinde 18 $\mu\text{g/dl}$) İTT'ye yetersiz cevap veren 96 hastadan 21 tanesinde (% 21.8) DD-ACTH Testi +GST testinde yeterli cevap varken, 3 testte yetersiz cevap 45 hastada (%35.1) izlenmiştir. İTT'de yetersiz cevabı olan hastalardan DD-ACTH Testi yetersizken GST yeterli 5 hasta (% 6.2) varken DD-ACTH Testi yeterli GST yetersiz 24 hasta (%25.0) vardır. İTT'nin yeterli olduğu 32 (% 25.0) hastadan DD-ACTH Testi +GST'nin de yeterli olduğu 19 hasta (% 59.3) ve total olarak bakılınca 128 hastadan 19 hasta (% 14.8) her üç teste de yeterli cevap vermiştir. İTT'de yeterli cevap varken 9 (% 28.1) hasta DD-ACTH Testi'ne yeterli GST'ye yetersiz cevap verirken; 3 (% 9.3) hasta GST ye yeterli, DD-ACTH Testi'ne yetersiz cevap vermiştir. Uluslararası kullanılan eşik değerler sonrası üç testin uyumluluk oranı % 50.6 olurken, GST+ DD-ACTH Testi uyumluluk oranı % 67.1 olmuştur (Şekil 15).



Şekil 15: Yüksek eşik değerlerle (üç test içinde kortizol > 18 µg/dl) İTT'ye göre testlere verilen cevaplar ve testler arası uyumluluk

Testlerin eşik değerlere göre farklılıkları hangi eşik değerler daha doğrudur şeklinde bir sorunun oluşmasına neden olmaktadır. Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji Kliniği'nde kullanılan eşik değerlerin (DD-ACTH Testi-kortizol $\geq 12,5$ µg/dl ve GST-kortizol $\geq 10,7$ µg/dl) uluslararası kullanılan eşik değerlere göre daha düşük olması nedeniyle İTT'ye göre DD-ACTH Testi ve GST de daha fazla yeterli sonuç alınmıştır. Yüksek eşik değerler kullanıldığında (üç test içinde kortizol > 18 µg/dl) DD-ACTH Testi ve özellikle GST de yetersiz sonuç oranı artmaktadır. DD-ACTH Testi ve GST'nin uyumluluğuna bakıldığında Erciyes Üniversitesi'nin eşik değerleriyle % 87.5 'ken yüksek eşik değerlerle bu oran % 67.1'e düşmektedir.

İTT için DD-ACTH Testi-GST'nin uyumlu olduğu hastalar referans alınarak ROC curve analiziyle eşik değer arandı. İTT için eşik değer 10.8 µg/dl değerinde sensitivite %100'ken spesifitesi % 69 olmakta ve üstü değerlerde sensitivite aynı kalırken spesifite giderek azalmaktadır. Uluslararası kabul edilen eşik değer olan 18.0 µg/dl'ye baktığımızda % 100 sensitivite ve % 29 spesifiteye sahip olduğu görülmektedir (Tablo 21).

Tablo 21: DD-ACTH Testi (kortizol $\geq 12,5$ $\mu\text{g/dl}$) ve GST (kortizol $\geq 10,7$ $\mu\text{g/dl}$) referans alınarak yapılan İTT eşik değerleri

İTT eşik değeri ($\mu\text{g/dl}$)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
10.7	95	69
10.8	100	69
12.2	100	60
14.0	100	43
16.6	100	34
18.2	100	29
19.2	100	28
20.0	100	25

İTT referans alınarak DD-ACTH Testi ve GST için eşik değeri arandığında DD-ACTH Testi için eşik değeri $15,2$ $\mu\text{g/dl}$ ve altı değerlerde spesifite % 100’den üstü değerlerde spesifite giderek düşmektedir. $12,5$ $\mu\text{g/dl}$ ’nin sensitivitesinin % 30, spesifitesinin % 100 olduğu, uluslararası değeri olan 18 $\mu\text{g/dl}$ ’ye bakıldığında % 52 sensitivite ve % 85 spesifiteye sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 21). GST için $8,5$ $\mu\text{g/dl}$ ve altı değerlerde spesifite %100’den üstü değerlerde giderek spesifite azalmaktadır. GST için kullanılan eşik değeri olan $10,7$ $\mu\text{g/dl}$ ’nin % 36 sensitivite ve % 87 spesifitesi olduğu, uluslararası değeri olan $18,0$ $\mu\text{g/dl}$ ’nin %74 sensitivite , % 62,5 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 22).

Tablo 22: İTT (kortizol $\geq$ 18 μ g/dl) referans alınarak yapılan DD-ACTH Testi ve GST eşik değerleri

DD-ACTH Testi eşik değer (μ g/dl)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)		GST eşik değer (μ g/dl)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
9.9	20	100		7.5	25	100
11.25	24	100		8.5	29	100
12.6	30	100		8.7	29	97
14.0	39	100		10.7	36	87
15.4	43	97		12.0	44	82
17.5	49	85		14.4	58	62
18.0	52	85		16.0	67	62
19.5	64	69		17.5	73	62
20.8	74	62		18.0	74	60
22.2	80	54		19.0	77	50
26.5	90	25		20.8	80	59
29.2	99	22		22.1	82	59

5.TARTIŞMA

HHa aks vücut için hayati öneme sahip bir sistemdir. Özellikle strese verilen yanıtta çok önemli rol oynamaktadır. HHA aksın değerlendirilmesinde bazal hormonlar ve dinamik testler kullanılmaktadır. Bazal hormonlar özellikle subklinik durumlarda çok faydalı olmadığı için dinamik test yapma gereği ortaya çıkmaktadır. Sabah kortizolünün <3µg/dl değerleri adrenal yetmezliği kuvvetle düşündürürken >18.0 µg/dl kuvvetle adrenal yetmezliği ekarte ettirmektedir. Bu değerler arasında ölçülen kortizol düzeyleri HHA aksın yeterliliği hakkında genellikle net fikir vermemektedir. Böyle durumlarda HHA aksı değerlendirmek için dinamik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Testler arasında İTT uzun yıllardır altın standart olarak kabul edilmektedir [2, 5, 6, 43, 65].

Bununla birlikte İTT’de kullanılan eşik değerler arasında farklılıklar vardır. 1969 da Plumpton ve arkadaşları 20.8 µg/dl’yi eşik değer olarak kullanmışlar. Sonraki yıllarda yoğun olarak 18.7 µg/dl [9], 20.4 µg/dl [100], 18.0 µg/dl [101] ve 19.8 µg/dl [99] kullanılmıştır. Değişik eşik değerler kullanılmasına rağmen İTT günümüzde hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte epilepsi, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, ileri yaş gibi durumlarda kontrendike olması ve yakın medikal takip gerektirmesi nedeniyle uygulanmasında zorluklar görülmektedir. Literatürde İTT referans alınarak diğer testlerin spesifite ve sensitivitesine bakılırken diğer testler referans alınarak İTT altın standart kabul edildiğinden spesifite ve sensitivitesine çok fazla değinilmemiştir.

1965 yılında Wood ve ark. adrenal fonksiyonları normal olan, yetersiz olan ve yetersizlik şüphesi olan bir grupta i.m. sentetik ACTH uygulayarak 30. dk’da plazma

kortizol düzeyini ölçmüşler ve 30 dk içinde adrenal fonksiyonun değerlendirilebileceğini bildirmişlerdir [102].

Tordjman ve ark. İTT ile HHA aks yetersizliği gösterilen 10 hipofiz adenomlu olgu, İTT ile HHA aks fonksiyonu normal bulunan 9'u hipofiz adenomlu 34 olgu ve 7 sağlıklı kişide 1 µg, 5 µg ve 250 µg ACTH testlerini karşılaştırmışlardır. İTT'ye yetersiz cevap veren 10 hastadan 9'unun 250 µg ACTH testine, 7'sinin 5 µg ACTH testine normal cevap verdiğini, 1 µg ACTH testinde ise 10 hastanın da yetersiz cevap verdiğini bildirmişlerdir. İTT'ye normal cevap veren 9 kişiden 7'sinin 1 µg, 7'sinin 5 µg ve 9'unun ise 250 µg ACTH testine normal cevap verdiklerini göstermişlerdir. 1 µg ACTH testinde pik kortizol cevabın genellikle 30. dakikada görüldüğünü ve diğer dakikalardaki kortizol değerlerinin normal kontrol vakalarına göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Değerlendirmede pik kortizol cevabına bakıldığında 1 µg ACTH testinde hastaların % 84'ü 30. dakikada ve % 6'sı 60. dakikada ulaşmıştır. 1 µg ACTH testindeki 30. dk kortizol değerleri İTT'deki pik kortizol değerleriyle korele tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda sekonder adrenal yetmezliğin değerlendirilmesinde DD-ACTH Testi'nin duyarlı olduğunu ve 250 µg ACTH testinin yerini alabileceğini öne sürmüşlerdir [103].

Dökmetaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 19 hipofiz adenomu olan hasta operasyondan önce ve sonrasında DD-ACTH Testi ve İTT yapılarak değerlendirilmiş. Her iki test için de 19.8 µg/dl eşik değer olarak alınmış. Erken post-operatif dönemde her iki testin pik kortizol değerleri korele bulunmuştur ($r:0.39$ $p<0.05$). Operasyondan 1 ay sonra yapılan değerlendirmede 19 hastadan 13 tanesi İTT'ye yeterli cevap verirken 6 tanesi yetersiz cevap vermiş. 6 hastadan 4 tanesi DD-ACTH Testi'ne normal yanıt vermiştir. İTT referans alınarak bakılan DD-ACTH Testi'nin sensitivitesi % 100 ve spesifite % 66 bulunmuştur. İTT ile DD-ACTH Testi arasında %10.5 uyumsuzluk tespit edilmiştir. Eşik değer 18 µg/dl kabul edildiğinde 4 hastanın İTT'ye yetersiz cevap verdiği gözlenirken bunlardan üçünün DD-ACTH Testi'ne de yetersiz cevap verdiği gözlenmiştir. Bu eşik değerde iki test arasındaki uyumsuzluk % 5.2 olmuştur. Eşik değer 21.6 µg/dl olduğunda 6 hastada yetersiz İTT cevabı varken bu hastalardan 4 tanesinde DD-ACTH Testi'ne yetersiz yanıt alınmıştır [88].

Rasmuson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İTT ve DD-ACTH Testi ile 16 hasta değerlendirilmiştir. Her iki test içinde 18 µg/dl eşik değer olarak belirlendiğinde bütün hastaların İTT ve DD-ACTH Testi'ne yeterli cevap verdikleri belirlenmiştir [87]. 22 hastanın katıldığı bir çalışmada DD-ACTH Testi ile İTT'nin pik değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir ($r:0.90$, $p<0.001$) [104]. 64 hastanın alındığı başka bir çalışmada DD-ACTH Testi ile İTT pik kortizol değerlerinin korelasyonuna bakıldığında $r:0.89$ $p<0.0001$ olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada DD-ACTH Testi için eşik değer 18 µg/dl alındığında testin sensitivitesi % 100 ve spesifitesi % 93.3 bulunurken eşik değer 21,6 µg/dl olduğunda sensitivitesi % 100'ken spesifitesi % 80'e düşmüştür [105]. 57 hastaya DD-ACTH Testi ve İTT'nin yapıldığı başka bir çalışmada her iki testin pik kortizol değerlerinin korelasyonuna bakıldığında anlamlı olduğu gözlenmiştir ($r:0.68$, $p<0.001$). Aynı çalışmada her iki test için eşik değer 18 µg/dl alındığında ve İTT % 100 doğru kabul edildiğinde DD-ACTH Testi'nin sensitivitesi % 71 ve spesifitesi %93 olarak hesaplanmıştır. Testlerin uyumuna bakıldığında % 88 olduğu görülmüştür [106].

Bu çalışmada İTT eşik değer 18 µg/dl ve DD-ACTH Testi eşik değer 12.5 µg/dl kabul edildiğinde 128 hastadan 96 hasta İTT'ye yetersiz cevap verirken bu 96 hastanın 69 tanesi DD-ACTH Testi'ne yeterli cevap vermiştir. İki test arasındaki uyumsuzluk % 71,8 olarak tespit edilmiştir. Eşik değerler İTT ve DD-ACTH Testi için 18.0 µg/dl olarak kabul edildiğinde İTT'ye yetersiz cevap veren 96 hastanın 45 tanesinin DD-ACTH Testi'ne yeterli cevap verdiği gözlenmiştir. Uyumsuzluk % 46.8 olarak belirlenmiştir. İTT referans alınarak DD-ACTH Testi için belirlenen eşik değerlerin sensitivitesine ve spesifitesine bakıldığında eşik değer 12.5 µg/dl olursa % 30 sensitivite, % 100 spesifite; eşik değer 18.0 µg/dl olursa % 52 sensitivite, % 85 spesifite ve 20.8 µg/dl gibi daha yüksek değerlerde % 74 sensitivite, % 62 spesifite olduğu gözlenmiştir. DD-ACTH Testi için eşik değer arttıkça sensitivite artarken spesifitenin azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızda DD-ACTH Testi ile İTT'nin pik kortizol değerleri açısından korelasyonuna baktığımızda literatürle uyumlu olarak oldukça koreleydi ($r:0.65$ $p<0.001$). Yine çalışmamızda DD-ACTH Testi ve GST'nin beraberce uyumlu olduğu hastalar referans alınarak İTT için yapılan ROC curve analizinde 18.0 µg/dl için % 100 sensitivite, % 29 spesifite elde edilmiştir. Diğer uluslararası kullanılan İTT eşik değerlerine bakıldığında 19.2 µg/dl için % 100 sensitivite, % 28 spesifite; 20.4 için %

100 sensitivite, % 25 spesifite izlenmiştir. İTT eşik değerinin sensitivitesi 10.7 µg/dl ve üstü değerlerde % 100 e ulaşırken, spesifitesi eşik değer yükseldikçe azalmaktadır.

Glukagon stimülasyon testinin İTT gibi HHA aksı ve GH-IGF-1 aksını uyardığı uzun yıllardır bilinmektedir [44]. Son yıllarda özellikle İTT'nin kontrendike olduğu durumlar için iyi bir alternatif test olarak görülmektedir. S.c. ve i.m. uygulamanın HHA aks açısından benzer uyarı yaptığı gösterilmiştir [76]. Çalışmamızda glukagon s.c. olarak uygulanmıştır.

Çoğunluğu hipofizer adenomu olan (% 74.2) ve kortizol replasmanı almayan 374 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada toplamda 500 adet GST yapılmıştır. Yeterli kortizol cevabı için eşik değer 19,8 µg/dl kabul edildiğinde hastaların % 42.8'inde ve 120-180. dakikalarda yeterli cevap alınmıştır [81]. Çalışmalarda GST ile İTT pik kortizol cevapları genellikle korele izlenmiştir. Orme ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GST ile İTT pik kortizol cevapları arasında % 69 korelesyon bulunmuşken [107], Spathis ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada GST ile İTT pik kortizol cevapları arasında % 84 korelasyon bulunmuştur [108].

Berg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada transsfenoidal cerrahi geçirmiş 49 hasta en erken post-operatif 3. ayda olmak üzere İTT ve GST ile değerlendirilmiş. Hastaların % 77.5'i hipofizer adenom nedeniyle ve geriye kalanları kraniofaringioma ve menengioma nedeniyle opere olmuştur. İTT için 18 µg/dl eşik değer olarak kabul edilmiş ve % 63.3 hasta İTT'ye yeterli cevap vermiştir. Çalışmada İTT ile GST'nin pik kortizol değerleri korele bulunmuştur (r:0.70, p<0.0001). İTT % 100 doğru kabul edilerek yapılan ROC analizinde GST için eşik değer 21.5 µg/dl alındığında testin sensitivitesi %100 ve spesifitesi % 32 olmaktadır. 9.9 µg/dl gibi daha düşük bir eşik değer kullanıldığında ise sensitivite >%95 ve spesifite % 72 olarak tespit edilmiştir. GST yapılan hastaların % 51'inin pik kortizol değerleri bu iki eşik değer arasında saptanmıştır. Maksimum kortizol salınımı GST de 120-180. dakikalarda olmuştur [78].

Bottner ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı çalışmada GST için kortizol eşik değerini 16.2 µg/dl olarak önermişler ve bu değerın sensitivitesini % 89 ve spesifitesini % 87 olarak bulmuşlardır [109].

Çocuklarda yapılan bir çalışmada 48 hasta çalışmaya alınmış ve bunların 32 tanesine sadece GH eksikliği varken 16 tanesinde birden fazla hormon eksikliği varmış. İTT için

20 µg/dl eşik değeri olarak alınmış. Ortalama pik kortizol değerleri açısından iki test karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.90). Pik kortizol değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı korelasyon olduğu belirlenmiştir (r:0.64, p<0.001). GST için eşik değeri 14.6 µg/dl olduğunda sensitivite % 66.6 ve spesifite % 100 olurken; eşik değeri 27.5 µg/dl olduğunda % 100 sensitivite ve % 61.1 spesifite olmaktadır [110].

Sunulan bu çalışmada GST ile İTT'nin pik kortizol değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (r:0.64, p<0.001). GST ile DD-ACTH Testi'nin pik kortizol değerleri arasında da anlamlı korelasyon vardı (r:0.65 p<0.001). Bu iki bulguda literatürle uyumluydu. 128 hastanın % 78.1'inde GST için eşik değeri 10.7 µg/dl olduğunda yeterli cevap varken, eşik değeri 18.0 µg/dl olarak kabul edildiğinde 128 hastanın % 38.3'ünde yeterli kortizol cevabı vardı. 128 hastadan 96 tanesi İTT'ye yetersiz cevap verirken GST eşik değeri 10.7 µg/dl olduğunda 68 tanesi; eşik değeri 18.0 µg/dl olduğunda 26 tanesi GST'ye yeterli cevap vermiştir. İki test arasında düşük eşik değerlere göre (DD-ACTH Testi-kortizol ≥ 12.5 µg/dl ve GST-kortizol ≥ 10.7 µg/dl) % 70.8, yüksek eşik değerlere göre (iki test içinde 18.0 µg/dl) % 28.1 uyumsuzluk izlenmiştir. İTT % 100 doğru kabul edilip GST için ROC analiziyle eşik değeri değerlendirilmesi yapıldığında 10.7 µg/dl için sensitivite % 36.0 ve spesifite % 87.5; 14.6 için sensitivite % 58 ve spesifite % 62; 18.0 µg/dl için sensitivite % 74 ve spesifite % 60 olarak hesaplanmıştır. Eşik değeri yükseldikçe sensitivite artarken spesifite azalmaktadır. Pik kortizol yanıtları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında İTT ve DD-ACTH testinde anlamlı fark yokken kadınlarda GST'de pik kortizol yanıtı anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Literatürde bu durumla ilgili çok fazla bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda her üç testin birbiriyle uyumuna baktığımızda GST için 10.7 µg/dl ve DD-ACTH Testi için 12.5 µg/dl eşik değerleriyle uyum oranı % 40.6 olurken, GST ve DD-ACTH Testi için yüksek eşik değeri (18 µg/dl) uyum oranı % 50.6 olmaktadır. Düşük eşik değerlerle (DD-ACTH Testi-kortizol ≥ 12.5 µg/dl ve GST-kortizol ≥ 10.7 µg/dl) GST ile DD-ACTH Testi arasındaki uyum oranı %87.5 iken, yüksek eşik değerlerle iki test arasındaki uyum oranı % 67.1 olmaktadır. Eşik değeri arttıkça GST ile ACTH testi arasındaki uyum azalmaktadır.

Hastaların etiyolojilerinin testler üzerinde etkisi var mı diye bakıldığında üç testin de tümöral ve tümöral olmayan nedene bağlı hipofiz hastalığı olan kişilerde pik değerler açısından anlamlı fark göstermediği izlendi. Tanılar daha ayrıntılı değerlendirildiğinde prolaktinoması ve non-fonksiyone adenomu olan hastalarda her üç testin pik kortizol değerleri korele bulundu. Sheehan sendromu tanılı hastalarda sadece DD-ACTH Testi ile GST pik değerleri korele değildi. Akromegali hastalarında ise sadece DD-ACTH Testi ile İTT'nin pik kortizol değerleri koreleydi. İTT-GST ve DD-ACTH Testi ile GST arasında pik kortizol değerleri açısından korelasyon yoktu. Sheehan Sendrom'lu hastalarda korele olan testlerin en yüksek korelasyon değerleri gözlenirken en zayıf korelasyon değerleri akromegali hastalarında izlendi. Sheehan Sendromu'nda korelasyonun yüksek çıkmasının sebebi bu hastalarda ACTH eksiliğinin hem daha sık hem de daha ağır olmasına bağlanabilir [111, 112]. Diğer tanılar hasta sayıları az olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Tanılarla testlerin korelasyonu hakkında literatürde yeterli bilgi mevcut değildi.

Yaptığımız çalışmada 16 hastada İTT'de yeterli hipoglisemi sağlanamasa da (kan glikozu > 40 mg/dl) hipoglisemi semptomları olduğu zaman teste başlanmıştı. İTT'de yeterli hipoglisemiye girmeyen hastaların bazal ve pik kortizol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve ortalama pik kortizol değerleri İTT sırasında kan glikozu 40 mg/dl'nin altına inenlere göre daha yüksekti. Bu sonuç testin yeterliliği için semptomların mı yoksa kan glikoz düzeylerinin mi önemli olduğu sorusunu akla getirdi. Bu konu hakkında literatürde yeterince bilgi mevcut değildi.

Sonuç olarak her üç testin de literatürde ve çalışmamızda farklı sensitivite, spesifite, eşik değerleri tespit edilmiştir. İTT literatürde referans test olarak kabul edilmiştir. Belki de bu yüzden İTT'nin sensitivitesi, spesifitesi, eşik değer in doğruluğu gibi değerlendirmeleri çok fazla irdelenmemiştir. Çalışmamızda DD-ACTH Testi ve GST nin paralel sonuç verdiği hastalar referans alındığında İTT'nin kortizol için kullanılan eşik değerinin yüksek olabileceği ve ACTH eksikliği açısından yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğini düşünülmüştür. Ayrıca İTT'de glikoz uluslararası belirlenen değerlerin altına inmese de hipoglisemi semptomlarını gösteren hastaların teste yeterli cevap verdiği gözlenmiştir.

6.SONUÇLAR

1. GST, DD-ACTH ve İTT testlerinin her üçü de bazal ve pik kortizol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı uyarıya neden olmaktadır.
2. Testlerin bazal ve pik kortizol değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkek ve kadın hastalar arasında her üç testin bazal kortizol değerleri arasında fark yokken, GST de pik kortizol değeri kadınlarda erkeklere göre anlamlı yüksek bulundu.
3. En yüksek ortalama pik kortizol değerleri DD-ACTH testinde ve İTT’de 30.dakikada, GST de 180. dakikada ölçüldü.
4. Üç testin pik kortizol değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında üç testinde ortalama pik kortizol değerlerinin korele olduğu tespit edildi.
5. Testler tümöral ve non-tümöral nedenlere göre kendi içlerinde karşılaştırıldığında ortalama pik kortizol seviyeleri arasında DD-ACTH Testi’nde anlamlı ve İTT’de (kan glikozu<40 mg/dl olanlar) anlamlıya yakın fark vardı.
6. Tanılara göre testlerin ortalama bazal ve pik kortizol seviyeleri arasındaki korelasyona bakıldığında korelasyon değerlerinin tanılara göre farklılık gösterdiği izlendi.
7. Üç testin düşük eşik değerlere göre uyum oranı % 40.6 ve DD-ACTH ile GST’nin uyum oranı % 87,5; yüksek eşik değerler göre üç testin uyum oranı % 50.6 ve DD-ACTH ile GST’nin uyum oranı % 67.1 olarak hesaplandı.
8. DD-ACTH ve GST referans alınarak yapılan ROC analizinde İTT’nin uluslararası kabul edilen eşik değeri olan 18.0 µg/dl değerinin % 100 sensitivite ve % 29 spesifitesi olduğu ve spesifitesinin düşük olduğu gözlemlendi.
9. İTT referans alındığında Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji Kliniği’nde kullanılan eşik değerler olan DD-ACTH Testi için 12.5 µg/dl’nin % 30 sensitivite ve % 100 spesifiteye

sahip olduğu; GST için 10.7 µg/dl'nin % 36 sensitiviteye ve % 87.5 spesifiteye sahip olduğu analiz edildi.

10. Her üç testte elde edilen sonuçlara göre ideal test olmadığı için HHA aksı değerlendirirken öncelikle bazal hormon değerleri bakılmalı, HHA aks yetmezlik şüphesi devam ediyorsa en azından iki testle değerlendirilmelidir.
11. HHA aksı değerlendirmek için test seçerken vaka açısından testin sensitivitesinin mi yoksa spesifitesinin mi önemli olduğuna karar verip test seçilmelidir.
12. İTT'de kan glikoz seviyeleri 40 mg/dl'nin altına inmeyen hastaların da çoğunlukla kan glikozu 40 mg/dl'nin altına inen hastalara benzer şekilde cevap vermiş olması, teste yeterli cevap için biyokimyasal hipoglisemin şart olmayıp hipoglisemi semptomlarının yeterli olabileceğini düşündürmüştür.

7.KAYNAKLAR

1. Cecil RLF, Goldman L, Schafer AI. Cecil medicine. WB Saunders Company 2012.
2. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 923-931.
3. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR et al. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Lancet 1988; 1: 1208-1210.
4. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Stress 2007; 10: 13-25.
5. Fish HR, Chernow B, O'Brian JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. Metabolism 1986; 35: 763-780.
6. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Eur J Endocrinol 1996; 135: 27-33.

7. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J et al. Interaction between glucagon and human corticotropin-releasing hormone or vasopressin on ACTH and cortisol secretion in humans. *European journal of endocrinology* 2000; 143: 99-104.
8. Yuen KC, Biller BM, Molitch ME, Cook DM. Clinical review: Is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2702-2707.
9. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ et al. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 141-146.
10. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-778.
11. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy. Wolters Kluwer Health 2013.
12. Stanfield JP. The blood supply of the human pituitary gland. *J Anat* 1960; 94: 257-273.
13. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-book. Elsevier Health Sciences 2010.
14. Kliegman R. Nelson textbook of pediatrics. Saunders Elsevier Philadelphia 2007.
15. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 461-474.
16. Burrows HL, Birkmeier TS, Seasholtz AF, Camper SA. Targeted ablation of cells in the pituitary primordia of transgenic mice. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1467-1477.

17. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. *Endocrinology* 1985; 116: 359-363.
18. Liu JW, Ben-Jonathan N. Prolactin-releasing activity of neurohypophysial hormones: structure-function relationship. *Endocrinology* 1994; 134: 114-118.
19. Riddle O. Prolactin in Vertebrate Function and Organization. *J Natl Cancer Inst* 1963; 31: 1039-1110.
20. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. *Endocr Rev* 1990; 11: 177-199.
21. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36: 53-88.
22. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. *Endocrinology* 1972; 91: 262-269.
23. Bilezikjian LM, Seifert H, Vale W. Desensitization to growth hormone-releasing factor (GRF) is associated with down-regulation of GRF-binding sites. *Endocrinology* 1986; 118: 2045-2052.
24. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 48-52.
25. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 1998; 21: 553-566.
26. Vigas M, Malatinsky J, Nemeth S, Jurcovicova J. Alpha-adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man. *Metabolism* 1977; 26: 399-402.
27. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V et al. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes* 1976; 25: 167-172.

28. Fenger M, Johnsen AH. Alpha-amidated peptides derived from pro-opiomelanocortin in normal human pituitary. *Biochem J* 1988; 250: 781-788.
29. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. *Williams textbook of endocrinology* 2003; 10: 177-279.
30. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3725-3745.
31. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 348-362.
32. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 1981; 50: 465-495.
33. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19: 673-716.
34. Sofroniew MV. Morphology of vasopressin and oxytocin neurones and their central and vascular projections. *Prog Brain Res* 1983; 60: 101-114.
35. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult*. Elsevier Health Sciences 2011.
36. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1169-1172.
37. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 735-740.
38. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998; 352: 127-134.

39. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2105-2111.
40. Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z et al. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 931-937.
41. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 703-713.
42. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16: 63-86.
43. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587-1609.
44. Andler W, Biro G, Bernasconi S, Giovanelli G. A comparative study of serum growth hormone and plasma cortisol levels in stimulation tests with insulin and propranolol-glucagon. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1975; 80: 70-80.
45. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 597-606.
46. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (1). *N Engl J Med* 1988; 319: 348-353.
47. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-1397.

48. Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res* 1983; 270: 363-367.
49. Richard D, Lin Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 189-197.
50. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 289-300.
51. Engler D, Pham T, Fullerton MJ et al. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophyseal-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 367-381.
52. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 451-466.
53. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature* 1986; 319: 326-329.
54. Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 413-435.
55. Raffin-Sanson ML, de Keyser Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 79-90.
56. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 269-301.
57. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
58. Greenspan FS, Gardner DG. Basic & clinical endocrinology. Appleton & Lange Stamford, CT 1997.

59. Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 259-264.
60. Snow K, Jiang NS, Kao PC, Scheithauer BW. Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: the laboratory perspective. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 1055-1065.
61. Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 641-643.
62. Gaab J, Huster D, Peisen R et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002; 64: 951-962.
63. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. *Br J Surg* 1969; 56: 216-219.
64. Wallace JM, Harlan WR. Significance of Epinephrine in Insulin Hypoglycemia in Man. *Am J Med* 1965; 38: 531-539.
65. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2350-2354.
66. Burke CW. The pituitary megatest: outdated? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 133-134.
67. Dickstein G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 25-30.
68. Levy A, Lightman SL. Diagnosis and management of pituitary tumours. *BMJ* 1994; 308: 1087-1091.
69. 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: 379-381.

70. Vestergaard P, Hoeck HC, Jakobsen PE, Laurberg P. Reproducibility of growth hormone and cortisol responses to the insulin tolerance test and the short ACTH test in normal adults. *Horm Metab Res* 1997; 29: 106-110.
71. Lange M, Svendsen OL, Skakkebaek NE et al. An audit of the insulin-tolerance test in 255 patients with pituitary disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 41-47.
72. Lee P, Greenfield JR, Ho KK. Factors determining inadequate hypoglycaemia during insulin tolerance testing (ITT) after pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 82-85.
73. Sarlos S, Inder WJ. Selective use of the insulin tolerance test to diagnose hypopituitarism. *Intern Med J* 2013; 43: 89-93.
74. Borm K, Slawik M, Seiler L et al. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insulin tolerance test? *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 535-541.
75. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J et al. Glucagon is an ACTH secretagogue as effective as hCRH after intramuscular administration while it is ineffective when given intravenously in normal subjects. *Pituitary* 2000; 3: 169-173.
76. Mitchell ML, Byrne MJ, Silver J. Growth-hormone release by glucagon. *Lancet* 1969; 1: 289-290.
77. Conceicao FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1065-1070.
78. Berg C, Meinel T, Lahner H et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 477-482.

79. Giuffrida FM, Berger K, Monte L et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 77-81.
80. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J et al. Interaction between glucagon and human corticotropin-releasing hormone or vasopressin on ACTH and cortisol secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 99-104.
81. Leong KS, Walker AB, Martin I et al. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 463-468.
82. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E et al. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 849-854.
83. Rao RH, Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987; 36: 658-663.
84. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B et al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 360-366.
85. Littley MD, Gibson S, White A, Shalet SM. Comparison of the ACTH and cortisol responses to provocative testing with glucagon and insulin hypoglycaemia in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 527-533.
86. Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. *J Clin Invest* 1994; 93: 1828-1833.
87. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 151-156.

88. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F et al. 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.
89. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A et al. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1995-1998.
90. Karaca Z, Lale A, Tanriverdi F et al. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary* 2011; 14: 134-140.
91. 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: 823-826.
92. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 603-609.
93. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 309-312.
94. Ünal S, Hastalıklar CYB. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Akalın S (Ed): *Temel İç Hastalıkları*. Cilt 2: 2128-2131.
95. Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test: a possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1064-1067.
96. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of

corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J Clin Invest* 1988; 81: 766-774.

97. Michelson D, Stone L, Galliven E et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 848-853.
98. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993; 28: 76-81.
99. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR et al. Comparison of one week 0900 h serum cortisol, low and standard dose synacthen tests with a 4 to 6 week insulin hypoglycaemia test after pituitary surgery in assessing HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 431-436.
100. Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 567-570.
101. Tuchelt H, Dekker K, Bahr V, Oelkers W. Dose-response relationship between plasma ACTH and serum cortisol in the insulin-hypoglycaemia test in 25 healthy subjects and 109 patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 301-307.
102. Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J. A Rapid Test of Adrenocortical Function. *Lancet* 1965; 1: 243-245.
103. Tordjman K, Jaffe A, Grazas N et al. The role of the low dose (1 microgram) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1301-1305.
104. Kehlet H, Blichert-Toft M, Lindholm J, Rasmussen P. Short ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Br Med J* 1976; 1: 249-251.

105. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. 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: 838-843.
106. Ambrosi B, Barbetta L, Re T et al. The one microgram adrenocorticotropin test in the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 575-579.
107. Orme SM, Peacey SR, Barth JH, Belchetz PE. Comparison of tests of stress-released cortisol secretion in pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 135-140.
108. Spathis GS, Bloom SR, Jeffcoate WJ et al. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3: 175-186.
109. Bottner A, Kratzsch J, Liebermann S et al. Comparison of adrenal function tests in children--the glucagon stimulation test allows the simultaneous assessment of adrenal function and growth hormone response in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 433-442.
110. di Iorgi N, Napoli F, Allegri A et al. The accuracy of the glucagon test compared to the insulin tolerance test in the diagnosis of adrenal insufficiency in young children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2132-2139.
111. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 181-188.
112. Dokmetas HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 279-283.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Uzm. Dr. Yasin ŞİMŞEK' e ait “**Hipofizer Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Düşük Doz ACTH Testi, Glukagon Testi ve İnsülin Tolerans Testlerinin Karşılaştırılması**“ adlı çalışma jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tıpta yandal uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

ONAY

Tarih:

İmza

Başkan: Prof. Dr. H. Fahrettin KELEŞTEMUR (Danışman).....

Üye: Prof. Dr. Fahri BAYRAM.....

Üye: Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI.....

Üye: Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ.....

Üye: Doç. Dr. Züleyha KARACA.....