T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI HİPOFİZ FONKSİYONLARININ BİRİNCİ YIL VE BEŞİNCİ YIL DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil ULUTABANCA

KAYSERİ – 2010

T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI HİPOFİZ FONKSİYONLARININ BİRİNCİ YIL VE BEŞİNCİ YIL DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil ULUTABANCA

Danışman

Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bitmeyen sabırları ile bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU, Prof. Dr. R. Kemel KOÇ, Prof. Dr. Ali KURTSOY, Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM, Doç Dr. Ahmet MENKÜ ve Yrd. Doç Dr. Bülent TUCER' e sonsuz saygı ve sevgilerimi arz ederim.

Yaklaşık 5 yıldır birlikte çalıştığımız, bana her türlü desteği veren Endokrinoloji ve Metebolizma Hastalıkları Bilimdalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR, Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHİZARCI ve bitmeyen enerjisiyle Yrd. Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye teşekkürlerimi arz ederim.

İstatistiksel analizlerde destekleri için Gıda Müh. Yard. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ ile İngilizce çevirilerinden dolayı Dr. Abdülkerim GÖKOĞLU'na teşekkür ederim.

Tabiî ki benim bu uzun ve zorlu eğitimim sırasında her türlü fedakarlığı yapan eşim ÖZLEM'e ve biricik kızım ZEYNEP'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR iii

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ v

ÖZET vi

ABSTRACT viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. TANIM 2

2.2. EPİDEMİYOLOJİ 2

2.3. KAFA TRAVMALARININ PATOGENEZİ 3

2.4. PRİMER HASAR 3

2.5. SEKONDER HASAR 4

2.6. HİPOFİZ BEZİ 8

3. MATERYAL VE METOD 22

3.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ 22

3.2. TBH TANISI ALAN HASTALARDA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER 23

3.3. İSTATİSTİK 24

4. BULGULAR 25

5. TARTIŞMA 30

6. SONUÇLAR 35

7. KAYNAKLAR 36

KABUL ONAY 56

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AKT	: Ağır kafa travması
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
FSH	: Folikül stümüle edici hormon
GH	: Growth hormon
GHRH	: Growth hormon salgılatıcı hormon
GHY	: Growth hormon yetmezliği
GKS	: Glasgow koma sıkalası
GNRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IGF1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
ITT	: İnsülin tolerans testi
İKB	: İntrakranial basınç
KİB	: Kafa içi basıncı
KİBA	: Kafa içi basın artışı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinize edici hormon
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
OAKB	: Ortalama arterial kan basıncı

PRL	: Prolaktin
PTBH	: Post travmatik hipopitüatirizm
SKA	: Serebral kan akımı
SPB	: Serebral perfüzyon basıncı
ST	: Srebest testesteron
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
SVD	: Serebral vasküler direnç
T. KOL	: Total kolesterol
T3	: Triiyodotronin
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroid bağlayıcı globulin
TBH	: Travmatik beyin hasarı
TRG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid sitümüle edici hormon
TSHY	: Travma sonrası hipofiz yetmezliği
TT	: Total testesteron
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası 2

Tablo 2. Hastaların hastaneye geliş yaşı ve GKS skoru ile birinci ve beşinci yıl hormon yetmezliği bulguları 25

Tablo 3. Hastaların travma sonrası kranial BT bulguları 27

Tablo 4. Hastaların Birinci yıl ve beşinci yıl hormon değerleri ortalaması ve karşılaştırılması 28

Tablo 5. Birinci yıl vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırılması..... 28

Tablo 6. Beşinci yıl vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırılması..... 28

Tablo 7. T. Kolesterol değerleri karşılaştırılması..... 29

Tablo 8. Trigliserid değerleri karşılaştırılması 29

Tablo 9. HDL değerleri karşılaştırılması..... 29

Tablo 10. LDL değerleri karşılaştırılması 29

Grafik 1. Birinci ve Beşinci yıllardaki hormon eksikliği..... 26

TRAVMATİK BEYİN HASARI SONRASI HİPOFİZ FONKSİYONLARININ BİRİNCİ YIL VE BEŞİNCİ YIL DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Kafa travması genç erişkinlerdeki sakatlık ve ölümlerin en önemli nedenlerindendir. Kafa travması; fiziksel sakatlık ile uzun süreli kognitif, davranışsal, psikolojik ve sosyal defektler arasında değişen sonuçlar gösterir. Travma sonrası hipofizer yetmezlik (TSHY) uzun süredir bilinmektedir ve bu olgu dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Ancak eskiden bu olgunun çok sık görülmediğine inanılırdı . Son zamanlardaki klinik kanıtlar ise, kafa travmasının sıklıkla hipotalamik- hipofizer disfonksiyona sebep olabileceğini göstermektedir

Bu çalışmaya 2003 ile 2004 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Nöroşirürji servisi ve yoğun bakım ünitesine kafa travması nedeniyle yatan 25 hasta dahil edilmiştir. 2003 ile 2009 yılları arasında hastaların birinci ve beşinci yıllarındaki hipofiz fonksiyonları değerlendirilmişir.

Birinci yılda 11 (%44) hastada Growth Hormon yetmezliği, 5 (%20) hastada ACTH yetmezliği, 2 (%8) hastada FSH yetmezliği olduğu görüldü.

Beşinci yılda ise 7 (%28) hastada Growth Hormon yetmezliği**,** 3 (%12) hastada ACTH eksikliği olduğu görüldü.

Birinci yılda Growth Hormon yetmezliği (GHY) tespit edilen 11 hastadan 6'sının Growth Hormon yetmezliği seviyesinin beşinci yılda normale geldiği ve birinci yılda Growth Hormon yetmezliği (GHY) defisiti olmayan 2 hastada ise beşinci yılda eksiklik ortaya çıktığı görüldü.

Birinci yılda ACTH eksikliği olan 5 hastanın tamamının düzeldiği görüldü. Beşinci yılda ise 3 yeni ACTH eksikliği olan hasta tespit edildi.

Beşinci yılda Growth Hormon yetmeziliği ve ACTH eksikliği dışında hormon eksikliği tespit edilmedi.

Sonuç olarak Travmatik Beyin Hasarı (TBH) sonrası hipofiz yetmezliği kafa travması şiddetinden bağımsız olararak ortaya çıkmaktadır. Ağır kafa travması sonrası ortaya çıkan yetmezlik daha kalıcı iken, hafif ve orta derece kafa travması sonrası görülen hipofiz yetmezliği bazı hastalarda geçici, bazı hastalarda kalıcı, bazılarında ise beş yıl sonra tespit edildi. Sebepler arasında hipofiz bezinin kendi kendini tamir edebilmesi, genetik faktörler ve otoimmünite söz konusu olabilir. Kafa travması sonrası hastaneye yatırılıp takip ve tedavi gerektiren hastalarda hipofiz yetmezliği ortaya çıkabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Ağır kafa travması (AKT) sonrası ortaya çıkan Growth Hormon yetmezliği (GHY) klinik bulgu veriyor ise tedavi edilmelidir. Hafif ve orta derece kafa travması geçiren hastalarda ortaya çıkan Growth Hormon yetmezliği (GHY) eğer ağır klinik bulgu vermiyorsa beş yıl süre ile takip edilmelidir. ACTH yetmezliği klinik bulgu vermedikçe hasta sekonder adrenal yetmezlik kliniği hakkında bilgilendirilerek takipte tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ACTH, Growth hormon, Hipofiz, Kafa travması

THE EVALUATION OF PITIUTARY FUNCTIONS AT THE FIRST AND FIFTH YEAR AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

ABSTRACT

Head trauma is a major cause of disabilities, morbidity and mortality in adults. Variable results including physical disabilities and long-term cognitive, behavioural, psychological and social defects may occur after head traumas. Post-traumatic hypopituitarism which has been a worldwide, considerable public health problem is known for a long time. This phenomenon was considered to occur rarely in the past. On the contrary, recent clinical data reveals that hypothalamopituitary disfunction frequently occurs after head traumas.

In this study, we evaluated the patients who were admitted to neurosurgery intensive care unit and hospitalized in the neurosurgery clinic between the years 2003 and 2009. The objective of this study was the evaluation of first and fifth year pituitary functions of twenty-five patients who were admitted in 2003 and 2004 after head trauma.

First year evaluations revealed GH deficiency in 11 patients (44%), ACTH deficiency in 5 patients (20%) and FSH deficiency in 2 patients (8%).

Fifth year evaluations revealed GH deficiency in 7 patients (%28) and ACTH deficiency in 3 patients (12%).

Six of eleven patients who were evaluated as GH deficient at the first year reevaluated as normal at the fifth year; and in two patients who were evaluated as normal GH deficiency occured at the fifth year evaluation.

5 patients who were ACTH deficient in the first year recovered at the fifth year evaluation. Also three new ACTH deficient cases were diagnosed in the fifth year which were normal before.

No any other hormon deficiencies except GH and ACTH were diagnosed at the fifth year.

As a result; the severity of Traumatic brain injury do not effect Traumatic brain injury related hypopituitarism. However deficiencies after severe head traumas existed more permanent; but also after minor and moderate head traumas hypopituitarism may occur temporary or permanent and just diagnosed at the fifth year in some cases. Genetical tendencies and autoimmunity may be responsible. Extra-care is needed to be aware of TBI related hypopituitarism after head injury cases which were hospitalized. If the signs and symtoms of GH deficiency are observed the patient should be treated. If minor or moderate head trauma cases have no severe signs and symtomps of GH deficiency TBI related hypopituitarism should be takaen in a follow-up course for five years. Also the patients must be informed about clinical signs of ACTH deficiency and must be taken in a follow-up course.

Key words: ACTH, Head trauma, Growth Hormon, Hypophysis, Pitiutary

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travması saçlı deri yaralanmalarından, yaygın beyin hasarlarına kadar birçok patolojiyi içine alan klinik bir durumdur. Her gün biraz daha hızlanan sosyal ve teknolojik yaşam koşullarında kafa travmasının görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm ve sakatlanma riski giderek artmaktadır (1, 2). Travma sonucunda merkezi sinir sisteminde primer doku hasarı meydana gelmektedir. Ancak kafa travması sonucu oluşan hasardan sadece primer hasar sorumlu değildir. Primer doku hasarını takiben ortaya çıkan birçok karmaşık fizyopatolojik olaylara bağlı olarak sekonder hasar oluşmaktadır (3, 4). Bu sebeple kafa travmasının direkt etkisiyle meydana gelen ve primer doku hasarı olarak adlandırılan olaylara ilave olarak, kafa içi basıncı (KİB) artması, herniasyon, posttravmatik endokrin ve biokimyasal olaylar, beyin şişmesi, beyin iskemisi/hipoksisi ve hiperemi gibi sekonder olayları birbirinden ayırmak gereklidir (5). Beyin hasarında rol oynayan sekonder nedenlerin, prognozu önemli ölçüde kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenlerin bir kısmı önlenebilir ve ortaya çıkan hasar azaltılabilir (6, 7). Böylece ölüm oranı ve sakat kalmanın azaltılması mümkün olabilir. Travmatik beyin hasarı (TBH), genç erişkinlerdeki sakatlık ve ölümlerin en önde gelen nedenlerindendir. TBH; fiziksel sakatlık ile uzun süreli kognitif, davranışsal, pisikolojik ve sosyal bozukluklar arasında değişen sonuçlar gösterir. Bu uzun süreli sonuçlar, TBH'ı bir halk sağlığı sorunu haline getirir. TSHY en az 80 yıldır bilinmektedir, ancak bu durumun nadir geliştiği düşünülmesine rağmen son yıllarda bu konu ile alakalı çalışmalar giderek artmaktadır. Ancak TBH sonrası gelişen hipofiz yetmezliği ile ilgili uzun dönem yeterli takip ve çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; kafa travması geçiren hastaların beş yıllık süre içersinde hipofiz fonksiyonlarındaki değişimlerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Travmatik beyin hasarı, beynin fizyolojik sınırların üstünde bir yüke maruz kalması sonucu zedelenmesi olarak kabul edilebilir. Bu tahribat; kognitif, fiziksel ve psikolojik fonksiyonların bozulmasıyla sonuçlanabilen geçici ya da kalıcı nörolojik fonksiyon kaybına neden olur. Kafa travmalarının şiddetini belirlemek için Glaskow Koma Skalası (GKS) kullanılabilir (Tablo 1). Buna göre GKS'u 8 puanın altında olan hastalar ağır, 9-12 puan arasındakiler orta, 13-15 puan arasındakiler de hafif kafa travması olarak kabul edilir (8).

Tablo 1. Glasgow Koma Skalası

Puan	**Göz hareketleri**	**Sözel cevap**	**Motor cevap**
6			Emirlere uyar
5		Oryante	Ağrıyı lokalize eder
4	Spontan	Konfü	Ağrı ile çeker (normal fleksör)
3	Sesli uyaranla	Uygun olmayan	Anormal fleksör
2	Ağrıyla	Anlamsız	Ekstansör
1	Yok	Yok	Yok

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kafa travması önemli sağlık ve sosyoekonomik problemlere neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kafa travmalarının yıllık sıklık oranı, yaklaşık 100. 000'de 230'dür (5). Ancak bu sayılar muhtemelen kafa travmalarının sıklığını yansıtmamaktadır. Çünkü bu oranların belirlenmesinde, genellikle hastaneye yatırılan kafa travmalı hastalar esas

alınmaktadır. Diğer bir ifadeyle epidomiyolojik raporlarda, hastaneye başvurmayan minör kafa travmalı ya da kaza sırasında veya hastaneye getirilirken ölen AKT'li hastalar dikkate alınmamış olabilir. Kafa travmaları en çok 5 yaş ve altı çocuklarda, 15-24 yaş arası erişkinlerde ve 75 yaş ve üzeri yaşlılarda görülür. Erkeklerdeki sıklık oranı, kadınlardakinin yaklaşık iki katıdır (8). Kafa travmalarının yaklaşık yarısının nedeni; motorlu araç kazaları, bisiklet kazaları veya yaya-araç kazalarıdır. Düşme kazaları kafa travmalarında en yaygın 2'inci nedendir (%20-30) ve daha ziyade yaşlılar ile küçüklerde görülür. Şiddet olayları ise tüm kafa travmalarının yaklaşık %20'sinin nedenini açıklar. Bu grup da kendi içinde eşit olarak ateşli ve ateşsiz silahlı yaralanma olarak ayrılır (8).

2.3. KAFA TRAVMALARININ PATOGENEZİ

Travmanın mekanik etkisiyle doku bütünlüğü bozulur, böylece sinir hücreleri harabiyete uğrar, ileti bozulur ve buna primer hasar denir. Travmayı takiben ilerleyen dakikalar ve saatler içerisinde primer travmaya cevap olarak gelişen karışık fizyopatolojik olaylar ilave olarak çeşitli vasküler ve nöronal dejenerasyona yol açar. Böylece nörolojik düzelme için gerekli olan anatomik yapı ve denge bozulur, buna da sekonder hasar denir (3, 4).

2.4. PRİMER HASAR

Travma anında oluşur (skalp yaralanması, kafatası kırığı, kontüzyon ve beyin laserasyonu, diffüz aksonal hasar, intrakranial kanama). Travma sonucu beyin yaralanmasına etki yapan en büyük faktör travma ile kafadaki hareket hızının ani olarak değişmesidir. Darbe sırasında beyin ve ilişkideki yapıların harabiyetine herhangi biri ileri derecede katkıda bulunabilen en azından 4 ayrı faktör vardır. Bunlar; darbenin skalp, kafatası, dura ve altındaki beyine olan lokal etkileri kafatasının içeri çökerek kuvvetin intrakranial kapsama iletilmesinden kaynaklanan intrakranial basınç dalgasının etkileri, genellikle beyin dokusunda rotasyonel kompenentleriyle etkili olan akselerasyon veya deselerasyonun etkileri ve son olarak da kafa travmasına genellikle eşlik eden subaraknoid kanamanın etkileridir (9, 10).

2.4.1. Diffüz aksonal hasar

Ciddi Diffüz Aksonal hasar kafa travması geçiren hastaların yaklaşık %50'sinde gözlenmiştir. Bunların %35'inde ölüm nedenidir. Vejetatif durum ve ciddi hasar %22 sıklıktadır (9, 10, 11). Diffüz aksonal hasar hep ya da hiç durumu değildir. Bu olay diffüz beyin zedelenmesinin bir parçası olabilir. Çeşitli çalışmalarda kafa travması sonrası değişik derecelerde aksonal şişme rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda travma anında oluşan şişme ve aksonal iletinin bozulduğu ortaya konulmuştur (9, 11).

2.4.2. Vasküler lezyonlar

Travma sonrası dakikalar içinde ölen hastalarda genellikle serebral hemisferler boyunca pekçok peteşial kanamalar görülmüştür. Bu tip primer hasar diffüz vasküler hasar olarak tanımlanmıştır

2.4.3. Beyin sapının primer hasarı

2.4.4. Kranial sinirlerin hasarı

2.4.5. Hipotalamik zedelenme

2.4.6. Korpus kallozum zedelenmesi

2.4.7. İntrakranial hemorajiler

(Epidural hematom, subdural hematom, intraserebral hematom) (9, 10).

2.5. SEKONDER HASAR

Travmayı takiben ilerleyen dakikalar, saatler veya günler içerisinde primer travmaya cevap olarak gelişen KİBA, hipoksi/iskemi, beyin ödemi ve hiperemi olarak görülebilen birçok fizyopatolojik olayı takiben gelişen beyin harabiyetini ifade eder (3, 4, 12).

2.5.1. Beyin ödemi

Ciddi kafa travmalarında sık görülür. Serebral ödem ekstravasküler sıvının artması olarak tanımlanabilir.

Klatzo (9), beyin ödemini 2 tipe ayırmıştır.

1. Vazojenik ödem

2. Sitotoksik ödem

Vazojenik ödemde solid yapıların transvasküler sızıntısı ve ekstrasellüler alana su kaçışı görülürken, sitotoksik ödemde selüler toksinlere ya da zedelenmeye karşı intraselüler sıvı artımı görülür (9, 10, 13, 14). Vazojenik ödemdeki şişmenin nedeni hasarlı vasküler yataktaki anormalliklerdir. Kan beyin bariyeri serebral kapiller endotelde lokalize olmuştur ve travmada zedelenir. Hasarlı kan beyin bariyerinden gelen ödem sıvısı fokal hasarlanma alanından yayılır ve beyaz maddede toplanma eğilimi gösterir. Beyaz cevher öncelikli olarak etkilenir, çünkü burada ekstrasellüler alan fazladır (9, 14, 15). Klatzo'nun (9) sitotoksik ödem hakkındaki orijinal görüşü toksik maddelerin salınımına sekonder hücresel şişme gelişmesine dayanır. Kafa travmasında sitotoksik ödemde intraselüler sıvı birikmesi olur. Vazojenik ödemin tersine özellikle astrositlerde ve gri maddede şişme olur. Travma sonrası astrogilial şişme hipoksik-iskemik intraselüler potasyum salınımı ve potasyuma bağlı çeşitli nörotransmitterlerin sekonder salınımı ile ilişkili gözükmektedir (9, 16). Beyin şişmesi lokalize ya da genel olabilir ve diğer patolojik durumlarla bir arada ya da tek başına bulunabilir. İntrakranial basınç artışına yol açabilir ve beyin sapında sekonder zedelenme ile ölüme neden olabilir. Mekanizma her zaman açık değildir. Fakat genelde serebal kan volümü artışına ya da beyin dokusunda sıvı artışına bağlıdır.

2.5.2. İskemik/Hipoksik Beyin Hasarı

AKT'sından sonra bazı hastalar, Kafa içi basınç artışı (KİBA) veya arteryal hipotansiyona bağlı Serebral perfüzyon basıncı düşüklüğünden kaynaklanan iskemik/hipoksik beyin hasarı riskiyle karşı karşıya kalmaktadırlar (17, 18). Kafa travmasına bağlı posttravmatik apne ve solunum depresyonunun geliştiği klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (19). Komadaki hastalarda %65 hipoksi, %16 oranında da hipovolemik şok tesbit edilmiştir. İskemi primer olarak yüksek KİB'ı veya şok sebebiyle meydana gelmektedir (20). Yapılan bir otopsi çalışmasında kafa travmasından ölen hastaların %91'inde iskemiye ait deliller bulunmuştur (19). Kafa travmalı hastaların bilgisayarlı beyin tomorafisi (BT) incelemelerinde sisternal veya intraserebral kanama görülmesiyle vazospazm görülmesi arasında önemli ilişki mevcuttur (21). Posttravmatik serebral vazospazm iskemik nörolojik defisitlere yol açmaktadır. Kafa travmasını takiben ortaya çıkan ve anjiyografi ile gösterilen vazospazm değişik serilerde %5–41 oranında bildirilmiş olup (22), görülme sıklığının da travmanın şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir (23). Hipoksi,

hipotansiyon, anemi, KİBA (19), herniasyona sebep olan beyin şifti (24), travmatik subaraknoid kanamaya bağlı vazospazm (22), uzamış konvülzif nöbetler (25), pulmoner ödem, pönömoni ya da yağ embolisi gibi dolaşım ve solunum bozuklukları iskemik beyin hasarına yol açabilir. Bu yüzden serebral oksijenizasyonun izlenmesi, sekonder iskemik-hipoksik hasarı en az düzeye indirmek açısından büyük önem arz etmektedir (26). Bu da anjiyografi, SKA ölçümü, Juguler Bublus O_2 saturasyonu takibi gibi invazif tetkiklere ihtiyaç göstermektedir (27).

2.5.3. Normal Kafa İçi Basıncı ve Kafa İçi Basıncı Artışına Bağlı Beyin Hasarı

Kafa travmasında prognoza tesir eden faktörlerden biri KİB'dır. "Monro-Kellie doktrini"ne göre kafatası boşluğu sabit hacimde bir boşluk olup içeriği sıkıştırılamaz (28). Kafa içi hacim normalde beyin, BOS ve kandan ibarettir (29). Bu kompartımanların birinde artma olduğunda diğer kompartımanlardan bir ya da birkaçında azalma olmaktadır. Bu kompanzasyon yeterliliğini kaybettiğinde KİB'da artış olur (30). KİB arttığında önce kan daha sonra BOS kafa içi boşluğunu terk eder ve bunların terk ettiği yeri beyin doldurur. Beyindeki bu yer değiştirme herniasyon tablolarını meydana getirir (31, 32). Normal KİB öksürme ve ıkınmayla kısa süreli artmaktadır (32). Rosner ve Coley (33), çalışmalarında horizontal düzleme göre başın 30° den sonraki her 10°'lik yükselişde KİB'ın ortalama 1mmHg azalmasına karşılık, SPB'nin 2-3 mmHg azaldığını göstermişlerdir. SPB'daki bu azalma vazodilatasyona, serebral kan miktarı artışına ve sonuçta KİB'ı artışına sebep olur. Artan KİB'ı ise SPB'ını daha da düşürür (31, 33). KİB'ın normal değerleri infantta 5-6 mmHg, küçük çocuklarda 3-7 mmHg, erişkinlerde 10-15 mmHg ve altındadır. Erişkinlerde 20 mmHg'nın üzeri patolojik olarak kabul edilmektedir (34). AKT'larından sonra görülen ve kontrol altına alınamayan KİBA kafa travmasına bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir (24). AKT'lı hastaların %50'sinden daha fazlasında hastanede kalışın belirli dönemlerinde KİB'ı 20 mmHg ve üzerindeki değerlere yükselmektedir (35). KİB'ın normal seviyelerde tutulması kafa travmalarındaki mortalite ve morbiditeyi düşürmektedir. Bu sebeble AKT'sındaki bütün tedavi şekilleri KİB'ı azaltmayı amaçlar (36, 37). Miller ve arkadaşları (38), ilk ölçümde KİB'ı 40 mmHg ve üzerinde ölçülen hastalardaki mortalite oranını %69 olarak tespit etmişler ve çalışmalarında KİB'ın önemini vurgulamışlardır. Serebral kan akımı (SKA) ve SBP serebral kan akımına (SKA) olan dirence bağlıdır (39). SPB kanı beyne iten güçtür.

Serebral vasküler direnç (SVD) ise kanın, serebral arterlerden venlere akımına karşı koyan dirençtir. Bu da başlıca kan vizkositesine ve vasküler faktörlere bağlıdır. Kan damarlarının elastikiyeti yukarıdaki faktörlere ek olarak kan akımını etkiler. Basınç yükseldikçe damarların elastisitesi nedeniyle genişleme olur. Böylece vasküler direnç azalır. Kan basıncında düşme durumunda damar daralarak direnç artar (40).

SKA'I formüle edilecek olursa: **SKA=Ortalama Arterial Kan Basıncı–KİB/SVD**

Normalde çeşitli etkenler karşısında SKA'nı oldukça stabil sınırlar içinde tutan serebral dolaşımın bir regülasyon mekanizması vardır. Bunları ve SKA'nı etkileyen belli başlı faktörleri şöyle sıralayabiliriz (41, 42).

1. Otoregülasyon
2. Kollateral dolaşım
3. Kimyasal regülasyon
4. Serebral metabolizma
5. Farmokolojik maddelerin etkileri
6. Hidrostatik etkiler
7. Nöral refleksler
8. İntrakranial basınç
9. Kan vizkositesi

Kanın beyne ulaşması, beynin beslenmesi açısından gerekli olmasına rağmen yeterli değildir. KİB'ın artması SKA'nı azaltır (39). Bunun sonucu olarak da beyine gitmek üzere arkus aorta ve karotid arterlerden geçen kan miktarı azalır; aortik ark ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerden kalkan uyarılar bulbusta bulunan vazomotor merkezi uyararak kalpten pompalanan kanı artırır. Bunun sonucu sistemik arteriyel kan basıncı artarak SKA'nın artmasına sebep olur. Böylece, dokuların beslenmesi için gerekli olan perfuzyon basıncını temin etmeye çalışır. Bu koruyucu mekanizma "Cushing Refleksi Cevabı" olarak bilinir ki; klinikte ani tansiyon artması ile karakterizedir (28). Kan basıncındaki bu artmayla ortalama SBP korunmaya çalışılır. AKT'li hastalarda SPB'nın optimal seviyesi tam olarak bilinmemekle beraber 60 mmHg ve üzeri yaygın olarak kabül görmektedir (24). SKA'nın hızı ve oksijen dağılımı SPB ile yakından ilgilidir

(43). Ortalama SPB'ı 40 mmHg'nın altına indiğinde hipoksi oluşur. Hipoksi sonucu arteriyel kan pCO_2 seviyesi artar ve pO_2 azalır. Bu, serebral damarlarda vazodilatasyona yol açar. Serebral damarlar, arteriyel kandaki pCO_2 ve pO_2 basınçlarına göre süratle çaplarını değiştirirler. Serebral arterler pCO_2'deki değişikliklere çok hassastır. PCO_2 40 mmHg'dan 80 mmHg'ya yükseldiğinde SKA iki kat artar. Artan intrakraniyal kan hacmine bağlı olarak KİB'ı artar (31).

Hiperemi: AKT'sından sonra vazodilatasyona bağlı olarak hiperemi gelişebilir (27) ve genellikle diffüz beyin şişmesinden sorumludur. Çoğu kez ortaya çıkan bu akut serebro vasküler konjesyon veya hiperemi durumu, KİB artışı ve kötü prognozla beraberdir (35, 44). Beyinde CO_2, arteriolar düzeyde beyin kan akımını güçlü şekilde etkiler. PCO_2 değerindeki 1 mmHg'lık artış akım hızında ortalama 4 cm/sn'lik artışa yol açmaktadır (45, 46). Hiperemi daha sık olarak genç hastalarda görülmektedir (47). AKT'ını takiben ortaya çıkan hiperemi KİB artışının önemli nedenlerinden biridir (48) Beynin iskemisinde de KİB'ı artmaktadır. Hiperemiye bağlı KİB artışı ile vazospazm sonucu gelişen iskemi veya diğer nedenlerle gelişen KİB'ı artışının tedavileri tamamen farklıdır. Bu nedenle bunların birbirinden ayırt edilmesi çok önemlidir (27).

2.6. HİPOFİZ BEZİ

2.6.1. Hipofiz Bezinin Anatomisi

Hipofiz bezi, kırmızımsı gri renkte ve fasulye şeklinde bir yapıdır. 12 mm genişlikliğinde ve önarka çapı 8 mm'dir. Ortalama ağırlığı 500 mg'dır. Beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunur. Hipofiz bezi, hipofizyel stalk ya da infundubulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusa bağlıdır. Stalk, tuber cinereum alt yüzünden başlar. İçi boş konik bir uzantıdır. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür ve sella tursikanın üst kısmında dura tabakası, pitüiter stalk için süngerimsi diyafram sellayı oluşturur (49). Hipofiz bezi, küçük damarsız bir bölge olan pars intermedia ile ayrılan 2 loba sahiptir. Anterior lob; hipofizin %80'ini oluşturur. Embiryolojik olarak farinks epitelinin embiryolojik bir çöküntüsü olan Ratke kesesinden meydana gelmiştir. Bu lob; ACTH, TSH, Gonodotropinleri (FSH, LH ve bunların alfasubüniteleri), GH ile Prolaktini salgılar. Posterior lob; nöral bir doku olup hipotalamusun uzantısıdır. Hipotalamustaki hücrelerden elde edilen arginin vazopresini ve oksitosini depolar (50).

2.6.2. Hipofiz Bezinin Kanlanması

Anterior hipofiz bezi, vücutta boyutuna göre en çok damara sahip olan dokudur. Arteryal kan, inferior ve süperior hipofizyal arterler tarafından temin edilir. İnferior hipofizyal arter bir adettir. Süperior hipofizyal arter ise birden fazladır. Üst hipofizyal arter hipotalamusta kapiller damar ağını meydana getirir. Bu kapiller damar ağı, anterior hipofizer beze ulaşmak için pitüiter stalkdan aşağı inen uzun portal venleri besler. Venöz drenaj, kavernöz ve inferior petrozal sinüslerin içine doğrudur (51).

2.6.3. Hipofiz Bezinin Venöz Portal Sistemi

Hipofizyal arterler stalk'ın üst ve alt uçlarında karmaşık kapiller ağ oluşturarak sonlanır. Bu kapiller yapılar ön loba inen uzun portal damarlara dökülür. Portal damarlar stalk alt ucundan ön lob içindeki sinüzoid yapılara açılır. Hipotalamusdan salınan hormon salıcı faktörler bu yolla ön loba ulaşır ve ön lob çalışması denetlenmiş olur.

Hipofiz bezinin venöz direnajı bez yüzeyinden çıkan ve komşu dural sinüslere boşalan kısa damarlarla olur. Bu yolla hipofiz hormonları genel dolaşıma katılır. Arka lobun venöz direnajında bu venöz yapılara ek olarak hipotalamusa dökülen küçük kılcal damarlar mevcudtur.

2.6.4. Hipofiz Bezin Histolojisi

Anterior hipofiz bez hücreleri; önceleri hematoksilen ve eozin, hematoksilen ve filoksin, hematoksilin, filoksin ve saffran boyası baz alınarak asidofil, bazofil ya da kromofob olarak sınıflandırılırlardı. Ancak günümüzde bu hücreler, salgıladıkları hormonlara göre sınıflandırılırlar (51).

1- Somatotroplar: Anterior pitüiter hücrelerin yaklaşık %50'sine karşılık gelen GH salgılayıcı, granüler, asidofilik hücrelerdir. Bu hücreler, hipofiz bezinin daha ziyade lateral kısmında bulunurlar.

2- Laktotroplar: Yaşa, cinsiyete ve pariteye göre anterior hipofiz hücrelerin %10 ile 25'ini oluşturan prolaktin salgılayıcı, asidofilik hücrelerdir. Bu hücreler, hipofiz bezinin içine gelişi güzel bir biçimde dağılmıştır.

3- Kortikotroplar: ACTH salgılayan, bazofilik hücrelerdir. Genellikle hipofiz bezinin anteromedial bölümünde (mukoid yapıda) yer alırlar ve anterior hipofiz hücrelerin %15-20'sini oluştururlar.

4- Gonadotroplar: LH, FSH ve glukoprotein hormonlarının hormonal açıdan etkisiz alfasubünitelerini salgılarlar. Bezin her tarafında bulunan bu hücreler, çoğu kez bazofiliktir ve anterior hipofiz hücrelerinin %10-15'ini oluştururlar.

5- Tirotroplar: Anterior hipofiz hücrelerin %10'dan azını oluştururlar ve TSH salgılarlar. Bu hücreler, hipofiz bezinin anteromedial bölümlerinde bulunurlar.

6- Mamosomatotroplar: GH ve prolaktin salgılarlar (51). Normal bir anterior hipofiz bezinde null (etkisiz) hücre olarak adlandırılan diğer kromofobik hücreler de yer alır. Bu hücreler, hormonal açıdan etkisizdir ve bunların fonksiyonel rolü bilinmemektedir (51).

Posterior hipofiz hormonlarını salgılayan hücreler, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeğinde bulunan magnoselüler nöronlardır. Bu hormonlar hipotalamusda üretilir, aksonlar yoluyla posterior pitüitere gönderilir ve sirkülasyona karışana kadar burada depolanırlar (52).

2.6.5. Hipofiz Bezi Tarafından Salgılanan Hormonlar

2.6.5.1. Anterior Hipofiz Hormonlar

Hipofiz bezinin anterior lobu 6 önemli hormonu salgılar.

1- Adrenokortikotropik Hormon (ACTH): Daha ziyade adrenal korteksden glukokortikoid (kortizol) sekresyonu stimüle eder. Ayrıca androjen ve mineralkortikoid (aldosteron) sekresyon üzerinde az bir etkiye sahiptir. Aynı türden polipeptid ve b-lipoprotein ürünler, cilt pigmentasyonunun kontrolünde rol alırlar.

2- Büyüme Hormonu (GH): Protein sentezini ve yağ metabolizmasını yükseltir; karbonhidrat metabolizmasını ise düşürür. GH, çocuklarda boy uzamasını sağlar ve pek çok etkisini çeşitli dokularda GH'a tepki olarak üretilen insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) aracılığıyla dolaylı bir biçimde yerine getirir.

3- Luteinize Edici Hormon (LH) ve **4- Folikül-Stimülan Hormon (FSH):** Gonadların ve üreme fonksiyonunun büyümesini ve gelişmesini kontrol eder. Kadınlarda FSH, foliküler gelişimden sorumludur, LH ise ovulasyonu başlatır. Erkeklerde FSH, sperm oluşumuna katkıda bulunur. LH ise leydig hücrelerinin ürettiği testesteronu kontrol eder. Bu hormonlar, alfa ve beta adlı 2 Subüniteden meydana gelmiştir. Alfa subünitesi,

LH, FSH ve TSH'da yaygın olarak bulunur. Beta subünitesi ise her bir hormon üzerinde belli bir biyolojik etkiyi belirler.

5- Tiroid sitümüle edici hormon (TSH): Tiroid bezindeki tiroksin ve triiyodotronin (T3) sekresyonunu uyarır.

6- Prolaktin: Hamilelik sırasında meme gelişimini sağlar ve laktasyonu uyarır.

Hedef organlar üzerindeki etkileri aracılığıyla bu hormonlar, neredeyse vücuttaki bütün metabolik süreçleri düzenlerler.

Ancak GH tek bir hedef organa sahip olmaması bakımından diğer pitüiter hormonlardan ayrılır. Çünkü GH reseptörleri çoğu dokuda mevcuttur (50, 51).

Anterior pitüiter hormonların sekresyonunu regüle edenler hipotalamusun arkuat nükleus hücreleri tarafından portal venöz sistemin içine bırakılırlar (51).

2.6.5.2. Posterior Hipofiz Hormonlar

Poterior hipofiz hormonlar, hipotalamus içinde supraoptik ve paraventriküler çekirdeğin hücre cisimlerinde sentezlenir. Bu hormonlar sentezlendiklerinde nörofizin adlı taşıyıcı proteinler haline gelirler. Bu bileşimler sirkülasyona katılana kadar sinir uçlarında depolandıkları posterior hipofiz bezine aksonlarla taşınırlar. Bu hormonlar, sekresyon sonucu taşıyıcı proteinlerden serbest bırakılırlar. İki önemli posterior hipofiz hormon bulunur.

1- Arginin Vazopresin: Genellikle supraoptik çekirdekte sentezlenirler. Arginin vazopresin, böbrekler üzerinde etkide bulunarak yeniden su emilimini artırır, böylece kan volümünü ve serum ozmaleritesini kontrol eder.

2- Oksitosin: Genellikle paraventriküler çekirdekte sentezlenir. Uterusun düz kasları ve meme bezleri üzerinde etkilidir. Bu hormon fetüsun doğumuna ve emzirme sırasında süt salınımına yardım eder (51).

2.6.5.3. Hipotalamik Hormonlar

Anterior hipofiz bezdeki kanın büyük kısmı, hipotalamusun orta kısmından anterior hipofize giden uzun portal venlerle sağlanır. Nöral ve hormonal sinyallere tepkili hipofiz sekresyonu kontrol etmek için hipotalamus, portal sistemin içine bazı düzenleyici hormonlar salgılar. Bu hormonlar:

1- TSH –salgılatan hormon (TRH) :TSH ve prolaktin salgılanmasını uyarır.

2- Kortikotropin-salgılatıcı hormon: ACTH salgılanmasını uyarır. Sirkadyenritm, kortizol düzeyinde günlük değişmelere neden olur. Buna göre kortizol sabahları en düşük; akşamları ise en yüksek düzeydedir. Ancak bu hormon, fizyolojik strese bağlı olarak da uyarılabilir.

3- Gonodotropin salgılatan hormon (GnRH): FSH ve LH salgılanmasını denetler.

4- Growth Hormon salgılatan hormon (GHRH): Growth hormon salınımını denetler.

5- Somatostatin: GH ve TSH salgılanmasını inhibe eder.

6- Dopamin: Tonik olarak prolaktin salgılanmasını inhibe eder. Ayrıca daha az etkili olmak kaydıyla TSH ve GH'da inhibe eder (50, 51).

2.6.6. Hipofiz Hormon Yetersizliklerinin Belirti ve Semptomları

2.6.6.1. Growt Hormon Yetersizliği (GHY)

GH yetersizliğinin (GHY) klinik belirtileri, bu hastalığın çocuklukta mı yoksa erişkinlikte mi görüldüğüne bağlıdır (53). Eskiden büyüme tamamlandıktan sonra GH'ın artık çok fazla bir önemi olmadığına inanılırdı. Ancak GH replasmanı almayan hipopitüiterizimli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu olguların artan kardiovasküler mortaliteye eşlik ettiğini ortaya çıkarmıştır (54). GHY ile azalmış kardiovasküler performans ve kardiovasküler hastalığa yol açan artmış risk faktörleri (örneğin armış LDL-kolesterol) arasındaki ilişki, net bir biçimde belgelenmiştir (55, 56). Klinikte erişkin GHY'sinin açık semptomları, genellikle yüksek yağ kitlesi, düşük enerji ve canlılık ile sosyal izolasyondur. Çalışmalar, GHY'li erişkinlerin yaşam kalitesinin düştüğünü göstermiştir (57). Her ne kadar yapılan çalışmalarda birbirine benzer sonuçlar alınmamış olsa da (58, 59), GH replasman tedavisiyle hem yaşam kalitesi (60) hem de hafıza gibi bazı kognitif fonksiyonlar düzeltilebilir (61). Aynı zamanda GHY; kemik mineral yoğunluğunun azalması, kas kitlesi ve kas gücünün azalması ve genel sağlığın bozulması ile de ilişkilidir (62). GH yetersizliğinin en açık sonucu büyümenin yavaşlaması olmasına rağmen, GHY'li çocukların metabolizmasında da bazı bozulmalar görülebilir. Çocukluktaki GHY'nin diğer özellikleri şunlardır (63):

1- İskelet olgunlaşmasında gecikme

2- Artan yağ kitlesi

3- Azalan kas kitlesi

4- Genç çocuklarda hipoglisemi

5- Mikropenis

6- İnce ses

7- Diş gelişiminde gecikme

2.6.6.2. Gonodotropin Yetersizliği

Gonodotropin yetersizliği semptomları; hastanın cinsiyetine, yetersizliğin çocuklukta mıyoksa erişkinlikte mi geliştiğine ve kadınlarda ilk belirtilerin menopozdan önce mi yoksa sonra mı görüldüğüne bağlıdır. Çocuklardaki gonodotropin yetersizliği; pubertenin başlamasında gecikmeye neden olur. Bununla birlikte sağlıklı çocukların %0.6'sı, büyüme ve olgunlaşmada yapısal gecikmeler gösterir ve genellikle doktorlar için bu hastalar ile belli bir bozukluğa bağlı olarak ergenliği geciken hastalar arasında ayrımda bulunmak zor olabilir. Premenopozal kadınlarda gonodotropin yetrsizliğin özellikleri şöyledir:

1- Menstrüel fonksiyonda değişimler (genellikle amenore, ancak nadiren oligomenore hatta düzenli anovulatuar siklüsler)

2- Libido azalması

3- Vajinal kuruluk

4- Disparanüi

5- İnfertilite

Uzun süre tedavi edilmeyen gonadotropin yetersizliği, osteoporoza neden olur. Hatta kardiovasküler hastalıklarla bile ilişkisi bulunmaktadır.

Menstrüel sikluslardaki değişimler nedeni ile premenopozal kadınlarda gonadotropin yetersizliği, diğer erişkinlere kıyasla daha erken belirlenebilir. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlardaki klinik ise çoğu kez diğer hormonal yetersizliklerle veya pitüiter kitle lezyonuna ait özelliklerle ilişkilidir. Erkeklerde gonadotropin

yetersizliğinin semptomları; erektil disfonksiyon, infertilite ve libido kaybıdır. Tedavi edilmemiş hipogonadizm, çok sayıda uzun süreli etkiye sahiptir.

1- Azalan kas gücü ve kitlesi

2- Azalan yüz ve vücut kılları

3- İnce yüz kırışıklıkları

4- Jinekomasti

5- Yumuşak, ufak testisler (64)

2.6.6.3. TSH Yetersizliği

TSH yetersizliğindeki semptomlar daha hafif olmasının yanında primer hipotiroidizimdeki semptomları andırır. Primer hipotiroidizimle birlikte görülebilen guatr ve ciddi nöropsikiyatrik semptomlara hipopitüerizmde rastlanmaz.

TSH yetersizliğinin semptomları arasında şunlar sayılabilir:

1- Soğuğa hassasiyet

2- Kuru cilt

3- Bozulan solunum fonksiyonu

4- Bradikardi

5- Konstipasyon

6- Depresyon

7- Anemi

Çocuklarda TSH yetersizliği, büyümeyi bozar ve eğer intra-uterin yaşam sırasında mevcutsa, mental reterdasyona neden olabilir. Konjenital TSH yetersizliğinde inatçı nörolojik defisitler olması ihtimaline rağmen, bu özellikler tiroksin replasman tedavisiyle ortadan kalkar (65).

2.6.6.4. ACTH Yetersizliği

ACTH yetersizliği olan hastaların büyük bir kısmı, aynı zamanda diğer hormonal defisitlere de sahiptir. Ancak primer adrenal yetersizliğe kıyasla sekonder ACTH yetersizliğinden genellikle daha az bahsedilir. Çünkü mineralkortikoid sekresyonundan etkilenmez, hipotansiyon yoktur ve kan volümünde ani bir kayıp olmaz. Ayrıca aşırı

ACTH üretimine bağlı primer adrenal yetersizlikte görülen hiperpigmentasyona da rastlanmaz. ACTH yetersizliğinin semptomları, uzun süre tesbit edilemeyebilir ve semptomlar sadece stres altında belirgin hale gelir. ACTH yetersizliği olan bireylerin strese tepki gösterememeleri, hastaların yaşamlarını tehdit edici nitelikte olabilir. ACTH yetersizliğine sahip hastalar genellikle şu belirtileri gösterirler:

1- Zayıflık ve yorgunluk

2- Mide bulantısı ve kusma

3- Kilo kaybı

4- Postürel hipotansiyon ve baş dönmesi

5- Abdominal ağrı, eklem ve kas ağrıları (66).

2.6.7. Hipofiz Hormon Yetersizliklerinin Teşhisi

Hipofiz yetmezliğinin belirti ve semptomları, hipofiz hormon yetersizliğinin boyutuna ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir (67).

2.6.7.1. Growt Hormon Yetmezliğinin Tespiti

Çoğu test düşük etkinliğe (68) ve zayıf tanımlanmış ayrım noktalarına sahip olmasına rağmen, Tüm hastalarda GHY teşhisinin temelini biyokimyasal testler oluşturur. Ayrıca GHY'li çoçukların önemli bir kısmı, erişkinliklerinde de bu yetersizliği göstermeye devam eder. Bu nedenle hangilerinin GH replasman tedavisi alıp almayacağını belirlemek açısından bütün GHY'li çocukların gelişimlerini tamamladıklarında yeniden test edilmeleri çok önemlidir (69, 70). Yapılan çalışmalara göre; büyüme çağında bırakılan GH tedavisi, bazı erişkin GHY semptomlarının (örneğin abdominal yağın artması) 2 yıl içinde yeniden gelişmeye başlamasına neden olmaktadır (71).

2.6.7.2. Growth Hormon Yetmezliği İçin Akut Stimülasyon Testleri

İnsülin tolerans testi (ITT), hali hazırda Büyüme Hormonu Araştırma Derneği tarafından tavsiye edilen bir testtir. 10 ng/ml'lik pik serum GH konsantrasyonu genellikle çocuklarda ayrım noktası olarak kullanılır, 5 ng/ml'nin altındaki konsantrasyonlar ise ciddi GHY olarak tanımlanır. Bu ayrım noktaları GH yetersizliği olan erişkinlerde daha düşüktür. Buna göre ITT'de 3 ng/ml'nin altı değerler, ciddi GHY'yi tanımlamada kullanılır. Ancak ITT doktor gözetiminde olmayı gerektiren hastalarda rahatsız edici ve potansiyel olarak tehlikelidir. Bu test; nöbet, anjina,

değişken mental durum ya da genel halsizlik öyküsü olan hastalarda kontraendikedir (72). ITT'nin kontraendike olduğu hastalarda diğer sitümülasyon testleri kullanılabilir. GH salgılayan hormon (GHRH)+arginin testi, erişkinlerde yüksek etkinlik (73) ve hassasiyet (74) göstermiştir ve bu test muhtemelen ITT'den sonra GHY konusunda en güvenilir tanısal testtir. Erişkinde GH'ın salgılanmasında klonidin plaseboya göre daha etkili olmamasına rağmen (75), diğer provakatif ajanlar glukagon, levadopa, klonidin ve arginindir. Son zamanlarda GHY'nin teşhisi için güvenilir bir yöntem olarak GHRH ve GH salgılayan peptid -2 kombinasyonu önerilmiştir (76).

2.6.7.3.Gonodotropin Yetersizliği

Premenopozal kadınlarda gonodotropin yetersizliğinin teşhisi nisbeten daha kolaydır. Çünkü bu yetersizlik, menstrüel siklüsde bozulmalara yol açar. Lüteinize edici hormon (LH) ve Folikül uyarıcı hormon (FSH) pulsatil bir tarzda salgılanır, bu nedenle tek bir ölçüm amonereli kadınlarda normal sınırları içinde çıkabilir. Serum östrodiol konsantrasyonları da, gonodotropin yetersizliği olan kadınlarda düşük ya da normal çıkabilir. Kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizmin teşhisini doğrulamanın en temel yolu, normal ya da düşük serum FSH konsantrasyonuyla birlikte düşük serum östradiol konsantrasyonlarının tesbit edilmesidir (77). Gonodotropin salgılayan hormon (GnRH) sitimülasyon testi, gonodotropin yetersizliğinin teşhisinde sınırlı bir değere sahiptir. Çünkü bu test, hipotalamik ve hipofizer bozukluklar arasında güvenilir bir ayrım sağlayamaz (78). Sitümülasyonun ardından LH ve FSH 'ın serum konsantrasyonlarının normal çıkması, gonodotropin fonksiyonlarının normal olduğunu düşündürür. Ancak bunun tekrarlanması gerekir, çünkü tek bir enjeksiyona normalin altı tepki tanısal değildir (79), GnRH sitimülasyonuna tepkinin, yaşlı ve premenopozal kadınlarda azaldığı gösterilmiştir (80). Erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm, düşük veya normal FSH ve LH konsantrasyonuyla birlikte düşük serum testesteron konsantrasyonuyla teşhis edilebilir (77).

2.6.7.4. TSH Yetersizliği

Sekonder hipotiroidizmin teşhisi için serum TSH seviyesinin normal, serbest veya total tiroksinin serum seviyelerinin ise düşük çıkması gerekir. Eğer TBG konsantrasyonu normal ise, total serum tiroksin tahlilleriyle tiroksin replasmanının yeterliliği güvenilir biçimde değerlendirilebilir. Bununla birlikte TBG düzeyini etkileyen pek çok faktör

mevcuttur ve bazı ilaçlar TBG bağlayıcı tiroksinin etkinliğini azaltabilir (fenitoin, salisilatlar, diazepam, heparin) (81).

2.6.7.5. ACTH Yetersizliği

ACTH yetersizliğinin biokimyasal testlerle doğru teşhisi konusunda hala tartışmalar vardır. Ancak adrenal yetersizlikte işe yarayan ilk test, bazal serum kortizol düzeyinin ölçülmesidir. Pitüiter bozukluğu olan bir hastada sabah erken 250 nmol/l'den düşük serum kortizol konsantrasyonu kortizol yetersizliğini düşündürür. 300 nmol/l'den büyük konsantrasyonu ise ACTH yetersizliğini neredeyse tamamen dışlar ve 100 nmol/l ya da daha düşük kortizol düzeyi ciddi ACTH yetersizliğinin bir göstergesidir. Serum ACTH konsantrasyonu artmamışsa, bunlar hipotalamik ya da pitüiter bozuklukları düşündürür (82). ACTH yetersizliğinin daha doğru teşhisi, ITT ile konulur. Her yerde bulunmamasına rağmen, ITT'nin kontraendike olduğu hastalarda bazı yazarlar metropan testini önermektedirler (83). ACTH yetersizliği olmayan hastalarda serum 11-deoksikortizol konsantrasyonu, ertesi sabah 8.00'e kadar 200 nmol/l'in üzerine yükselir (84). Kortikotropin–salgılatan hormon (CRH) testi daha yeni standart hale getirilmiş olmasına ve bu testle ilgili tartışmalı sonuçlar bildirilmesine rağmen, CRH testi pitüiter-adrenal fonksiyonu değerlendirmede alternatif bir test olarak araştırılmaktadır. Steroid tedavisi gören hastalar üzerinde yapılan bir araştırmaya göre; CRH testi sonuçları ITT testi sonuçlarıyla karşılaştırılabilir özellikteydi (85).

2.6.7.6. Arginin Vazopresin Yetersizliği

300 nmol/kg'dan düşük ozmolarite ile birlikte aşırı idrar üretimi diabetes insipudusu düşündürür. Arginin vazopresin yetersizliğinin teşhisi, vazopresin ya da dezmopresin asetat stimülasyonu sonrası sıvı kısıtlama testiyle doğrulanabilir. Bu testde; sağlıklı bir birey plazmadakinin 2 katı ozmalite ile birlikte idrar miktarını 0.5 ml/dk'ya düşürür. Diabetes insibituslu bir hasta ise hala yüksek volüm sulu idrar çıkarmaya devam eder (51, 77).

2.6.8. TBH Sonrası Akut Faz Sırasında Hipofizer Disfonksiyon

TBH'daki gerek primer gerekse sekonder hasar, bölgesel ya da yaygın olabilir. Bölgesel hasara genellikle kafa tasına temas eden güç sonucu; yaygın yaralanmaya ise kafa tasına temas olmadan, akselerasyın-deselereasyon ve rotasyonel güçler neden olur (trafik kazalarındaki çarpışmalar gibi). Rotasyonel akselerasyon – deselerasyon, beyaz

cevherin muhtemelen vazojenik olarak bozulması ve geniş çaplı hasar görmesiyle aksonları kesen injüriye neden olabilir. Kesici injüri, genellikle beynin orta bölgesindeki yapılarında görülür ve TBH'daki hipotalamik, hipofiz disfonksiyonun olası mekanizmalarını açıklayabilir (86).

Travmadan sonraki hipofiz disfonksiyon şu alt gruplara ayrılabilir:

a. TBH sonrası akut faz sırasındaki fonksiyonel değişiklikler: Bu değişiklikler, kan hipofiz hormon konsantrasyonundaki geçici artış ya da azalışa neden olur.

b. TBH'dan sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen hipofiz hormon sekresyonundaki değişiklikler:

Bu değişiklikler, hipofiz ve/veya hipotalamik hasara bağlı kalıcı hipofizer yetmezliğe neden olur (87). Hipofiz bezi, akut travmatik olaylara şu salgılayıcı patern ile cevap verir: adrenokortikotropin (ACTH), prolaktin (PRL) ve biüyüme hormonu (GH) düzeyleri artar; lüteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve tirotropin (TSH) düzeyleri ise ya azalır ya da aynı kalır. Ritmik hormon düzeylerindeki değişiklikler, travmadan sonra ilk birkaç saat ya da gün içinde belirgin hale gelir ve akut kritik hastalık boyunca devam edebilir (88). Bu değişiklikler, injüriye gösterilen akut uyum sağlayıcı tepkinin bir bölümüdür ve injürinin tipi, kritik hastalığı tedavi etmede kullanılan farmokolojik terapi gibi (glukokortikoidler, narkotik analjezikler ya da dopaminerjik ajanlardan) çeşitli faktörlerden etkilenebilir (88). TBH'ın akut fazında, düşük insülin büyüme faktörü (IGF-1) konsantrasyonlarına eşlik eden düşük (89, 90) ya da yüksek (91-93) bazal sirküle GH düzeyi bildirilmiştir. Düşük IGF-1 konsantrasyonlarına eşlik eden yüksek GH düzeyiyle kendini gösteren periferal GH direnci (yanıtsızlığı), akut kritik durumdaki hastalarda gözlenmiştir (94). İlgili hiposomatotropinizme işaret eden GH patlamaları sıklığındaki azalma, ciddi travmadan 24-48 saat sonra tesbit edilmiştir (95). Yüksek serum kortizol konsantrasyonları, genellikle travmadan sonraki ilk fazda görülür ve muhtemelen kortikotropin salıcı faktör (CRF), sitokinler ve noradrenerjik sistem aktivasyonunun neden olduğu artmış ACTH salınımına eşlik eder (96-98). Bazı vakalarda kortizol salgılayıcı dinamiklerdeki anormallikler, TBH'dan sonra aylarca devam edebilir (99). Ağır TBH'lılar hariç hafif ya da modere TBH'lı hastalarda, kortizol konsantrasyonu ile injürinin ciddiyeti arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (97). TBH'dan hemen sonraki dönemde yüksek sıklıkta seks hormonu yetersizliği bildirilmiştir. Bu fazda testesteron konsantrasyonunun,

hasarın ciddiyetiyle negatif orantılı olduğu gösterilmiştir (100, 101). Erkeklerde testesteron, kadınlarda da östrojen düzeyleri; TBH'dan sonra 24 saat içinde önemli ölçüde düşer ve 7-10 gün boyunca düşük düzeyde kalır. Testesteron düzeyleri, 3-6 ay sonra normale dönebilir veya düşük kalabilir (101-103). Gonadotropin düzeyleri de düşer, ancak gonadotropin-salıcı hormona (GnRH) tepki normal ya da yüksek olabilir (100, 102). TBH'nın erken dönemindeki hastaların %50'sinden fazlasında hiperprolaktinemi mevcuttur (104, 105). TBH hastalarda tiroit hormonu dengesinde saatler içinde değişikliklere neden olur. Genellikle TSH normal kalmasına rağmen, dolaşımdaki tiroksin (T4) düzeyi azalabilir veya normal kalabilir; triiyodotronin (T3) ise azalan T4'ün T3'e ve/veya artmış tiroit hormonuna dönüşmesine bağlı olarak hızla düşer. Hastalar iyileştikçe tiroit hormonları da birkaç hafta içinde normale döner (106, 107). TBH ile diabetes insipidus arasındaki ilişki uzun bir süredir bilinmektedir. Bu patolojinin kendini geç gösterdiği durumlar da rapor edilmesine rağmen, diabet insipitus genellikle ciddi TBH'lı hastalarda 5-10 gün içinde gözlenir (108-110). SIADH, pitüiter stalk ya da posterior pitüiterin gördüğü hasar sonucu TBH'dan hemen sonraki dönemde kendini gösterebilir (111).

2.6.9. Travma Sonrası Hipofizer Yetmezlik (TSHY)

TSHY ilk defa 1918 yılında Cyran tanımlamıştır (112). TSHY ile ilgili ilk sıklık verisi ise, 1942 yılında Escamilla ve Lisser (113) tarafından sunulmuştur. Buna göre 595 vakanın 4'ünde (%0.7) hipofizer yetmezlik nedeni olarak beyin zedelenmesi gösterilmiştir. Son birkaç yılda da TSHY ile ilgili yapılan çalışmalarda 1 ay ile 23 yıl arası geriye dönük herhangi bir sürede TBH geçiren toplam 344 hasta (258 erkek, 86 kadın) incelenmiştir. Hipofizer yetmezlik sıklığı TBH'nın erken dönemini atlatan hastalarda %28 ile %68.5 arasında değişmektedir (114–118).

TSHY'i erkeklerde daha sık görülmektedir. Benvenga'nın serilerinde TSHY, 11-29 Yaş arası hastalarda yaklaşık %60 oranında görülür, en yüksek risk 30 yaşdır. Buna göre genç yaşta olmak, TSHY'nin gelişmesinde muhtemel bir risk faktörüdür (113). TSHY'nin gelişmesinde risk faktörleri olarak TBH'ın ciddiyeti ve sekonder serebral hasar gösterilir (91, 113, 118). Benvenga ve arkadaşlarının (113) son çalışması, TSHY'li hastaların %93'ünün TBH'dan sonra koma ya da bilinç kaybına uğradığını bildirmiştir. Kelly ve arkadaşları (118), GKS<10'da ve ilk BT/MR'da diffüz beyin şişmesini TSHY'nin önemli bir habercisi olarak görülmüştür. TBH'ın akut fazından

sonra gerçekleştirilen çalışmalara göre TSHY'nin teşhis süresi, önemli değişiklikler göstermektedir. TBH'ın meydana gelmesi ve TSHY'nin teşhis edilmesi arasında 5 aydan 15 yıla kadar (118) ve 1 aydan 23 yıla kadar (116) değişen süreler bildirilmiştir.

2.6.10. Travma Sonsarı Hipofizer Yetmezliğin Patofizyolojisi

İnfundubular hipotalamik hipofizer yapı kendine has anatomisi ve vasküler besenmesi nedeniyle çok özeldir. Vasküler hasar TSHY'nin yaygın bir nedeni olabilir. Kafa travmasından hemen sonra ölen 496 hastanın otopsi çalışmasında anatomik veriler vakaların yaklaşık %21'inde anterior hipofizde; %16'sında sapta; %22'sinde de posterior hipofizde hemoraji ya da nekroz göstermiştir (119-122). Ayrıca perihipofizer vasküler hasar da yaygındır ve hastaların 1/3'ünde görülür (119-121); hipotalamik hemoraji ya da enfraktüs 53 vakanın 22'sinde (%42) bulunmuştur (122). Vasküler hasar patterni, diafragma sella boyunca giden uzun hipofizal portal sistemdeki kan miktarıyla orantılıdır. Bu bölge, hem beynin hem de pitüiter bezin şişmesinden kaynaklanan mekanik kompresyona son derece açıktır (119–122).

2.6.11. Travma Sonrası Hipofizer Yetmezlikte Defisit Tipleri

Hipofiz disfonksiyonlu TBH hastalarında gözlenen spesifik hipofizer yetmezliğin sıklığı şu şekilde olduğu görülür: Hastaların %30'unde GHY (%14.6 ile %60 arasında değişir), %28.8'inde gonadotropin yetersizliği (%2.1 ile %62.5 arasında değişir), %18.5'inde kortikotropin yetersizliği (%0 ile %44.8 arasında değişir) ve %18.5'inde tirotropin yetersizliği (%3.6 ile 31 arasında değişir) . Hastaların yaklaşık %75'inde izole hormonal yetersizlik; %21.9'unda multipl yetmezlik ve sadece %3.4'ünde panhipopitüerizm bulunmaktadır. Dibaet insipudus, TSBH'li hastaların %2.7'sinde mevcuttur. Hiperprolaktinemi, TBH'lı hastaların %0-12'sinde bildirilmiştir. Birkaç vakada da prolaktin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir (114–118).

2.6.12. Travma Sonrası Hipofizer Yetmezliğin İzlenmesi

Günümüzde var olan kanıtlar orta ve çok şiddetli TBH olan hastaların izlenmesini desteklerken hafif şiddette yaralanması olanların semptom ve bulgulara dayanan klinik tabloya bağlı olarak gerekli olduğunda izlenmesini önerir (123, 124). Yaygın akson yaralanması, kafa tabanı kırığı ve yaşlı hastaları içeren belirli TBH kategorilerinin TSHY açısından daha büyük risk altındadır (125) ve hipofiz değerlendirmesi açısından öncelikli olarak değerlendirilmelidirler.

Akut fazda, yaşamı tehdit edici olan ACTH yetmezliği gözden kaçırılmamalıdır (126, 127). Akut hastalık anında dinamik testler pratik olmadığından TBH sonrası ilk 7 günde serum kortizol konsantrasyonunun günlük olarak ölçülmesini ve sabah ölçülen kortizol seviyesinin (deksamteazon veya prednizolon uygulaması olmaksızın), bu koşullarda test sonuçlarını etkileyebilecek olan plazma protein konsatrasyonu değişimleri varlığında bile 200 nmol/l den düşük olmasının glukokortikoid yetersizliğinin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmesi önerilir. Sabah kortizol seviyeleri 200 ila 500 nmol/l arasındaki hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir ve hiponatremi, hipotansiyon veya hipoglisemi gibi hipoadrenalizm düşündüren bulgular var ise glukokortikoid tedavisi başlatılmalıdır (127, 128).

GH, gonadotropik ve tiroid hormonlarının akut fazda yerine konmasının yararını gösteren kanıtlar olmadığından akut fazda bu aksların değerlendirilmesi gerekli değildir. Orta ve çok şiddetli TBH olan hastalarda adrenal (kısa synachten testi), tiroid (serbest T4 ve TSH ın bazla değerleri) ve gonadal (seks steroidlerini konsantrasyonu, LH ve FSH, menstrüasyon öyküsü) fonksiyonlar 3 ve 6. aylarda değerlendirilmelidir. Eğer anormallik saptanırsa, hormon tedavisi başlatılmalı ve eğer klinik ve biyokimyasal parametreler gecikmiş iyileşmeyi düşündürüyor ise 1’inci yılda değerlendirmenin tekrarlanması düşünülmelidir. GH hormon rezervlerinin değerlendirilmesi zaman alıcı olan ve özel bir hipofiz değerlendirme ünitesi gerektiren dinamik testleri gerektirir ve en azından önemli kognitif ve/veya nöropsikiyatrik fonksiyon bozukluğu devam eden veya ek hipofiz hormonu eksikliği kanıtı olan hastalarda 1’inci yılda değerlendirilmelidir (128).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2003 Nisan ayı ile 2004 Kasım ayı tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Nöroşirürji servisi ve yoğun bakım ünitesine kafa travması nedeniyle yatan 25 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar 2003 ile 2009 yılları arasında 5 yıl süre ile klinik takipte tutuldu. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

3.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

TBH ile izlenen 25 (20 E, 5 K) hastanın ortalama yaşı 31.8 (yaş aralığı 17–50 yaş) idi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: Kafa travması ile gelen hastaların yaşının 16 yaş altında olması, hamile kadınlar, daha önceden bilinen hipofiz hastalığının olması, hastanın herhangi bir nedenle kronik olarak hormon replasman tedavisi alması.

Kafa travmalarının şiddeti Teasdale ve Jennet'in (8) belirlediği Glasgow Koma Skalası (GKS) ile değerlendirilmiştir (Tablo 2). Buna göre GKS puanı 8 puan ve altında olan hastalar ağır, 9–12 puan arasındakiler orta, 13–15 puan arasındakiler de hafif kafa travması olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre 25 hastanın 16'sında hafif kafa travması, 5 hastada orta derecede kafa travması ve 4 hastada ağır kafa travması mevcuttu. Hastaların kafa travması sebepleri arasında; %69.9 hastada trafik kazası, %23.7 hastada yüksekten düşme, %6.4 hastada diğer nedenler (iş kazası, darp ve ateşli silah yaralanması) şeklinde sıralanabilir.

3.2. TBH TANISI ALAN HASTALARDA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Çalışmaya alınan tüm hastalardan aşağıdaki parametreler araştırılmak üzere travma sonrası birinci ve beşinci yıllarında 12 saat açlık sonrası sabah saat 09:00 da test işlemleri başlatıldı. Hastalardan hiçbiri kan alınmadan önce dekstroz solüsyonu, glukokortikoid tedavisi ve hormon metabolizmasını etkileyecek herhangi bir tedavi almamaktaydı**.**

3.2.1. Biyokimyasal Parametreler

Biyokimyasal analizler Erciyes Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuarında yapıldı. Hastaların böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri düzeyleri değerlendirmeye tabii tutuldu: AKŞ (70-110 mg/dl), kan üre azotu (BUN; 5-25 mg/dl), kreatinin (Kr; 0.6-1.5 mg/dl), kalsiyum (Ca; 8.8-10.8 mg/dl), sodyum (Na; 135-153 mmol/l), potasyum (K; 3.5-5.5 mmol/l), fosfor (P; 2.5-4.8 mg/dl), total protein (T prot; 6.4-8.3 g/dl), albümin (alb; 3.5-4.5g/dl).

3.2.2. Bazal hormonal Parametreler

Hastanın bazal hormon düzeyleri ölçümü Nükleer Tıp Laboratuarında radioimmunoassay (RIA) metodu ile ölçüldü. Çalışılan hormonlar ve laboratuvar normalleri şu şekildedir: FSH (premenopozal kadında 2.5-12.5 mlU/ml; erkek 1.4-18.1 mlU/ml; postmenopozal kadın 23-116mlU/ml), LH (premenopozal kadında 1.9-12.5 mlU/ml; erkek 1.5-9.3 mlU/ml; postmenopozal kadın 16-54 mlU/ml), ST3 (2.2-4.7 pg/ml), ST4 (8-20 pg/ml), TSH (0.2-4, 5mlU/ml), Prolaktin (premenopozal kadında 2.8-29 ng/ml; erkek 2-18 ng/ml; postmenopozal kadın 1.8-20 ng/ml), kortizol (9-23 µg/dl), ACTH (10-50 pg/ml), IGF-1 (107-310 ng/ml), seks steroidlerinden erkeklerde total testesteron (134-625 ng/dl) ve serbest testesteron (11.5-24.5 pg/ml), kadınlarda ise östrodiol (premonopozal kadın 11-69 pg/ml; menopozal 0-37 pg/ml) düzeyleri çalışıldı.

3.2.3. Bazal Hormon Ölçümlerine Göre Hipofiz Hormon Eksikliklerinin Belirlenmesi

Bazal hormon değerlerine göre hipofiz hormon eksikliği uluslararası kabul edilen kriterlere göre tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre tüm hastaların gonadotropin (FSH ve LH), TSH, ACTH ve GH eksiklikleri belirlenmiştir.

- Erkeklerde gonadotropin eksikliği: FSH ve LH düzeyleri normal veya düşük iken total testosteron (<134 ng/dl) ve serbest testosteron (<11.5 ng/dl) düzeylerinin normalin altın da bulunması.

  Kadınlarda mensturasyon hikayesi hasta veya yakınlarından alınmıştır ve menopozal durum ve gonadotropin eksikliği bu bilgilere göre değerlendirilmiştir.

  Premenopozal kadınlarda gonadotropin eksikliği: FSH ve LH düzeyleri normal veya düşük iken östradiol (<11 pg/ml) düzeylerinin normalin altın da bulunması.

  Postmenopozal kadınlarda gonadotropin eksikliği: FSH ve LH düzeylerinin premenopozal düzeylerde olması.

- TSH eksikliği: sT4 düzeyinin düşük (<8 pg/ml)olması ve TSH'nın uygun şekilde yükselmemesi.
- ACTH eksikliği: bazal kortizol düzeyinin 7 μg/dl'den düşük olması.
- GH eksikliği: IGF-I düzeyi 85 ng/dl'den düşük olması

3.3. İSTATİSTİK

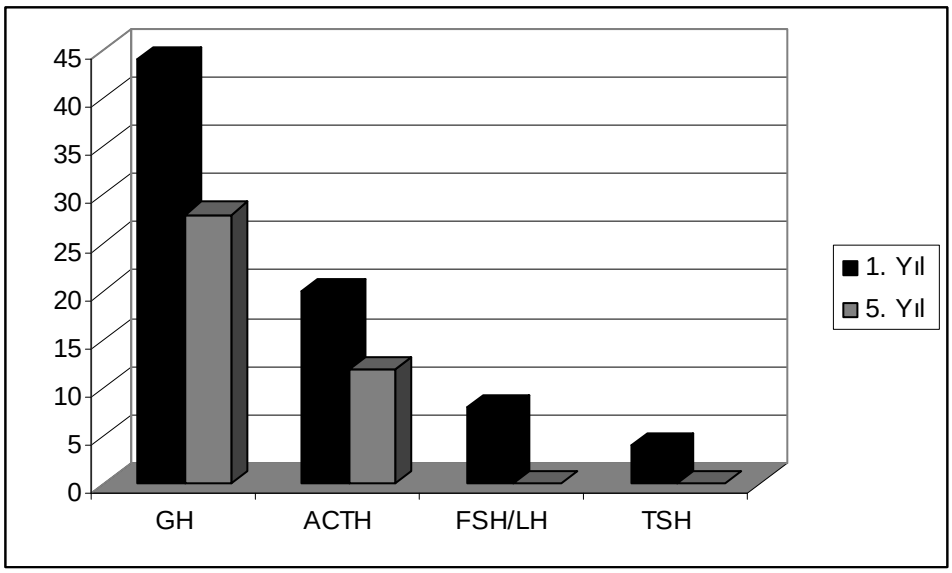
İstatistiksel analizler SPSS 10.3 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm verilere normallik için Kolmogrow-Smirnov testi uygulandı ve veriler ortalama ± SEM olarak ifade edildi. İki değişken arasında normal dağılmış veriler eşleşmemiş test ve iki değişken arasında normal dağılmamış değerler Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler x^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi. Ek olarak seçilen değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığını saptamak için Pearson veya Spearman korelasyon analizlerini kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 31.8 (yaş aralığı 17-50 yaş) idi. Hastaların 5'i kadın 20'si erkek idi. Hastaların travma sonrası GKS ile 1. ve 5. yılda tespit edilen hipofiz hormon eksiklikleri (Tablo 2 ve Grafik 1)'de gösterilmiştir

Tablo 2. Hastaların hastaneye geliş yaşı ve GKS skorları ile birinci ve beşinci yıl hormon yetmezliği bulguları

Değişken				Hormon yetmezliği 1. yıl				Hormon yetmezliği 5. yıl			
No	Yaş	Cins	GKS	GH	TSH	ACTH	FSH	GH	TSH	ACTH	FSH
1	45	E	14	+	–	–	–	+	–	+	–
2	35	E	14	+	–	–	–	+	–	–	–
3	19	E	15	–	–	–	–	–	–	–	–
4	42	E	14	+	–	+	–	–	–	–	–
5	40	E	13	–	–	–	–	–	–	–	–
6	18	E	15	–	–	–	–	–	–	–	–
7	17	E	13	–	–	–	–	+	–	–	–
8	23	E	14	–	–	–	–	–	–	–	–
9	55	K	13	+	–	+	–	–	–	–	–
10	23	K	13	–	–	–	–	–	–	–	–
11	22	E	14	–	–	–	–	–	–	–	–
12	47	E	15	+	–	–	–	+	–	–	–
13	29	E	14	–	–	–	–	+	–	+	–
14	30	E	14	+	–	–	–	–	–	–	–
15	31	E	15	+	–	–	–	–	–	–	–
16	32	E	11	+	–	–	–	–	–	–	–
17	35	E	10	–	–	+	–	–	–	–	–
18	34	K	12	+	–	–	–	–	–	–	–
19	35	E	12	–	–	+	–	–	–	–	–
20	23	E	12	–	–	–	–	–	–	–	–
21	20	E	4	–	–	–	–	–	–	+	–
22	39	K	6	+	+	–	–	+	–	–	–
23	50	K	6	+	–	+	+	+	–	–	–
24	34	E	7	–	–	–	+	–	–	–	–
25	19	E	15	–	–	–	–	–	–	–	–



Grafik 1. Birinci ve Beşinci yıllardaki hormon eksikliği

Birinci yılda 11 (%44) hastada GH yetmezliği, 5 (%20) hastada ACTH yetmezliği, 2 (%8) hastada FSH yetmezliği olduğu görüldü. TSH eksikliği hipofiz kaynaklı olmayıp troid yetmezliğiyle ilişkili olduğundan dikkate alınmadı.

Beşinci yılda ise 7 (%28) hastada GH yetmezliği**,** 3 (%12) hastada ACTH eksikliği olduğu görüldü. Birinci yılda var olan FSH eksikliklerine beşinci yılda rastlanmadı.

Birinci yılda GHY tespit edilen 11 hastadan 6'sının GH seviyesinin normale geldiği Birinci yıl ve Beşinci yıl hormon sonuçları incelendiğinde GH düzeyi normal olan 2 hastada ise yetmezliğin ortaya çıktığı görüldü. GH seviyeleri düzelen ve bozulan hastaların tümü GKS'na göre hafif ve orta derece kafa travmasına maruz kalmış hastalardı. AKT sonrası yetmezlik ortaya çıkan hastalarda ise yetmezliğin devam ettiği görüldü.

ACTH açısından sonuçlar değerlendirildiğinde Birinci yılda 5 hastada görülen ACTH yetmezliğinin Beşinci yılda tamamen düzeldiği Birinci yılda normal olan 3 hastada ise beşinci yılda yetmezliğin ortaya çıktığı görüldü.

Hastaların tavma sonrası çekilen kranial bilgisayarlı tomografileri (BT) değerlendirildiğinde GKS genelde 13-15 olmasına rağmen yüksek enerjili travmaya maruz kaldıkları söylenilebilir. Hastaların kranial BT bulguları Tablo3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların travma sonrası kranial BT bulguları

NO	GKS	Hastaların travma sonrası BT bulguları
1	14	Frontal bölge çökme kırığı ve epidural hematom
2	14	Sağ pariatal bölgede epidural hematom
3	15	Sol oksipital bölgegede lineer kırık ve beyin kontüzyonu
4	14	Epidural hematom
5	13	Frontal bölgede çökme kırığı ve pnomosefalus
6	15	Epidural hematom
7	13	Oksipital kemikte lineer kırık
8	14	Sağ frontal bölgede parçalı kırık
9	13	Frontal ve oksipital kemiklerde lineer kırık
10	13	Epidural hematom
11	14	Sol frontal bölgede burst hematom
12	15	Travmatik SAK ve çökme kırığı
13	14	Beyaz cevher ödemi
14	14	Beyaz cevher ödemi
15	15	Temporal kemikte lineer kırık ve pnomosefalus
16	11	Epidural hematom
17	10	Diffüz beyin ödemi
18	12	Akut subdural hematom
19	12	Beyaz cevher ödemi
20	12	Frontal kemikte lineer kırık
21	4	Akut subdural hematom
22	6	Akut subdural hematom
23	6	Diffüz beyin ödemi
24	7	Frontal bölge çökme kırığı ve burst hematom
25	15	Epidural hematom

Hastaların hormon değerlerinin ortalamaları yıllar arası karşılaştırıldığında prolaktin, serbet testesteron, ACTH değerleri arasında istatiski olarak anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 4. Hastaların birinci yıl ve beşinci yıl hormon değerleri ortalaması ve karşılaştırılması

Degişkenler	1. yıl n:25 x±sd	5. yıl n:25 x±sd	P
sT3	3.44±0.60	3.63±0.49	0.123
sT4	12.28± 2.48	12.93±3.19	0.485
TSH	2.08 ±1.52	1.85±1.86	0.355
Prolaktin	11.80±9.10	6.81±3.87	0.002*
IGF-1	309.29±129.81	328.17±185.44	0.570
FSH	8.28±11.81	8.49±11.04	0.843
LH	7.58±10.92	4.81±3.70	0.133
E2	119.67±90.54	83. 65± 60.2	0.550
Total Testosteron	318.85±160	350.65±137.0	0.461
SerbestTestosteron	9.93 ±3.34	14.35±5.55	0.001*
Kortizol	14.27±9.80	16.45±6.45	0.336
ACTH	21.24±18.19	38.63±15.76	0.020*

GH yetmezliği olan hastalar ile GH eksikliği olmayan hastalar karşılaştırıldığında GH yetmezliği olan hastalarda vücud kitle indeksi (VKİ), total kolesterol ve trigliserid değerlerinin istatiski olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Tablo 5-8). HDL ve LDL değerleri GH yetmezliği olanlarda olmayanlara göre yüksek idi ancak istatiski olarak bir fark gösterilemedi (Tablo 9-10).

Tablo 5. 1. yıl VKİ karşılaştırılması

GH	n	ortalama	p
GH eksik	11	26. 45	0. 0079
GH normal	14	23. 59	

Tablo 6. 5. yıl VKİ karşılaştırılması

GH	n	ortalama	p
GH eksik	7	31. 31	0. 0396
GH normal	18	26. 26	

Tablo 7. Kolesterol değerleri karşılaştırılması

GH	n	ortalama	p
GH eksik	7	220. 42	
GH normal	18	182. 04	0. 0271

Tablo 8. Trigliserid değerleri karşılaştırılması

GH	n	ortalama	p
GH eksik	7	232. 28	
GH normal	18	139. 11	0. 0426

Tablo 9. HDL değerleri karşılaştırılması

GH	n	ortalama	p
GH eksik	7	38. 42	
GH normal	18	44. 36	0. 785

Tablo 10. LDL değerleri karşılaştırılması

GH	n	ortalama	p
GH eksik	7	137. 37	
GH normal	18	113. 33	0. 122

5. TARTIŞMA

Traravmatik beyin hasarı bir halk sağlığı problemi olup yılda yaklaşık 100,000'de 230 kişi travma sonrası beyin zedelenmesi ile karşı karşıya kalmaktadır (5). TBH'ya maruz kalanlar nörolojik ve nöropsikiatrik bir takım komplikasyonlarla yaşamlarını sürdürmektedir (130).

Kafa travması geçirenlerde hipofizer yetmezlik geliştiği ilk defa 1918 yılında bidirilmiştir (129). Sonraki yıllarda hipofizer yetmezliğin kafa travmasından sonra nadir gelişen bir durum olduğuna inanılırdı. Fakat son yıllarda yapılan bir çok çalışmada kafa travmasının gerek erken dönemde gerekse geç dönemde hipofizer yetmezlik gelişmesine neden olduğuna dair önemli kanıtlar gösterilmiştir (116, 118, 129, 131, 133).

Biz bu çalışmada TBH'ından sonra birinci ve beşinci yıllarda ön hipofiz fonksiyonlarını değerlendirdik. Travma sonrası beşinci yılda hipofizer fonksiyonların değerlendirilmesi ilk defa yapılan bir çalışmadır.

Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılmış bazı diğer çalışmalarla (116, 118, 131–134) uyumlu iken bazıları ile uyumsuz (113, 117, 135) olarak bulunmuştur. Ama çalışmaların çoğunda da TBH sonrası GH yetmezliği en yaygın hormon bozukluğu olarak tespit edilmiştir.

GHY tanısı için güvenilir bir test olan GHRH+GHRP–6 testi kullanıldı (136). GH ölçüm değeri 10 ug/l altında kalan hastalarda GHY pozitif kabul edildi. GHRH+GHRP-6 testi ile belirsizlik sergileyen grupta GH-eksikliğinin tespiti için kullanılan bir başka iyi bilinen stimulasyon testi ise glukagon stimulasyon testidir (137). GHRH+GHRP-6 testi ile yapılan GH hormon ölçümlerinde hormon düzeyi 10-20 ug/l arasında (belirsiz

grup) ise glukagon sitümülasyon testi yapıldı. GH üst değeri eşik değerin altında kalan hastalarda GHY pozitif kabul edildi. Bizim çalışmamızda 1'inci yıl sonunda hastaların %44'ünde beşinci yıl sonunda ise hastaların % 28'inde GHY tespit ettik.

Daha önce yapılan çalışmalarda travma sonrası gelişen GH yetersizliğinin travmanın şiddetiyle orantılı olmadığı gösterilmiştir (132). Bu çalışmada bu sonucu destekleyen bulgular tespit edildi.

Aimaretti ve arkadaşları (138), hafif, orta ve çok şiddetli TBH olan hastaların, TBH'ından 3 ay sonra %40'ında normal hipofiz fonksiyonu sergilediğini göstermiştir. TBH'ından 12 ay sonra hastaların yaklaşık %60'ı hipofiz fonksiyonunun zaman içinde daha iyi hale geldiğini veya iyileştiğini gösterecek şekilde normal hipofiz fonksiyonu görülmüştür. Bunun aksine, TBH'ından 3 ay sonraki hipofiz fonksiyonları normal olan hastaların %5.5'inde onikinci ayda hormon eksikliği gözlenmiştir. Buna ek olarak, çalışmalarında kaydedilen adrenal değişikliklerin zaman içinde sabit kaldığını da belirtmişlerdir.

İleriye dönük bir çalışma olan Agha ve arkadaşlarının (139) yaptığı çalışmada orta ve ağır derecede kafa travması geçiren 50 hastayı yaralanma sonrası akut fazda (ortalama 12 gün), altıncı ve onikinci aylarda incelemişlerdir. Altıncı ay itibarı ile dikkate değer oranda hastada iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Bunun tersine altıncı aydaki incelemede bazı hastalarda özellikle de ACTH eksikliği olmak üzere geç ortaya çıkan hipofiz fonksiyon bozukluğu geliştiğini bildirmişlerdir. Altı aydan sonra yeni çıkan hipofiz hormonu ortaya çıkmamasından dolayı hipofiz fonksiyonlarda ortaya çıkan dinamik değişikliklerin ilk altı ayda meydana geldiği sonucuna varmışlardır. Bulgularına dayanarak eğer hipofiz fonksiyonları normal ise daha ileri değerlendirme önermemişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise birinci yıl sonunda GH eksikliği (n=11) olan hastalardan 6 hastanın hormon seviyeleri beşinci yıl sonunda düzelerek normal olarak tesbit edildi. 1. yılda GH seviyesi normal olan 2 hastada da ise beşinci yeni ortaya çıkan GH eksikliği görüldü.

TBH'dan sonra hastalarda ikinci sıklıkta görülen hipofizer hormon yetmezliği ACTH olarak tespit edildi. TBH'dan 1 yıl sonraki kontrollerde %25 hastada 5 yıl sonraki kontrollerde %12 hastada ACTH eksikliği tespit ettik. Önceki çalışmalarda bazal ACTH ve kortizol düzeylerine dayanılarak hastaların %10'undan daha azında ACTH eksikliği

olduğu tanımlanmıştı (115, 134, 138). Agha ve arkadaşları (117) TBH hastalarının %22.5'inin glukagon testine kortizol yanıtının düşük olduğunu ve aynı zamanda %12.7'sinin insülin tolerans testi (ITT) veya Synachten stimülasyon testine (SST; 250 μg Synachten stimülasyon testi) yanıt veremediğini bildirmişlerdir (117). Bizim çalışmamızda sekonder adrenal yetmezliğinin yüksek prevalansının nedeni ACTH eksikliğinin tanısında düşük doz (1 μg) ACTH testi uygulanmasına bağlı olabileceğini düşündük. Kısmi adrenal atrofi varlığında, kısmi kortikotropin eksikliği bazı hastalarda SST ni maskeleyebilir ve bu durumda yüksek dozlar ise sekonder adrenal yetmezliği saptamak için gerekli duyarlılıktan yoksundurlar (140, 141). Sekonder adrenal yetmezliğin tanısında 1 μg-ACTH stimülasyon testinin Synachten stimülasyon testinden (250 μg) üstün olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (142–144). Kortizol yaşamsal önemi olan bir hormon olduğundan subklinik olgularda tanının gözden kaçmasını önlemek için duyarlı bir stimülasyon testi kullanılması önemlidir. Bu çalışmada TBH'dan sonraki birinci yılda ACTH eksikliği olan tüm hastalar subklinik olgulardı; bu yüzden bu hastalar yakın takip edildi ve ACTH eksikliğinin zaman içinde doğal gidişini görmek için bu hastaları tedavi edilmedi. Aynı zamanda bu hastaları açık adrenal yetmezlik gelişebilecek stres koşulları anlamında bilgilendirildi. Takiplerinde birinci yılda eksiklik görülen 5 hastanında kendiliğinden düzeldiği görüldü. Birinci yılda ACTH düzeyi normal olan 3 hastada beşinci yıl takiblerinde sonradan gelişen ACTH yetmezliği tespit edildi ve subklinik vakalardı. Bu durumun izahı için yeterli sayıda hasta ile yeni çalışmaların gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Birinci yılda GHY olan hastaların beşinci yıl değerlendirmelerinde %54.5'nin düzeldiği görüldü. GH değeri normale gelen hastaların travma sonrası GKS'ı hafif ve orta derecede idi. AKT sonrası GH eksikliği görülen 2 hastada ise yetmezlik devam etti. Beşinci yıldaki ölçümlerde birinci yılda GH düzeyi normal olan 2 (GKS değerleri 13 ve 14 puan) hastada yetmezlik ortaya çıktığı görüldü. Yeni ortaya çıkan hormon eksikliklerinin gözlenmesi hafif ve orta şiddetli TBH olan hasalarda hipofiz fonksiyonunun dinamik değişikliklerinin ilk 5 yıl içinde var olabileceğini düşündürdü. Bununla birlikte, çok şiddetli TBH grubunda GH ve ACTH eksikliği TBH'ından sonraki onikinci ayın ötesinde de devam etmektedir. AKT'li TBH grubunda 12'inci aydaki hormon eksiklikleri travmadan sonraki beşinci yıla dek devam ettiğinden hormon yerine koyma tedavisi TBH'dan sonraki onikinci ayda başlatılabilir. Yine bu ileriye dönük çalışmanın verilerine dayanarak hafif ve orta derece TBH olan hastalarda

ilişkili hormonlara bağlı klinik özelliklere sahip olmayan ACTH ve GH yetmezlikli hastaların kafa travmasının beşinci yılına dek tedavi verilmeksizin takip edilmesi önemlidir. Hastaların büyük kısmında hafif TBH olduğundan bu öneriler temel olarak bu grup hastalara uygulanabilir. Çok az sayıda hastada TSH ve gonadotropin eksikliği olduğundan iyileşme oranlarının tahmin göstergeleri ve kalıcı fonksiyon bozukluğu yeterli şekilde incelenememiştir. İyileşen hastaların, yeni ortaya çıkan yetmezliklere veya kalıcı yetmezliklere sahip hastaların özelliklerinin anlaşılabilmesi için daha yüksek hasta sayılarına sahip çalışmaların yapılması zorunludur (145).

Travma sonrası hipotalamo–hpofizer aksdaki bozukluk sonucu gelişen hipofizer yetmezliği açıklamak için; hipotalamus, hipofizer stalk ve hipofiz bezinin direk mekanik yaralanması, hipoksi, hipofiz ve hipotalamusun hematom, ödem, ve artmış intrakranial basınç tarafından baskılanması, hipotalamus ve hipofizin vasküler yapısının zarar görmesi gibi birçok teori ortaya atılmıştır (86, 87, 93, 113, 118). Fakat bu teorilerden herhangi biri tam olarak ispatlanamamıştır. Çünkü bazı vakalarda hipofizer fonksiyonlar zamanla düzelirken bazılarında ise bir ila üç yıl sonra bozukluklar ortaya çıkmaktadır (145). Bizim çalışmamızda birinci yıl ile beşinci yıl prolaktin, serbest testesteron ve ACTH değerleri karşılaştırıldığında olumlu yönde istatiksel farkın varlığı hipofizin kendi kendini tamir edebildiğini düşündürürken yeni ortaya çıkan GH ve ACTH yetmezlileri hipofizer bozukluğun beşinci yılda bile ortaya çıkabildiği görüldü. Bazı çalışmlar genetik poliomorfizmin nörolojik hastalıklarda da etkli olduğunu göstermiştir (146). Tanrıverdi ve arkadaşlarının (147) yaptığı çalışmada APO E3/E3 genotipinin travma sonrası hipofizer yetmezlik riskini azalttığı gösterilmiştir. Tanrıverdi ve arkadaşlarının (148) yaptığı diğer bir çalışmada ise otoimmünitenin kafatravması sonucu gelişen hipofizer yetmezlikten sorumlu olabilecek mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda travma sonrası erken dönemde hipofizer yetmezlik tespit edilmeyen hastalarda beşinci yılda GH ve ACTH eksikliklerinin tespit edilmesi bu çalışma ile izah edilebilir. Ancak bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Genellikle büyüme tamamlandıktan sonra GH'ın artık çok fazla bir önemi olmadığına inanılırdı. Ancak GH replasmanı almayan hipofizer yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, bu olguların artan kardiovasküler mortalite ile seyir ettiğini ortaya çıkarmıştır (54). GHY ile azalmış kardiovasküler performans ve kardiovasküler hastalığa yol açan artmış risk faktörleri (örneğin armış LDL-kolestrol) arasındaki ilişki

net bir biçimde gösterilmiştir (55, 56). Klinikte erişkin GHY ‘sinin açık semptomları, genellikle yüksek yağ kitlesi, düşük enerji ve canlılık ile sosyal izolasyondur. Çalışmalar, GHY’li erişkinlerin yaşam kalitesinin düştüğünü göstermiştir (57). Bizim çalışmamızda 1’inci ve 5’inci yıl takiplerinde GHY tesbit edilen hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) GHY olmayanlarla karşılaştırıldığında istatiski olarak anlamlı derecede yüksek idi. Yine kolesterol ve trigliserid ortalama değerleri de GHY olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. GHY olan hastalarda olmayan hastalara göre HDL ortalama değerleri düşük LDL ortalama değerleri yüksek idi ancak istatistiksel fark gösterilemedi.

Sonuç olarak, TBH sonrası ortaya çıkan hipofiz bez hasarı dikkatle takip edilmesi gerekli bir durumdur. Ortaya çıkan hasar travma şiddetinden bağımsızdır. Ancak hastaların nörolojık tabloları normal olsa da BT bulguları değerlendirildiğinde yüksek enerjili travmaya maruz kaldıkları görülmektedir. Bu da bize kafa travması sonrası hastanaye yatışı gerekli görülen hastalarda hipofizer yetmezlik gelişebileceğinin akılda tutulması gerektiğini düşündürdü. Travma sonrası akut dönemde görülen gonadotropin yetmezliği ve prolaktin yüksekliğinin uzun dönemde ortadan kalkması, GH ve ACTH eksikliği görülme oranlarında düşme hipofiz bezinin travma sonrası kendini tamir edebildiğini göstermiştir. Ancak yeni vakaların ortaya çıkması ve bu vakalarda tespit edilen genotipik değişiklikler ve otoantikorlar ile travma şiddetinden bağımsız ortaya çıkan yetmezlik tabloları hastalarda kişisel yatkınlığın var olabileceğini akla getirmektedir. Kortizol ve ACTH değerlerindeki tesbit edilen değişimler de izahı gereken diğer bir konudur. Bize göre TBH sonrası ortaya çıkan hipofiz yetmezliği ağır seyreden hastalarda tedavi edilmelidir. Subklinik vakalar ise hasta bilgilendirilmesi yapılarak takipde tutulmalıdır. Bu konudaki çalışmalar daha kapsamlı bir şekilde devam ettirilmeli çözülemeyen problemlerin cevaplarının aranmasına devam edilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Birinci yıl ile Beşinci yıl hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, ACTH, sTest., Prolaktin değerler arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($P<0.05$).

   Beşinci yıl değerleri birinci yıl göre değerlendirildiğinde prolaktin değerlerinin düştüğü, ACTH ve sTest. Değerlerinin ise yükseldiği görüldü. Bu durum hipofiz bezinin travma sonrası kendini tamir edebilme kapasitesinin varlığını gösterir.

2. Hastaların GKS'na göre hafif, orta ve ağır kafa travması olması ile hipofiz yetmezliği gelişmesi sıklığı arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Ancak AKT'na maruz kalmış hastalarda görülen hipofiz yetmezliğinin kalıcı olduğu, hafif ve orta derece kafa travması geçiren hastalada ise dinamik bir sürecin var olduğu görüldü.

3. Birinci yılda 11 (%44) hastada GH yetmezliği, 5 (%20) hastada ACTH yetmezliği, 2 (%8) hastada FSH yetmezliği olduğu görüldü. Beşinci yılda ise 7 (%28) hastada GH yetmezliği**,** 3 (%12) hastada ACTH eksikliği olduğu görüldü. Birinci yılda var olar TSH ve FSH eksikliklerine rastlanmadı.

4. GH yetmezliği olan hastaların VKİ, T. Kolesterol ve Trigliserid değerlerinin GH eksikliği olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi. HDL ve LDL değerleri de yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark ortaya konulamadı.

7. KAYNAKLAR

1. Becker DP, Gade GF, Young HF, et al. Diagnosis and treatment of head ınjury in adults. In: Youmans JR (ed), Neurological Surgery Vol:3 (Vascular Disease and Trauma). WB Saunders, Philadelphia 1990, pp 2017-2148.

2. Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals: Clinical aspects. Acta Neurochir 1983;32 (supp):1-13.

3. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. J Trauma 1993;34:216-222.

4. Gennarelli TA. Mechanism of cerebral concussion, contusion and other effects of head in jury. In: Youmans JR (ed), Neurological surgery. Vol: 3 (Vascular Disease and Trauma). WB Saunders, Philadelphia 1990, pp: 1953-1964.

5. Jennett B, Galbraith S. Head injuries: Pathology and natural history of head injury. An introduction to neurosurgery (4^{th} ed). William Heineman, London 1983, pp:214-233.

6. Jones PA, Andrews PJD, Midgley S, et al. Measuring the burden of secondary insults in head injured patients during intensive care. J Neurosurg Anesth 1994; 6:4-14.

7. Bruce DA, Alavi A, Bilaniuk L, et al. Diffuse serebral swelling following head injuriesin children: The syndrom of ‘’malignant brain oedema’’. J Neurosurg 1981;54:170-178.

8. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A pratıcalscale. Lancet 1974;2:81-84.

9. Ward JD, Weaver P: Closed head injury. Apuzzo MLJ (ed). Brain Surgery, New York 1993, pp: 1351-1372.

10. Miller JD, Piper IR, Jones PA: Pathophysiology of head injury. NarayanRK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). Neurotrauma. The Mc Graw-Hill Comp, New York 1996, pp: 61-70.

11. Kaufman HH, Bretaudiere JP, Rowlands BJ, et. al, General Metabolism in Head Injury. J Neurosurg 20:254-265, 1987.

12. Graham DI. Neuropathology of head injury. In: Narayan RK, Wilberger JE (eds), Neurotrauma. McGraw-Hill Company, New York 1996, pp:43-59.

13. Lynch D, Dawson TM. Secondary mechanisms in neuronal trauma. Current Opinion in Neurology 7:510-516, 1994.

14. Murr R, Berger S, Schürer L, Kempski O, Baethmann A. Relationship of cerebral blood flow disturbances with Brain Oedema Formation. Acta Neurochir (Suppl) 59:11-17, 1993.

15. Bruce AD, Alavi A, Blaniuk L, et. al, Diffuse cerebral swelling following head injuries in children: the syndrome of ‘malignant brain edema’ J Neurosurg 54:170–178, 1981.

16. Bullock R, Maxvell WL, Graham DI, Teasdale GM, Adams JH. Glial swelling followinghuman cerebral contusion: an ultrastructural study. J Neurol Neurosurg Psych 54:427-434, 1991.

17. Bauma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head injuried patients using xenon-enhanced computerized tomography. J Neurosurg 1992;77:360-368.

18. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulationin severely head injuried patients. J Neurosurg 1984;61:700-706.

19. Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. J Neurol Sci 1978;39:213-214.

20. Kanter M, Narayan RK. Intracranial pressure monitoring. Neurosurg Clin North Am 1991, pp: 2251-2284.

21. Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. Neurosurgery 1990;27:106-112.

22. Suwanwela C, Suawanwela N. Intracranial arterial narrowing and spasm in acute head injury. J Neurosurg 1971;36:314-323.

23. McPherson P, Graham DI. Correlation between angiographic findings and the ischaemiaof head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1978;41:122-127.

24. Miller JD. Head injury and brain ischemia: Implications for theraphy. Br J Anaesth 1985;57:120-129

25. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. Arc Neurol 1973;28:1-9.

26. Kening KL, Untenberg AW, Bart TF, et al. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: Brain tissue pO2 versus juguler vein oxygen saturation. J Neurosurg 1996; 85:751-757.

27. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, et al. Transcranial Doppler waveform differences in hyperemic and nonhyperemic patients after severe head injury. Surg Neurol 1992;38:433-436.

28. Wilkinson HA. Intracranial pressure. In: Youmans JR (ed), Neurological Surgery. Volume 2 (3 th ed). WB Saunders, Philadelphia 1990, pp 661-695.

29. Scherrer U. Insulin and the regulation of the cardiovascular system. In: Lüscher TF (ed), The endotelium in cardiovascular disease. Springer-Verlag, New York 1995, pp 109-128.

30. Awad IA, Barnet GH. Acute management of subarachnoid hemorhage. In: Loftus CM (ed), Neurosurgical emergencies, Volume 1. AANS publications, USA 1994, pp: 138-144.

31. Ennet B, Galbraith S. Raised intracranial pressure. An introuction to Neurosurgery (4^{th} ed). William Heinemann, London 1983, pp: 3-17.

32. Howe JR. Intracranial pressure. Patient care in Neurosurgery. Little Braun and company, Boston 1977, pp 25-41.

33. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure and head elevation. J Neurosurg 1986; 65:636-641.

34. Fismann RA. The Pathology and treatment of brain edema. In Mathews WB, Glaser GH (eds), Recent Advences in Clinical Neurology. Number two (1st ed). Churchill Livingstone, Edinburg 1978, pp 119-127.

35. Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, et al. Further experience in the management of severe head injury. J Neurosurg 1981 ;54:289-299.

36. Marshall LF, Smith RW, Shaphiro HM. The outcome with agressive treatment in severe head injuries. Part 1. The significance of intracranial pressure monitoring. J Neurosurg 1979; 50:20-25.

37. Saul TG, Ducker TB. Effects of intracranial pressure monitoring and agressive treatment on mortality in severe head injury. J Neurosurg 1982; 56: 498-503.

38. Miller JD, Beker DP, Ward JD. Significance of intracranial hypertension in severehead injury. J Neurosurg 1977;47:503-516.

39. Gilroy J, Meyer JS. Cerebrovascular disease. Medical Neurology (2nd ed). McMillan Publishing, New York 1975, pp 509-589.

40. Toole JF, Patel AN. Cerebrovascular disorders. Hill book, New York 1974, pp 51-52.

41. Boysen G, Engell HJ, Fistolese GR. On the critical level of serebral blood flow in manwith particular referance to carotid surgery. Circulation 1974;49:1023-1026.

42. Kumral K, Özdamar N. Vasküler hastalıklar, Nöroloji Nöroşirurji. Ege Üniversitesi basımevi, İzmir 1987, ss 155-183.

43. Bruce DA, Longfitt TW, Miller JD, et al. Regional cerebral blood flow, intracranial pressure and brain metabolism in comatose patients. J Neurosurg 1973;38:131-134

44. Kontos HA . Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. Stroke 1989;20:1-3.

45. Woodman T, Robertson CS. Juguler venous oxygen saturation monitoring. In: Narayan RK, Wilberger JE (eds), Neurotrauma. McGraw-Hill company. New York 1996, pp: 519-537.

46. Doberstein C, Martin NA. Transcranial Doppler ultrasonogaphy in head injury. In: Narayan RK, Wilberger JF (eds), Neurotrauma. McGraw-Hill company. New York1996, pp: 539-552.

47. Muizelaar JP, Marmarou A, De Salles AA, et al. Cerebral blood flow and metabolism in severely head injured children. Part 1: Relationship with GCS, outcome, ICP and PVI. J Neurosurg 1989; 71:63-71.

48. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, et al. Cerebral blood flowand metabolism in comatose patients with acute head injury: Relationship to intracranial hypertension. J Neurosurg 1984; 61:241-253

49. Moore KL. Clinically oriented anatomy. 3th edition. Baltimore, Williams& Wilkins, 1992.

50. Guyton AC. Textbook of medical physiology. 9th edition Philadelphia, PA, USA, WB. Saunders Company, 1996.

51. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothhalamus and pituitary. In:Greenspan FS, Strewler GJ, eds. Basic and clinical endocrinology. 5th edition . Stamford, Appleton& Lange, 1997:95-156.

52. Snell RS, Clinical Neuroanatomy, Second Edition 1987 pp: 446-458.

53. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev. 1998;19:203-223.

54. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet 1990; 336:285-288.

55. Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors . J Clin Endocrinol Metab. 2000a ;85 :574-584.

56. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, et al. Does the age of onset of growth hormone deficiency affect cardiac performance? A radionuclide angiography study. Clin Endocrinol 2000; 52:447-455.

57. Burman P, Deijen JB. Qality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. Psychother Psychosom 1998; 67:154-167.

58. Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, Biller BM, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Effectsof physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life inpatients with adult-onset GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3184-3189.

59. Florkowski CM, Stevens I, Joyce P, Espiner EA, Donald RA. Growth hormone replacement does not improve psychological well-being in adult hypopituitarism: arandomized crossovertrial. Psychoneuroendocrinology 1998; 23:57-63.

60. Burman P, Broman JE, Hetta J, et al. Quality of life inadults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in placebo-controlled 21-month trial. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 8:3585-3590.

61. Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. Psychoneuroendocrinology 1998; 23:45-55

62. Carrol PV, Christ ER, Bengtsson B-A, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: A review. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:382-395.

63. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology 1996:936-942.

64. Sizonenko PC. Delayed sexual maturation. Pediatrician 1987;14:202-211.

65. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. Thyroid 1999; 9:741-748.

66. Kapcala LP, Chautard T, Eskay RL. The protective role of the hypothalamic pituitary adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stres. Ann NY Acad Sci 1995;771:419-437.

67. Arafah BM, Gold RS, Selman WR. Clinical manifestations and management of hypopituitarism. Contem Neurosurg 1995;17:1-6.

68. Hoeck HC, Jakobsen PE, Vestergaard P, Falhof J, Laurberg P. Differences in reproducibility and peak growth hormone responses to repeated testing with various stimulators in healthyadults. Growth Horm IGF Res 1999;9:18-24.

69. De Boer H, Vander V. Guidelines for optimizing growth hormone replacement therapy in adults. Horm Res 1997; 48 Suppl 5:21-30.

70. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho –Hübner C, Beser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. Clin Endocrinol 1996;45:553-556.

71. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescentpatients compared with control subjects. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4516-4524.

72. Growth Hormone Research Society. Consensus guıdelines 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 Metab1998; 83:379-381.

73. Valetto MR, Bellone J, Baffoni C, et al. Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormoneplus arginine during lifespan. Eur J Endocrinol 1996; 135:568-572.

74. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insülin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone+arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:1615-1618.

75. Rahim A, Toogood AA, Shalet SM. The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents. Clin Endocrinol 1996; 45:557-562.

76. Mahajan T, Lightman SL. A simple test for growth hormone deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1473-1476.

77. Lamberts SWJ, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. Lancet 1998; 352:127-134.

78. Franks S, White DM. Gonadotrophin insufficiency in women: diagnosis and treatment. In: Lamberts SWJ, ed. The diagnosis and treatment of pituitary insufficiency. Bristol, BioScientifica Ltd 1997: 131-138.

79. Vance ML. Hypopituitarism. N Engl J Med 1994;330:1651-1662.

80. Fujimoto VY, Klein NA, Battaglia DE, Bremner WJ, Soules MR. The anterior pituitaryresponse to a gonodotropin-releasing hormone challenge test in normal older reproductıve-age women. Fertil Steril 1996; 65:539-544.

81. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Strewler GJ, eds. Basic and clinical endocrinology. 5th edition. Stamford, Appleton &Lange, 1997:192-262.

82. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol 1987; 26:221-226.

83. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapon test is simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol 1994;40:603-609.

84. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206-1212.

85. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The affect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin releasing hormone. N Engl J Med 1992; 326:226-230.

86. Greenwald BD, Burnett DM& Miller MA. Congenital and acguired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. Arch Physic Med Rehabil 2003; 84:3-7.

87. Bondanelli M, Rosaria A. M, Zatelli C. M. Hypopituitarism after traumatic brain injury Euro J Endocrinol 2005; 152: 679-691.

88. Woolf PD. Hormonal responses to trauma. Critical Care Medicine 1992; 20: 216-226.

89. Jeevanandam M, Holaday NJ &Petersen SR. Plasma levels of insulin- like growth factor binding protein-3 in acute trauma patients. Metabolism 1995; 44:1205-1208.

90. Petersen SR, Jeevanandam M&Harrington T. Is the metabolic response to injury different with or without severe head injury? Significance of plasma glutamine levels. J Trauma 1993; 34: 653-660.

91. Hackl JM, Gottardis M, Wieser C, et al. Endocrine abnormalities in severe traumatic brain injury. A cue to prognosis in severe craniocerebral trauma? Int Care Med 1997; 17: 25-29.

92. De Marinis L, Mancini A, Valle D, et al. Hypothalamic derangement in traumatized patients: growth hormone (GH) and prolactin response to thyrotrophin-releasing hormone and GH-releasing hormone. Clin Endocrinol 1999; 50: 741-747.

93. King LR, Knowles HC Jr, McLaurin RL, et al. Pituitary hormone response to head injury. Neurosurgery 1981; 9:229-235.

94. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Euro J Endocrinol 2000; 143: 1-13.

95. Melarvie S, Jeevanandam M, Holaday NJ, et al. Pulsatile nature of growth hormone levels in critically ill trauma victims. Surgery 1995; 117: 402-408.

96. Feibel J, Kelly M, Lee L, Woolf P. Loss of adrennocortical suppression after acute brain injury: role of increased intracranial pressure and brain stem function. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:1245-1250.

97. Barton RN, Stoner HB, Watson SM. Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients. J Trauma 1987; 27:384-392.

98. Chesnokova V, Melmed S, Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp 130 signaling molecules. Endocrinology 2002; 143: 1571-1574.

99. Jackson RD, Mysiw WJ. Abnormal cortisol dynamics after traumatic brain injury. Lack of utility in predicting agitation or therapeutic response to tricyclic antidepressants. Arch Physic Med Rehabil 1989; 68: 18-23.

100. Clark JD, Raggatt PR, Edwards OM. Hypothalamic hypogonadism following major head injury. Clin Endocrinol 1988; 29: 153-165.

101. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotrophic hypogonadism after head trauma: effects on steroid precursors

and correlation with sympathetic nervous system activity. Clin Endocrinol 1986; 25: 265-274.

102. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 444-450.

103. Iglesias P, Gomez Pan A, Diez J J. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. J Endocrinol Invest 1996; 19:320-323.

104. Bondanelli M, Ambrosio MR, Margutti A, et al. Evidence for integrity of the growth hormone /insülin-like growth factor–1 axis in patients with severe head trauma during rehabilitation. Metabolism 2002; 51: 1363-1369.

105. Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2004; 60: 584-591.

106. Chiolero RL, Lemarchand-Beraud T, Schutz Y, et al. Thyroid function in severely traumatized patients with or without head injury. Acta Endocrinologica (Copenhagen) 1988;117: 80-86.

107. Ziegler MG, Morrissey EC, Marshall LF. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury. Critical Care Medicine 1990; 18: 253-258.

108. Griffin JM, Hartley JH Jr, Crow RW, Schatten WE. Diabetes insipidus caused by craniofacial trauma. J Trauma 1976; 16: 979-984.

109. Kusanagi H, Kougure K, T eramoto A. Pituitary insufficiency after penetrating injury to the sella turcica. J Nippon Med School 2000; 67: 130-133.

110. Alaca R, Yilmaz B, Gunduz S. Anterior hypopituitarism with unusual delayed onset of diabetes insipudus after penetrating head injury. Arc Phys Med Rehab 2002; 81: 788-791.

111. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J& Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5987-5892.

112. Cyran E. Hypophysenschadigung durch Schadelbasisfraktur. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1918; 44: 1261.

113. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism secondary to head trauma. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1353-1361.

114. Bondanelli M, de Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2004; 21: 685-696.

115. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after brain injury. Clin Endocrinol 2004; 61: 320-326.

116. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkinson CR, et al. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2752-2756.

117. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. J. Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4929-4936.

118. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism follawing traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrage: a preliminary report. J Neurosurg 2000; 93: 743-752.

119. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). Alabama J Med Sci 1966; 3: 185-198.

120. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. Arch Pathology 1969; 88: 242-248.

121. Pierucci G, Gherson G, Tavani M. Pituitary changes-especially necrotic-following craniocerebral injuries. Pathologica 1971; 63: 71-88.

122. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. Brain 1971; 94:165-172.

123. Klose M, Watt T, Brennum J, et al. Post-traumatic hypopituitarism associated with unfavorable body composition and lipid profiles and decreased quality of life 12 months post injury. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3861–8.

124. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2006;64:481–8.

125. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, et al. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2008 Feb;68(2):206-12.

126. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. Crit Care Med 2005;33:2358–66.

127. Agha A, Sherlock M, Thompson CJ. Post Traumatic hyponatraemia due to acute hypopituitarism. Q J Med 2005;98:463–4.

128. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ and Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury J Neurol Neurosurg Psyc 2008;79;753-759

129. Schneider HJ, Andermahr IK, Ghigo E, Stalla GK, Agha A, hypothalamopttuitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage a systematic review. JAMA 26, 2007.

130. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ and Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psyc 2008;79;753-759

131. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence ofanterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. Euro J Endocrinol 2006, 154, 259–265.

132. 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.

133. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. Clin Endocrinol 2006, 66:360–366.

134. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. J Neurotrauma 2004, 21:685–696.

135. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults longterm after severe traumatic brain injury. Clin Endocrinol 2005, 62:525–532.

136. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testingin GH-deficient adults. Lancet 2000, 356:1137–1142.

137. Gomez JM, Espadero RM, Escobar-Jimenez F, et al. Growthhormone release after glucagon as areliable test of growth hormone assessment in adults. Clin Endocrinol 2002, 56:329–334.

138. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective12-month study. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90:6085–6092.

139. Agha A, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. Thenatural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. Am J Med 2005, 118:1416–1423.

140. Oelkers W. Dose–response aspects in the clinical assessment of the hypothalamopituitary–adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. Euro J Endocrinol, 1996, 135:27–33.

141. Streeten DH, Anderson GH, Bonaventura MM. Thepotential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. J Clin Endocrinol Metab 1996, 81:285–290.

142. Adawi ZF, Lahav M. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested newsensitive low dose test. J Clinical Endocrinol Metab 1991, 72:773–778.

143. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F, et al. A comparison between the 1-μg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 μg) test, and the insulintolerance test in the assessment of hypothalamo–pituitary–adrenalaxis immediately after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85:3713–3719.

144. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, et al. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. J Endocrinol 1991, 130:475–479.

145. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, et al. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. Clin Endocrinol 2008 Apr;68(4):573-9.

146. Waters RJ, Nicoll JA. Genetic influences on outcome following acute neurological insults. Curr Opin Crit Care 2005, 11:105-10.

147. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, et al. Apolipoprotein E3/E3 Genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: Preliminary data. J Neurotrauma 2008, 25:1071-1077.

148. Tanriverdi F, Bellis AD, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity. Euro J Endocrinol 2008, 159: 7-13.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Halil ULUTABANCA 'ya ait, **"Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Hipofiz Fonksiyonlarının Birinci Yıl ve Beşinci Yıl Değerlendirilmesi"** adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroşuriji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU ..... İmza

Üye Prof. Dr. Rahmi Kemal KOÇ ..... İmza

Üye Prof. Dr. İ. Suat ÖKTEM ..... İmza

Üye Prof. Dr. Olgun KONTAŞ..... İmza

Üye Doç. Dr. Ahmet MENKÜ..... İmza