



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KIRIKLI MAKSİLLOFASİYAL KAFA TRAVMASI
GEÇİREN HASTALARDA HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ VE METABOLİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. O. Onur DALOĞLU

KAYSERİ-2016



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

KIRIKLI MAKSİLLOFASİYAL KAFA TRAVMASI
GEÇİREN HASTALARDA HİPOFİZ
FONKSİYONLARININ VE METABOLİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. O. Onur DALOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında değerli emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye sonsuz şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitimimde desteklerini gördüğüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

4 yıl boyunca arkadaşlıklarını benden esirgemeyen ve her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezin oluşmasında büyük katkıları olan Prof. Dr. Fahrettin H. KELEŞTEMUR'a, Yrd. Doc. Dr. Alper KEMALOĞLU'na, Prof. Dr. Atilla ÇORUH'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük payı olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezde kullanılan biyokimyasal ve hormonal kitler, glukagon preparatı ile hastaların ve kontrol grubunun hipofiz fonksiyon ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu tarafından desteklenmiştir. Bu finansal destekten dolayı teşekkür ederim. (PROJE NO: TTU-2015-5747)

Dr. Osman Onur DALOĞLU

Kayseri-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. ANATOMİ	3
2.2.1. Sellar Bölge Anatomisi.....	3
2.2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi	4
2.3. EMBRİYOLOJİ	4
2.4. HİPOFİZ BEZİ FİZYOLOJİSİ	5
2.4.1. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar.....	6
2.5. Hipopituitarizm	9
2.5.1. Giriş	9
2.5.2. Hipopituitarizm nedenleri	10
2.5.3. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri	10
2.5.4. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri.....	12
2.5.4.1 Travmatik beyin hasarı.....	13
2.5.4.2. Kafa travması ve travmatik beyin hasarı tanımı	14
2.5.4.3. Travmatik beyin hasarı epidemiyolojisi.....	14
2.5.4.4. Travmatik beyin hasarı sınıflaması	15
2.6. Tanı.....	18
2.6.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı	18
2.6.2. Görüntüleme	20
2.6.3. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler.....	20

2.6.3.1 İnsülin Tolerans Testi.....	20
2.6.3.2. Glukagon Stimülasyon Testi	21
2.6.3.3. ACTH stimülasyon testi.....	22
2.6.3.4. Arjinin + GHRH uyarı testi.....	23
2.6.3.5. Metirapon Testi	23
2.6.3.6. CRH Stimülasyon Testi	24
2.7. Hipofizer yetmezlikte tedavi	24
2.8. Maksillofasiyal Travma:.....	25
2.8.1. Maksillofasiyal Kırık Tipleri	26
2.8.1.1. Mandibula kırıkları.....	26
2.8.1.2. Nazal kemik kırıkları.....	26
2.8.1.3. Orta Yüz Kırıkları	26
2.8.1.4 Orbita Kırıkları.....	27
2.8.1.5. Frontal Kemik Kırıkları.....	28
3. HASTALAR ve YÖNTEM	29
3.1. Hastalar ve Özellikleri.....	29
3.2. Yöntem	31
3.2.1. Değerlendirilen Parametreler	32
3.2.1.1. Bazal Hipofiz Hormonlarının Ölçümü:.....	32
3.2.1.2. Dinamik testler	33
3.2.2. Hormon düzeyi ölçümü için kullanılan yöntemler	33
3.2.3. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	34
3.3. İSTATİSTİK	34
4. BULGULAR	36
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	36
4.2. Bazal hipofiz hormonları ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	39
4.3. GH-IGF-1 aksı ve HHA aksın dinamik testler ile değerlendirilmesi	42
4.4. Kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği oranları.....	46

4.5 Bazal hipofiz hormonlarının, demografik özelliklerin ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA	50
KAYNAKLAR	62
TEZ ONAY SAYFASI.....	80



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hipofiz hormonları	6
Tablo 2.	Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri	11
Tablo 3.	Hipopituitarizm edinsel nedenleri	13
Tablo 4.	Glasgow Koma Skoru	16
Tablo 5.	Çalışmaya dahil edilen kafa travması geçiren hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri	37
Tablo 6.	Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri	38
Tablo 7.	Çalışmaya dahil edilen kafa travması geçiren hastaların bazal hormonları	40
Tablo 8.	Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun bazal hormonları	41
Tablo 9.	Hastalarda Glukagon stimulasyon ve 1 mcg ACTH testi GH ve Kortizol pik değerleri.....	43
Tablo 10.	Kontrol grubunda Glukagon stimulasyon ve 1 mcg ACTH testi GH ve Kortizol pik değerleri	44
Tablo 11.	Demografik özelliklerin ve homa skorunun hasta grupları arasında karşılaştırılması	47
Tablo 12.	Bazal hipofiz hormonları ve diğer hormonların karşılaştırılması	48
Tablo 13.	Biyokimyasal parametreler ve idrar, serum ozmolalitesinin karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hipofiz bezi ve anatomisi.....	4
Şekil 2.	Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezinde topografik dağılımı	5
Şekil 3.	Le fort Sınıflaması.....	27
Şekil 4:	Çalışmadaki hastaların kırık tipleri, sayıları ve yüzdeleri.....	39
Şekil 5:	Grup 1(Kafa travması geçiren hastalardan GH eksikliği olan hastalar), Grup 2 (Kafa travması geçiren hastalardan GH normal olanlar) ve Grup 3(Kontrol grubu) Glukagon stimülasyon testi GH pik düzeyi ortalamaları.....	45
Şekil 6.	Kafa Travması geçiren hastalar ve kontrol grubunda hipofiz yetmezliği tespit edilen hasta sayıları ve eksikliği tespit edilen hormonlar.....	46

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
AVP	: Arjinin Vazopresin
BUN	: Kan üre azotu
cm	: Santimetre
CRH	: Kortikotrop Salgılatıcı Hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
Dİ	: Diabetes İnsipitus
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DST	: Deksametazon SupresyonTesti
ECLIA	: Elektrokemilüminesan immunassay
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	: Büyüme Hormonu
GHD	: Growth Hormone Deficiency-Growth Hormon Eksikliği
GHRH	: Growth Hormon Salgılatan Hormon
GIH	: Growth Hormon İnhibitör Hormon
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
gr	: Gram
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HH	: Hipogonadotropik Hipogonadizm
HPA	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal
HT	: Hipertansiyon

IGF-1	: İnsülin-like Growth Factor
IRMA	: İmmunoradiometricassay
IU	: International Unit
i.m.	: İntramüsküler
i.v.	: İntravenöz
İTT	: İnsülin Tolerans Testi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kg	: Kilogram
L	: Litre
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinleştirici Hormon
mcg	: Mikrogram
mcg/dl	: Mikrogram/desilitre
mcg/L	: Mikrogram/litre
mEq/L	: Miliekivalen/litre
mg	: Miligram
mIU	: Mili International Unit
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
mOsm/kg	: Mili osmol/kilogram
MR	: Magnetik Rezonans
ng	: Nanogram
nmol	: Nanomol
POMC	: Proopiomelanokortin
PRL	: Prolaktin
r-hGH	: Recombinant human growth hormone
RIA	: Radyoimmünoassay
s.c.	: Subkutan

SD	: Standart Deviyasyon
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TRH	: Tirotropin Salgılatan Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
Ü	: Ünite
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization
µg	: Mikrogram
µIU	: Mikro International Unit
pg	: Pikogram

KIRIKLI MAKSİLLOFASİYAL KAFA TRAVMASI GEÇİREN HASTALARDA HİPOFİZ FONKSİYONLARININ VE METABOLİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçiren hastalarda hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hipofiz yetmezliği sıklığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 30 maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçirmiş hasta (ortalama yaş: 38.14 ± 14.15 yıl; 26 erkek, 4 kadın) ve 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş: 42.77 ± 11.36 yıl; 25 erkek, 5 kadın) alındı. Kafa travması geçiren 30 hastada en çok zygoma fraktürü mevcuttu (13 hasta %43.3). Araştırmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar en az 1 yıl önce kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçirmişti (ortalama: 27.5 ± 6.5 ay). Hastaların tamamı hafif şiddette kafa travması geçirmiş, GKS tamamında 15 olup yoğun bakım takibi ihtiyacı olmamıştır. Tüm hastaların VKİ, bel çevreleri, arteriyel tansiyonları ölçüldü. Hastalardan bazal hipofiz hormonları gönderildi. Tüm hastalara hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı ve GH-IGF-1 aksını değerlendirmek için glukagon testi ve ACTH stimülasyon testleri yapıldı. İstatistik analizleri SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Analizler % 95 güven aralığında yapıldı ve anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren 30 kişinin 13'ü zygoma (%43.3), 7'si (% 34.4) Lefort 1-2, 6'sı (%20) mandibula, 3'ü (%10.0) nazal ve 1'i (%3) blow out kırığı idi. Çalışmaya alınan 30 kafa travması geçirmiş hastadan 5 'inde (%16.6) hipofiz yetmezliği tespit edildi. İzole GH eksikliği tespit edilen hastaların Glukagon stimülasyon testi sonrası pik GH ortalaması (0.54 ng/ml) hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen (7.01 ng/ml) ve sağlıklı kontrol grubuna (11.70 ng/ml) göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). GH eksikliği tespit edilen hastalarda açlık kan şekeri, homa skoru ve insulin ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek tespit edildi. Hastalarda ve kontrol grubunda tüm diğer hipofiz hormonları normal olarak tespit edildi.

Sonuçlar: Çalışmamızda literatürde ilk defa olmak üzere, kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği tespit edilmiştir. Özellikle izole büyüme hormonu eksikliğinin bu tür travma geçiren hastalarda sıklığının arttığı ortaya konmuştur. Ancak maksillofasial kırıklı kafa travması sonrası hipofiz yetmezliğinin doğal seyrinin ve sıklığının anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak kafa travması geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği açısından dikkatli olunmalı ve travma sonrasında takipte endokrinolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Maksillofasiyal kırık, travmatik beyin hasarı, hipofiz, büyüme hormonu

EVOLUATION OF PITUITARY FUNCTION AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH TRAUMATIC MAXILLOFACIAL FRACTURES

ABSTRACT

Aim: This study was designed to evaluate the pituitary functions after traumatic maxillofacial fractures. We also evaluated the physiologic and metabolic consequences of pituitary hormone deficiency.

Materials and Methods: Thirty patients were included in the study retrospectively who had traumatic maxillofacial fracture at least 12 months ago (mean 27.5 ± 6.5 months). Twenty-six of 30 patients (86.7) were male and 4 patients (13.3%) were female, and mean age of the study group was 39.8 years (range 18-63). Thirty healthy controls were included in the study group (mean age: 42.77 ± 11.36 year; 25 male, 5 female). None of the patients loss of consciousness after head trauma and they did not need intensive care screening. All patients' BMI, waist circumference, arterial blood pressures were measured. Patients' basal pituitary hormone levels were evaluated. Glucagon test and ACTH stimulation tests of all patients were performed to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the GH-IGF-1 axis. The results were analyzed with SSPS program version 20 and the results with $p \leq 0.05$ were considered significant.

Results: The type of maxillofacial fractures were as follows: One patient had blow out, seven patients had Lefort 1-2, six patients had mandibula, three six patients had nasal and thirteen six patients had zygoma fractures. Basal hormone levels, Glucagon and 1mcg ACTH stimulation tests were performed to investigate pituitary function. Five of 30 patients (16. 6%) had isolated GH deficiency based on glucagon stimulation test (GST). Mean peak GH level after GST in patients with hypopituitarism (0.54 ng/ml) was significantly lower than the patients without hypopituitarism (7.01 ng/ml) and healtly controls (11.70 ng/ml) ($p < 0.001$). GH deficiency patient's fasting blood glucose, homa score and insulin were higher than control group but statistically insignificant. Other anterior pituitary hormones were normal in all patients-controls, and none of them had diabetes insipidus.

Conclusion: Our study for the first time in the literature traumatic maxillofacial fractures including hypopituitarism presented. These preliminary results suggest that there is substantial risk for hypopituitarism, GH deficiency in particular, during the chronic phase of traumatic maxillofacial fractures. However these findings need confirmation with further prospective studies with higher number of patients.

Key words: maxillofacial fracture, traumatic brain injury, pituitary, growth hormone



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Travmatik beyin hasarına bağı hipofiz yetmezliğı önemli bir sağık problemidir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda tanı konulamamaktadır. Son 10 yılda yapılan çalışmaları hipofiz yetmezliğinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını ve tedavinin yararının gösterilmesi konusunda önemli veriler sağlamıştır.

Hipopituitarizm (hipofiz bezi yetersizliğı) bir veya daha fazla hipofiz hormonunun yetersiz yapımı ve salınımı sonucu gelişen bir klinik sendromdur. Bir veya birkaç hipofiz hormonun eksikliğı kısmi (parsiyel) hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonlarının eksikliğı ise panhipopituitarizm olarak bilinir. Bir hipofiz hormonun eksikliğine izole hipopituitarizm adı verilir. Hipopituitarizm hipofiz bezi patolojilerine bağı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağı gelişirse sekonderdir(46).

Kafa travmasına bağı hipofiz yetmezliğı ve diğeri nedenlere bağı hipofiz yetmezlikleri arasında ortak özellikler vardır. En yaygın hormonal anormallik growth hormon eksikliğidir(69). Kafa travmasına bağı hipofiz yetmezliğı çoğunlukla sakatlayıcı kafa travması geçiren hastalarda görülmekte olup morbiditeyi artırmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 1.74 milyon kişinin travmatik beyin hasarına uğradığı tahmin edilmekte, bu kişilerden 1.36 milyonunun acil servislere başvurduğu, 200.000 kişinin hastaneye yatırıldığı ve yaklaşık 52.000 kişinin travmatik beyin hasarı nedeniyle öldüğü bildirilmiştir(49). Travmaların %80'inde hafif, %10'unda orta ve %10'unda ciddi travmatik beyin hasarı saptanmıştır. Trafik kazalarının tüm dünyada sık olması nedeniyle travmatik beyin hasarına bağı hipopituitarizm insidansı

31/100.000/yıl vaka olarak hesaplanmıştır(50). O halde travmatik beyin hasarı hipofiz yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi gibi görünmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı boksörlerde ve kickboksörlerde anlamlı oranda hipopituitarizm gösterilmiştir. Boks, futbol, amerikan futbolu, buz hokeyi ve dövüş sanatlarında içinde bulunduğu kontakt sporların (karate, tekvando, judo, kick boks v.b.) akut ve kronik travmatik beyin hasarına sebep olduğu tanımlanmıştır(77,78).

Literatür incelendiğinde kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği geliştiği birçok çalışmada gösterilmiştir(66). Kırıklı maksillofasiyal kafa travması sonrası hipofiz yetmezliğini araştıran çalışma ise literatürde yoktur. Bu çalışmada kafa travması geçirmiş olguların retrospektif olarak incelenip, hipofizer fonksiyonlar açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır Ayrıca, çalışmamızda kafa travması sonrası uzun dönemde oluşabilecek hormonal değişiklikler, lipid profili ve antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi ve bunların hipofiz yetmezliği ile ilişkilerinin incelenmesi de hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Hipofiz bezinin ilk tanımını Galen yapmıştır. Galen, M.S. 150 yıllarında hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegma (müküs) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve müküs salgıladığını öne sürmüştür. Glandula pituitaria terimi, phlegma salgılayan bez anlamını taşımaktadır (1). De Haen 18. yüzyılda ilk defa hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir. 1742 de hipofizial portal sistem Joseph lieutaud tarafından tanımlanmış, 1772 yılında Saucerotte akromegaliden bahsetmiştir. Hipofiz bezinin embriyolojisini 1838 yılında Rathke tarafından tarif etmiştir (1, 2). 20. yüzyılın başlarında ise Pierre Marie ve Cushing hipofiz hormonlarını izole edilmiştir (3) Boş sella 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsilerde ilk defa tespit edilmiştir (4, 5). Hipofiz yetmezliği ilk defa 1914 yılında tanımlanmıştır.

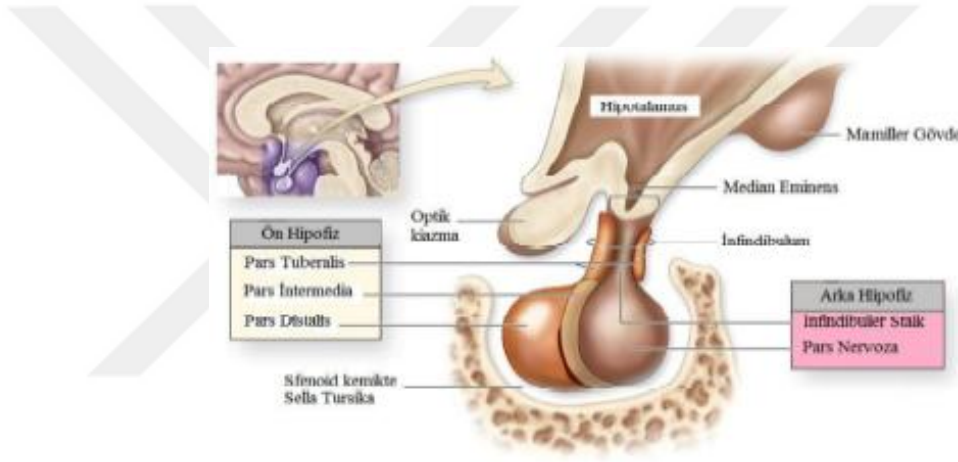
2.2. ANATOMİ

2.2.1. Sellar Bölge Anatomisi

Sella bölgesi, kafa kaidesinde bulunan, sfenoid kemik ve ona ait yapıların meydana getirdiği bir sahadır. Sella bölgesinin iskelet yapısında önde tuberkulum sella ve orta klinoid proçesler, arkada dorsum sella ve arka klinoid proçesler vardır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid proçesler yer alır.

2.2.2. Hipofiz Bezi Anatomisi

Hipofiz bezi erişkinlerde 0,5-0,6 gr ağırlığında bir yapıdır. Sella tursika içerisinde bulunur ve üzerini dura uzantısı olan diaphragma sellae örter. Diaphragma sellae'nin ortasında foramen diaphragmaticus adını alan bir açıklık mevcuttur ve buradan hipofiz stalkı geçer. Diaphragmanın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz stalkı ile hipotalamusa bağlıdır (6). Hipofiz bezi 2 bölüme ayrılır: ön bölüm (adenohipofiz) ile arka bölüm (nörohipofiz). Adenohipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ve pars intermedia'dır. Nörohipofiz ise kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminens ve infundibular stalktır (Şekil 1).



Şekil 1. Hipofiz bezi ve anatomisi

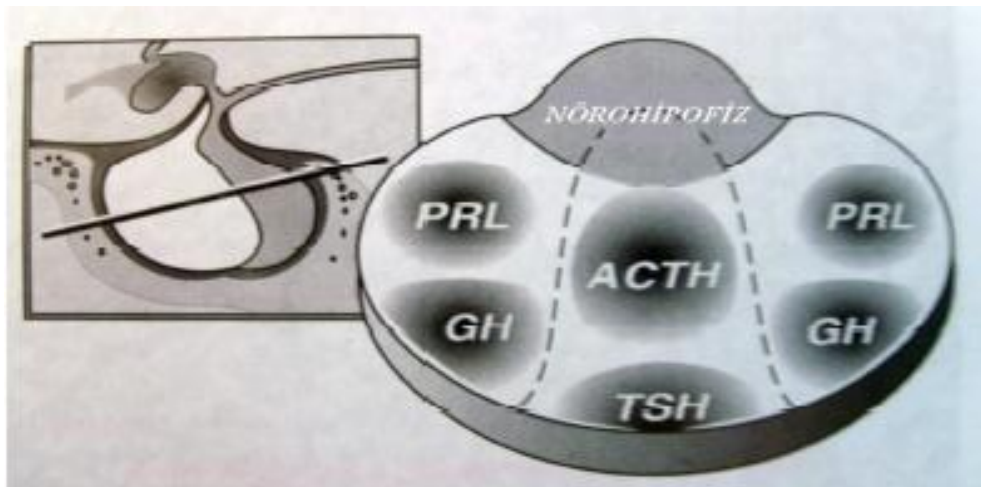
2.3. EMBRİYOLOJİ

Hipofiz bezi intrauterin dördüncü ve beşinci haftalarda iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) ve infundibulumdan (nörohipofizeal divertikulum) gelişir. İki farklı kaynaktan geliştiği için de iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Hipofizin glandüler bölümü olan adenohipofiz orofarinksin ektodermal uzantısı olan Rathke kesesinden meydana gelir(7,8). Rathke kesesi pluripotent kök hücrelerde eksprese edilen transkripsiyon faktörleri ile lokal büyüme faktörlerinin etkileşimiyle adenohipofize farklılaşır. Transkripsiyon faktörü Pit- 1, somatotroplarda, laktotroplarda ve tirotroplarda GH, PRL ve TSH'nin hücreye özgü ekspresyonunu belirler. Transkripsiyon faktör Prop-1, Pit-1 spesifik soylarının olduğu kadar gonadotroplarında gelişimini indükler. Gonadotrop hücre gelişimi, nükleer reseptörlerin, steroidogenik faktörün ve DAX-1'in ekspresyonları ile de ayrıca tanımlanır (9,10). Nörohipofiz ise, 3. ventrikülden dışa doğru çıkan diensefalona ait bir

keseden oluşur. Diensefalonun nöroektoderminden aşağı doğru olan bir uzantı olan infundibulum nörohipofize farklılaşır (8). Ön hipofiz hormonlarının yapımı büyük ölçüde intrauterin 9. haftadadır. 17. haftada hipotalamo-hipofizer sistem aktif hale geçer (11).

2.4. HİPOFİZ BEZİ FİZYOLOJİSİ

Hipofiz bezinde hormon salgılayan bölge Adenohipofizdir. Hücre tipleri somatotrop, laktotrop, kortikotrop, tirotrop ve gonadotroplardır. Bu hücrelerin sekretuar ve proliferatif özellikleri, hipotalamik trofik etki ile etkiledikleri organlar tarafından oluşturulan negatif feed-back ile kontrol edilir. Hipofizde hormon salgılayıcı hücrelerin hipofiz bezi içerisindeki dağılımı rastgele olmayıp belli bir topografik düzeni vardır. Ön hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 30-40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar ve % 20 kadarı Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplamın yalnızca % 3-5'i kadardır (12). GH salgılayan hücreler lateralde ve glandın ön tarafında fazla miktarda bulunurlar. PRL salgılayan hücreler, glandın her tarafında bulunabilir, fakat daha çok lateral kanatların arka kısmında, hemen posterior loba komşu olan bölgede bulunurlar. Kortikotroplar, adenohipofizin santral bölgesinde, posterior lobun hemen önünde bulunur. Tirotrop hücreler, genel olarak adenohipofizin ön kısmında çok küçük bir alanı işgal ederler. Gonadotrop hücreler, anterior lob boyunca yaygın olarak dağılmışlardır. (Şekil 2).



Şekil 2. Hormon salgılayan hücrelerin hipofiz bezinde topografik dağılımı

2.4.1. Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlar

Ön hipofiz hormonları: Ön hipofiz hücreleri, hipotalamik nöronlar tarafından üretilen ve ön hipofize taşınan salgılayıcı, baskılayıcı ve nöropeptid-salgılatıcı hormonlar ile kendi kendilerini kontrol ederler. Ön hipofizden toplam 6 adet peptid hormon salgılanır (13).(Tablo 1)

Tablo 1. Hipofiz hormonları

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

Prolaktin

Laktotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 15-25 ini oluştururlar. Laktotrop hücre sayısı yaşla değişmemekle birlikte gebelik ve laktasyonla hiperplazi olmaktadır (14,15). PRL gen ekspresyonunu etkileyen faktörler dopamin, estrogen, TRH ve tiroid hormonlarıdır. PRL 199 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir ve kanda çeşitli boyutlarda dolaşır. Monomerik, dimerik ve polimerik formları vardır. Biyoaktivitesi en yüksek form monomerik formdur (16). PRL sekresyonu dopaminin inhibitör kontrolü altındadır (17). PRL'nin esas görevi gebelik ve laktasyon döneminde süt üretimini sağlamaktır. Ek olarak metabolik ve reproduktif birçok etkisi de vardır (18).

Gonadotropinler

Erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizden FSH ve LH salgılar ve gonadal fonksiyonları düzenler. FSH, LH' yı üreten gonadotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 10-15'ini oluştururlar. Glikoprotein yapıdaki diğer hormonlar (TSH ve hCG) ile yapısal homoloji gösterirler. α ve β olmak üzere 2 alt birimden oluşmuşlardır. α alt birim; LH, FSH ve TSH' da aynıdır. β alt birim farklıdır ve aktif olan kısmı oluşturur (19). Kadınlarda ve erkeklerde GnRH' nın pulsatil

salınımı LH-FSH salınımı ile gonadotropin sekresyonunun devamı için çok önemlidir (20). Kadınlarda FSH ve LH, ovaryum üzerine etki ederek ovum yapım ve maturasyonunu düzenler, estradiol ve progesteron yapımını uyarır. Erkeklerde FSH, sertoli hücrelerini uyararak sperm yapımını artırır. FSH, gonadal steroidler ve inhibin tarafından baskılanır. LH ise leydig hücrelerini uyararak testosteron yapımını artırır. FSH ve LH salgısı, gonadal hormonlarca negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir (10,21, 22).

Büyüme Hormonu

GHRH ve somatostatin, somatotrof hücrelere etki ederek GH salgısını başlıca düzenleyici hormonlardır (22). GH, 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda olup hipofiz bezi somatotrof hücreleri tarafından salgılanır. Hipofiz bezinde somatotrop hücreler içinde 5-15 mg arasında GH içeren granüller bulunur (23). GHRH'ın etkileri kısmen somatostatin tarafından inhibe edilir. . GH için periferik hedef hormon olan IGF-1, GH sekresyonunu negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. GH reseptörü sitokin reseptör cevabı ile çalışır ve başlıca karaciğerde (IGF-1 salgılanması için) yoğunlaşmakla birlikte vücudun birçok dokusunda gösterilmiştir. GH'nun etkilerinin çoğu IGF-1 aracılığı ile olmakla birlikte kendi reseptörü üzerinden direkt etkiye de sahiptir. IGF-1'in %70'i karaciğerde üretilir ve geri kalan kısmı ise GH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (21, 24). GHRH'ın pulsatil salınımı vardır. Devamlı infüzyon ya da tekrarlayan bolus enjeksiyonlar ile GHRH stimülasyonu GH üreten hücreleri desensitize eder ve GH sekresyonunu azaltır (25). En yüksek düzeyde salınım uykudan 1-4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan GH'nun yaklaşık %70-80 kadarını oluşturur (21). IGF-1 hipotalamus ve hipofizi etkileyerek, hipotalamustan somatostatin salınımı artırırken hipofizden GH gen ekspresyonunu ve GH sekresyonunu azaltır (26). Obezite, hipoglisemi, egzersiz ve fiziksel stres GH seviyesini artırırken hiperglisemi, emosyonel stress GH sekresyonunu baskılamaktadır (27,28,29). GH büyüme ve birçok metabolik olayda etkilidir

Adrenokortikotropin Hormon (ACTH)

Kortikotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 20'sini oluştururlar. Sağlıklı bireylerde ACTH salgısı hipotalamustan salgılanan HHA aksın ilk hormonu olan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından düzenlenir. CRH

otonom sinir sistemi üreme beslenme ve hafıza ile ilgili fonksiyonları vardır. AVP de supraoptik çekirdekte üretilir ve CRH ile sinerjik etki gösterir(30,31,32). CRH ve AVP Stressiz durumlarda hipotalamo-hipofizer portal sistem içine sabahları fazla ve akşama doğru azalma gösteren sirkadiyen ritimle, saatte 3-4 defa olacak şekilde pulsatil tarzda salgılanmaktadır (34). Akut stres durumlarında CRH ve AVP'nin salınım amplitütlerinde ve pulsasyonlarında artma ve buna bağlı olarak da ACTH ve kortizol salınımında artış olmaktadır(35,37). Hipotalamusun kontrolünde hipofizden salgılanan ACTH adrenal kortizol salınmasını sağlar(38). ACTH 39 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. POMC öncül hormonundan ayrılarak oluşur. POMC'den ACTH'ın yanında β -endorfin, β -lipotropin hormon ve melanokortin hormon da üretilir (38). ACTH'ın hedef organı adrenal bezlerdir. Akut etkiyle dakikalar içinde zona fasikulata tabakasından kortizol salgılanmasını sağlarken kronik etkisiyle de adrenal korteksteki steroidojenik enzimleri uyararak androjen sentezini uyarır (32). Glukokortikoidler HHA aks üzerine negatif geri besleme etkilerini hipotalamus ve hipofizde bulunan reseptörlerine bağlanarak CRH ve ACTH salgısını azaltarak gösterir (39). HHA aksın bir veya birden fazla bölgesinde fonksiyon kaybı olması adrenal yetmezlik ile sonuçlanır (40). Yüksek ACTH ve düşük kortizol seviyeleriyle karakterize olan tabloya primer adrenal yetmezlik ya da Addison hastalığı denir. Genelde adrenal bezlerin her 3 tabakasının harabiyeti sonucu meydana gelir. ACTH ile POMC üyesi olan β -lipotropin artışına bağlı hiperpigmentasyon görülmektedir. Klinik bulgular adrenal bezlerin % 90'dan fazla harap olmasından sonra ortaya çıkar (41). ACTH eksikliğine bağlı kortizol düzeyinde azalma olmasına sekonder (hipofizer), CRH eksikliğine bağlı azalma varsa tersiyer (hipotalamik) adrenal yetmezlik olarak isimlendirilir. Her iki durumda sadece glukokortikoid eksikliği ve kadınlarda adrenal androjen eksikliği ortaya çıkar. Adrenal bezlerden mineralokortikoid sentezi genellikle normaldir. ACTH düzeyi artmadığından hastalarda hiperpigmentasyon görülmez (42).

Tiroid Stimülan Hormon (TSH)

TSH, 28000 dalton ağırlığında glikoprotein yapıdadır. Yapımı hipotalamik TRH tarafından uyarılır, hipotalamik somatostatin ve periferik tiroid hormonları tarafından negatif geri bildirim mekanizmasıyla baskılanır. Tirotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık % 5'ini oluştururlar ve genellikle bezin anteriomedial kısmına yerleşiktirler. TSH alfa ve beta subünitten oluşan glikoprotein yapıda bir

hormondur (43). İyodun tiroid dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyod klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizisi ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımını uyarır (44). TSH salınımı periferik tiroid hormonlarının negatif geri besleme etkisiyle kontrol edilmektedir.

Arka Hipofiz Hormonları

AVP ve Oksitosin hipotalamik çekirdeklerden nörosekresyon ile üretilirler. Bu hormonlar nörofizin adlı taşıyıcı proteinle arka hipofizde nörosekretuar veziküllere taşınır. AVP nörofizin II, oksitosin nörofizin I ile taşınırlar (45) .

Arginin vazopressin

Bu hormon ozmotik sistem ve Basınç/hacim sistemi kontrolündedir. Ozmolalite ve basıncın düzenlenmesinde böbrekteki toplayıcı kanallarda bulunan V2 reseptörleri aracılığıyla suyun tutulmasından; kan damarlarındaki V1 reseptörleri ile de vazokonstrüksiyona yol açarak kan basıncının yükselmesinden sorumludur. Bu temel fonksiyonları dışında koagülasyon sistemine etkisi gibi birçok farklı etkisi de bulunmaktadır (42).

Oksitosin

Oksitosinin fizyolojik işlevleri doğum ve laktasyon ile ilgilidir. Doğum öncesi uterus kaslarının oksitosin duyarlılığı artar ve oksitosinin doğum sırasındaki asıl görevi uterus kaslarının maksimal kasılması ve kan kaybını azaltmak için kan damarlarının kapanmasını sağlamaktır. Diğer bir görevi de laktasyon sırasında duktus boyunca yer alan hücrelerin kasılmasını sağlayarak duktuslardan meme başına süt akımının sağlanmasıdır (42).

2.5. Hipopituitarizm

2.5.1. Giriş

Hipopituitarizm klinik olarak ilk kez 1914 yılında tanımlanmıştır. Hipopituitarizm hipotalamik salgılatıcı ya da hipofiz bezinin ürettiği hormonlarda eksiklik olduğunda ortaya çıkmaktadır. Genellikle hipofiz yetmezliği kroniktir ve yaşam boyu devam etmektedir. Tedavi edilmezse mortalitede artışla birlikte (4). Hipofiz hormonlarından bir veya daha fazlasında eksiklik varsa bu duruma hipopituitarizm, tüm hipofiz hormonları eksik ise panhipopituitarizm denir. Hipopituitarizm hipofiz bezi

patolojilerine bağlı gelişirse primer, hipotalamus patolojilerine bağlı gelişirse sekonderdir (46).

Epidemiyoloji

Hipopituitarizm prevelansı 45/100.000, insidansı yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olup, vakaların yaklaşık yarısında üç-beş hormon eksikliği bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanama sonrası hipofiz yetmezliği gelişme oranı sırasıyla % 35 ve % 40 olarak bulunmuştur (47, 48). Normal bireylere göre hipopituitarizimli hastalarda mortalite oranının 1,2-2,2 kat arttığı gösterilmiştir (49). Pituitier yetersizlikte klinik görünüm hormon eksikliğinin tipine ve derecesine bağlıdır. Hastalarda hiçbir semptom bulunmayacağı gibi, hormon eksikliği veya kitle etkisi ile gelişen yakınma ve bulgular görülebilir (50).

2.5.2. Hipopituitarizm nedenleri

Hipopituitarizm kalıtsal ve edinsel bozukluklara bağlı gelişebilir.

2.5.3. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri

n hipofiz hücrelerinin prekürsör hücreden farklılaşmasında görev alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki çeşitli defektlerin bu hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Pit-1 ve Prop-1 n hipofiz hücrelerinin gelişim sürecinde görev yapan transkripsiyon faktörlerinden en önemlileridir. Pit-1; somatotrop, laktotrop ve tirotrop hücrelerin, Prop-1 ise somatotrop, laktotrop, gonadotrop ve tirotrop hücrelerin gelişimi için gereklidir. Prop-1 gen mutasyonu ailevi ve sporadik konjenital kombine hormon eksikliğinin en sık sebebidir. Prop-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH, FSH, LH, ACTH eksikliği ile karakterize iken, Pit-1 gen mutasyonunda GH, PRL, TSH eksikliği görülür (51,52). Bu iki gen mutasyonunda multipl hormon eksikliği görülürken; GH1 mutasyonunda izole GH eksikliği, POMC gen mutasyonunda ise izole ACTH eksiklikleri de görülebilir (53,54). Tablo 2’de hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri ve eksik olan hormonlar ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 2. Hipopituitarizmin kalıtsal nedenleri (21).

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

2.5.4. Hipopituitarizmin edinsel nedenleri

Hipopituitarizmin edinsel nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Edinsel hipofiz yetmezliğinin etyolojisinde birçok etken rol almaktadır. Stres, psikojenik nedenler, anoreksia nervroza, açlık, obezite, sistemik hastalılara bağlı stres faktörlerinin artması ve vinkristin, somatostatin, östrojeni dopamin gibi ilaçlar hipopituitarizme neden olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda travmaya bağlı hipofiz yetmezliğinin sıklığının arttığı gösterilmiştir. Pituitier tümörler %27,4 - %57,3’ünü nonfonksiyone tümörler olmakla birlikte hipofiz yetmezliği de yapabilmektedir. (55). Pituitier adenomlar, suprasellar lezyonlar, primer beyin tümörleri, nazofarengial tümörler, boyun tümörleri, kafatasını etkileyen tümörler, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde radyoterapi kullanımı pituitier hormon yetmezliğine yol açabilir (56,57,58,59). Enfeksiyonlar çok düşük sıklıkta hipofizi etkiler. Pürülan sfenoid sinüziti, bakteriyel menenjit, pürülan otitis media gibi durumlarda komşuluk yoluyla enfeksiyon direk yayılabilir(60,61). İnfiltratif hastalılardan santral sarkoidoz nadirdir. Sıklıkla hipotalamahipofizer alanın granüloamatöz tutulumu ile birlikte dir. Hipopituitarizm genellikle hipotalamus tutulumuna bağlıdır(62). Pituitier hücrelerde demir birikimiyle karakterize olan hemokromatozisde diyabet dışında en sık görülen endokrinopati hipopituitarizme bağlı gonodotropin eksikliğidir(63,64).

Empty sella genişlemiş olan sellanın içinde pituitier bezin olmamasını ifade eder. Primer ve sekonder olmak üzere iki tiptir. Primer formunda diafragma sella defektleri nedeni ile araknoid membran hipofizer fossa içine herniye olmuştur. Primer boş sella sendromun da pituitier fonksiyonlar normaldir, fakat %15’inde hipofiz sapının gerilmesine bağlı hiperprolaktinemi bulunabilir. Sekonder formları ise cerrahi, ışınlama veya hipofizer apopleksi sonucu gelişebilir(50).

Hipofiz bezi infarktları çeşitli derecelerde olmakla birlikte diabetes mellitusda (65), travmatik kafa travmasında, serebrovasküler olaylar sonucunda, obstrüktif hidrocefalide, epidemik hemorajik ateşte, vaskülitlerde ve mekanik ventilatöre bağlı terminal hastalarda da gelişebilmektedir. Kortikotropik ve tirotropik hücreler hipotalamik veya hipofizer hasarlanmaya en dirençli olan hücrelerdir ve genellikle en son bunların fonksiyon kaybı görülür(64). Pituitier Apopleksi sıklıkla pituitier tümörlere bağlı olarak hipofiz içi kanama ve nekroz gelişen nadir görülen fakat mortal olabilen bir durumdur (50).

Tablo 3. Hipopituitarizm edinsel nedenleri (21).

İnfiltratif/inflamatuvar	Fonksiyonel	İnfeksiyonlar
Primer hipofizit	Nütrisyonel	Tüberküloz
Lenfositik	Kalori kısıtlaması	Pnömosistis karini
Granüloamatöz	Malnütrisyon	Fungal (histoplazmosis, aspergilosis)
Ksantomatöz	Aşırı egzersiz	Parazitler (toksoplazmosis)
Sekonder hipofizit	Kritik hastalıklar	Viral (sitomegalovirüs, herpes virus,
Sarkoidozis	Akut hastalıklar	AIDS)
Langerhans hücreli histiositoz	Kronik böbrek yetmezliği	Vasküler
İnfeksiyonlar	Kronik karaciğer yetersizliği	Gebelikle ilişkili
Wegener granüloatozis	Hormonal	Anevrizma
Takayasu hastalığı	Hiperprolaktinemi	Apopleksi
Hemokromatozis	Hipotiroidizm	Diyabet
Neoplastik	Cushing hastalığı tedavi sonrası	Hipotansiyon
Pituiter adenom	İlaçlar	Arterit
Parasellar kitle	Anabolik steroidler	Orak hücre hastalığı
Ratke kisti	Glukokortikoid fazlalığı	
Dermoid kist	GnRH agonistleri	
Meningioma	Östrojen	
Germinoma	Dopamin	
Ependimoma	Somatostatin analogları	
Glioma	Tiroid hormon fazlalığı	
Kraniyofaringioma	Travmatik	
Hamartoma, gangliositoma	Cerrahi rezeksiyon	
Pituiter metastazlar	Radyoterapiye bağlı hasar	
Hematolojik maligniteler	Kafa travmaları	

2.5.4.1 Travmatik beyin hasarı

Kafa kaideleri ile birlikte olan ciddi kafa travmaları ön pituiter hormonlar ve vazopressin sekresyonunun azalması ile sonuçlanabilen hipotalamik hormonların eksikliğine yol açabilir. Travmatik beyin hasarlı ölen hastaların hipopituitarizm nedenlerinin postmortem çalışmalarda %26-%86 infarktüse sekonder olduğu gösterilmiştir. Kabul edilen diğer mekanizmalar serebral ödeme bağlı olarak pituiter

gland basısı, hemoraji, kafa kemiği fraktürü, hipoksi veya glandın direkt hasarına bağlıdır (65). Son bir mekanizma olarak doku hasarıyla açığa çıkabilecek antijenik uyarı ve buna karşı gelişen antikor oluşumu olabilir (66). Travmatik beyin hasarı geçiren 102 hastada iki yıllık periyotta, olaydan altı ay sonrasında ön hipofiz hormonları değerlendirilmiş ve hastaların %28,4'ünde bir veya birden fazla ön hipofiz hormonu eksikliği bulunmuştur. %22,5 hastada izole hormon yetmezliği, %5,9 hastada multipl hormon eksikliği tespit edilmiştir. Hastalarda ciddi GH, gonadotropin, kortikotropin ve tiotropin eksiklikleri sırasıyla; %7,8, %11,8, %12,8 ve %1 olduğu görülmüştür. Sadece bir hastada panhipopituitarizm oluşmuştur. Pituitier disfonksiyonun varlığının Glaskow koma skalası, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü, serebral ödem derecesi, operatif kitle anamnezi ile ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir (67).

Travmatik beyin hasarı sonrasındaki süreçte akut faz sırasındaki anormal akslar iyileşebilir, akut fazdan altı ay sonra hormon yetmezlikleri değişebilir. Bu periyod sürecindeki hastaların %10'unda kortikotropin yetmezliği gözlenir. Bu yüzden bütün travmatik beyin hasarlı hastalarda akut faz ve altı ay sonra anterior pituitier fonksiyon değerlendirilmesi yapılmalıdır (68). Travmatik beyin hasarlı hastaları 12. ayında dinamik testler ile değerlendirildiğinde hipofiz fonksiyonlarının akut faza göre büyük oranda iyileştiğini saptamışlardır (47). travmatik beyin hasarlı hastaların, 12. ayda ve 3. Yılda dinamik testlerle tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir(69).

2.5.4.2. Kafa travması ve travmatik beyin hasarı tanımı

Travmatik beyin hasarı (TBH), dış mekanik kuvvetlerin beyinde oluşturduğu bilişsel, fiziksel ve psikososyal fonksiyonlarda geçici veya kalıcı bozulmalara sebep olabilen, azalmış veya değişmiş bilinç düzeyinin eşlik ettiği, konjenital veya dejeneratif olmayan hasarlardır. Kafa travması terimi ise, travmatik beyin hasarıyla ilişkili veya ilişkisiz yüz, skalp, kafatasının laserasyon, kontüzyon, abrazyon ve fraktür gibi klinik olarak belirgin dışsal yaralanmalarını da içerir (70,71).

2.5.4.3. Travmatik beyin hasarı epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.74 milyon kişinin travmatik beyin hasarına uğradığı tahmin edilmekte, bu kişilerden 1.36 milyonunun acil servislere başvurduğu, 200.000 kişinin hastaneye yatırıldığı ve yaklaşık 52.000 kişinin travmatik

beyin hasarı nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (70,72). Travmaların %80'inde hafif, %10'unda orta ve %10'unda ciddi travmatik beyin hasarı saptanmıştır (72,73). 45 yaş altı erişkinlerde ölüm nedenlerinin başında TBH yer alır (73). TBH'ye bağlı en yüksek mortalite hızı 15-24 yaş arasındadır (100,000'de 32,8 kişi), bunu 65 yaş üstü hastalar 100,000'de 31.4 kişi ile takip eder (74). Genel popülasyonda TBH'nin en sık sebebi motorlu taşıt kazalarıdır, bunu düşmeler ikinci sırada takip eder, ancak yaşlı popülasyonda düşmeye bağlı TBH birinci sırada yer alır (73, 75). Erkekler kadınlara göre daha fazla TBH'ye uğramaktadır (70,76). Trafik kazalarının tüm dünyada sık olması nedeniyle travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizm insidansı 31/100.000/yıl vaka olarak hesaplanmıştır. O halde travmatik beyin hasarı hipofiz yetmezliğinin en sık nedenlerinden birisi gibi görünmektedir (21). Ülkemizde yapılan çalışmalarda spor ile ilişkili tekrarlayan kafa travmasına bağlı boksörlerde ve kickboksörlerde anlamlı oranda hipopituitarizm gösterilmiştir (77,78)

2.5.4.4. Travmatik beyin hasarı sınıflaması

TBH'yi sınıflandırmanın kliniğe göre, hasarlanma mekanizmasına göre, patofizyolojisine göre, prognoz ve tedavisine göre gibi birçok yolu tanımlanmıştır(75,76,79).

Klinik şiddetine göre travmatik beyin hasarı sınıflaması

En yaygın kullanılan sınıflama yöntemidir. Glasgow Koma Skoru (GKS) ile tanımlanır (Tablo 4). GKS göz, motor ve verbal yanıtı göre değerlendirilmiştir (72). GKS 14-15 olanlar hafif, 9-13 arası olanlar orta, 8 ve aşağısı ise ciddi travmatik beyin hasarının varlığına işaret eder(70,72,73,76). GKS tekrarlanabilir, objektif, kolay uygulanabilir ve prognoz belirlemede prediktif değeri yüksek bir değerlendirme yöntemidir(72,76,80).

Tablo 4. Glasgow Koma Skoru

Göz	Motor	Verbal
Spontan açık (4)	Emirlere uyuyor (6)	Oryante (5)
Sözel uyanla açık (3)	Ağrıyı lokalize eder (5)	Konfiye (4)
Ağrı ile açık (2)	Ağrı ile çeker (4)	Uyumsuz kelimeler (3)
Göz açma hareketi yok (1)	Ağrıya fleksiyon yanıt (3)	Anlamsız sesler (2)
	Ağrıya ekstensör yanıt (2)	[Yok (1)]
	Yanıt yok (1)	

Hafif şiddette travmatik beyin hasarı

Hafif travmatik beyin hasarı, kafa travması sonrası nörolojik fonksiyonlarda kısa süreli ve geçici bir duraklama ile sonuçlanan, bilinç kaybının da eşlik edebildiği beyin hasarıdır. Travmatik beyin hasarı olan hastaların çoğu bu grupta yer alır, GKS 14-15 olan hastaları kapsar. Bu grup içerisinde cerrahi müdahale gerektiren, hayatı tehdit eden lezyon saptanma oranı %1'den azdır, acil servislerde bu grubu tanımlayabilmek için hafif şiddette TBH için risk sınıflandırmasına gidilmiştir. Hafif şiddette TBH ‘düşük risk’, ‘orta risk’ ve ‘yüksek risk’ olarak alt gruplara ayrılmıştır. Düşük risk grubu GKS’si 15 olup asemptomatik olan, eşlik eden başka bir yaralanması, kusması, bilinç değişikliği, hafıza ve oryantasyon kaybı, travma öncesi bilinen yüksek risk faktörü olmayan, pupillerin normal, baş ağrısının varsa hafif olduğu veya hiç olmadığı, anamnezin net alınabildiği, hastaları kapsar. Orta risk grubu GKS’si 15 olup kısa süreli bilinç kaybı, posttravmatik amnezi, kusma, baş ağrısı, bir veya daha çoğunu barındıran hastaları kapsar. GKS’si 14-15 olan, fokal nörolojik defisiti bulunan, kafatası tabanı kırığı, pupiller asimetrisi, multipl travması, bilinç kaybı olan, posttravmatik konfüzyonu veya amnezisi olan, posttravmatik nöbet geçiren, anamnezi güvenilir olmayan, 60 yaş üzerindeki hafif şiddette TBH olguları yüksek riskli olarak tanımlanmıştır(72,73).

Orta şiddette travmatik beyin hasarı

Kafa travmalı hastaların %10’unda orta şiddette TBH görüldüğü saptanmıştır. GKS 9 ile 13 arasındadır. İzole orta şiddetli TBH mortalitesi %20’den azdır, ancak %50 kadarında kalıcı hasar oluşabilir(72,73).

Ciddi şiddette travmatik beyin hasarı

Acile hayatta iken başvuran kafa travması vakalarının %10'u ciddi şiddette TBH'dir, GKS'si ≤ 8 olarak tanımlanmıştır. Mortalite yaklaşık olarak %35 oranında olup vakaların %25'i cerrahi girişime ihtiyaç duymuştur(72,73).

2.5. Hipofiz Hormon Eksikliği Belirti ve Bulguları

Büyüme Hormonu Eksikliği: Hipofizer hastalığı olanlarda en sık rastlanılan hormon eksikliği GH eksikliğidir. GH eksikliği vücut kompozisyonuna negatif etkide bulunmasının yanında, kardiyovasküler hastalık risk artışı ve yaşam kalitesinde azalmaya da neden olur (80, 81). Özellikle kadın hastalar olmak üzere GH eksikliği olan hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara bağlı olarak beklenen yaşam süresi azalmaktadır (4). Erişkin GH eksikliğinin en sık nedeni hipofizer ve hipotalamik hastalıklardır.

ACTH Eksikliği: ACTH eksikliğine sekonder adrenal yetmezlik de denilmektedir. ACTH eksikliği genellikle diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte ve nadiren izole ACTH eksikliği görülmektedir. ACTH adrenal bezden kortikosteroid sentezinde primer etkenken mineralokortikoid sentezine de kısmen etkisi bulunmaktadır. ACTH eksikliği olan hastalar yavaş ve progresif olarak kilo kaybı, iştahsızlık, genel vücut ağrısı, hipotansiyon gibi semptomlar verirler. ACTH eksikliği olan hastalarda akut stres durumlarında morbidite ve mortalitede artış olmaktadır(42,82).

TSH Eksikliği: TSH eksikliği çocukluk döneminde mental ve bedensel gelişme geriliği, erişkin dönemde hipotermi, ödem, ses ve ciltte kalınlaşma, soğuk intoleransı, kabızlık, halsizlik, yorgunluk, bradikardi, apati, miksödem koması gibi birçok rahatsızlığa sebep olmaktadır(83).

Gonadotropin Eksikliği: Gonadotropin eksikliği seks steroidlerinin azalmasına yol açarak santral ya da sekonder hipogonadizm denilen duruma sebep olur. Gonadotropinlerin tamamen eksik olduğu durumlarda primer amenore ya da erkek karakterlerinin tamamen oluşmamasıyla neticelenir. Kısmen eksikliği durumlarında kadınlarda luteal anormallikler, oligomenore, amenore, libido kaybı, sıcak basması,

osteoporoz, infertilite olurken erkeklerde libido kaybı, impotans ve infertiliteye neden olmaktadır (42) .

2.6. Tanı

2.6.1. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı

Hipopitüitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir. Subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir (84). Hipofiz yetmezliği tanısı, klinik bulgu ve belirtilerden şüphelenilmesi durumunda, hipofiz bezinden ve hedef organdan salgılanan hormonların ölçülmesi ve çeşitli dinamik testlerin yapılmasıyla konulur. Hedef organdan salgılanan hormonun düşük olmasına rağmen hipofizer hormonda yeterince yükselme olmaması veya düşük olması hipofizer hormon yetmezliği olarak kabul edilir (85, 86, 87).

Hipopitüitarizm yönünden yüksek riskli olan; hipotalamik veya hipofizde kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan kafa travması ile geçirilmiş menenjit ve ensefalit öyküsü, kraniyal radyoterapi almış olmak, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyonun olmaması ve ayrıca kraniofasiyal anomalisi olan kişiler dikkatli sorgulanmalı ve hormon eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir (11,85, 88).

Laboratuvar değerlendirme bazal hipofiz hormonları düzeyi ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır (87). Santral hormon eksikliklerinin tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormon düzeyleri genellikle yeterli olmaz. Kesin tanı için stimülasyon testleri uygulanmalıdır(86). ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diurnal ritm izler. Normal bazal koşullarda (sabah saat 06:00 ile 08:00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz, normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Normal şartlarda sabah kortizol düzeyi 9-20 mikrogram/desilitre (mcg/dl) civarındadır. Sabah ölçülen serum kortizol değeri 18 mcg/dl ve üzerinde ise hipotalamohipofiz aksın intakt olduğu kabul edilir. Bu değer 2-3 mcg/dl'nin altındaysa adrenal yetmezlik düşünülmelidir. 3-18 mcg/dl arasında tespit edilen kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir (89,90). ACTH

rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler: insülin tolerans testi, ACTH stimülasyon testi, glukagon stimülasyon testi ve metirapon testidir (86).

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken sT3 ve sT4 değerlerinin düşük olması sekonder hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Klinik pratikte TSH eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (88).

Serum FSH ve LH normal veya düşükken erkeklerde total ve serbest testosteron, premenopozal kadınlarda estradiol düzeylerinin düşük saptanması sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır (87). Post menopozal bir kadında uygunsuz düşük FSH ve LH yine gonadotropin yetersizliği lehine değerlendirilebilir. Klinik pratikte gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (10).

Büyüme hormonu epizodik olarak salgılandığı için ideal olan 24 saatlik devamlı ölçüm yapılması kabul edilse de zor ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmemektedir. “Growth Hormone Research Society” tarafından yayınlanan raporda BH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimülasyon testi gerekirken, izole BH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (91, 92). BH eksikliğinin tanısında kullanılan testler, İnsülin tolerans testi (İTT), Kombine GHRH + arginin testi, Glukagon stimülasyon testi, Arginin stimülasyon testi, Klonidin-levodopa testidir. Erişkinde BH eksikliğinin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Üç veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği ile birlikte IGF-1 seviyesinin <84ng/ml olması BH eksikliği tanısı koymada >%97’de duyarlığa sahiptir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, oral östrojen tedavisi, kötü kontrollü diabetes mellitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. BH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin BH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır BH eksikliği olanların sadece % 17’sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir (5,10, 22,86).

2.6.2. Görüntüleme

Sella tursika ve parasellar bölgenin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Yüksek çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografiler (BT) ve MR ile görüntüleme ön plana çıkmıştır (22). Parasellar ve sellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (93).

Klinik ve laboratuvar hipopitüitarizm varlığında hipotalamo-hipofiz bölgesine yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MR) istenmelidir. Günümüzde hipofiz bezinin radyolojik değerlendirilmesinde tercih edilen teknik MR'dır (22). MR multiplanar görüntülemeyle, hipofiz bezi ve çevresindeki serebrospinal sıvı, vasküler ve santral sinir sistemi yapılarının görüntülenmesinde mükemmel çözünürlük sağlar. Adenohipofiz, beyin beyaz cevheri ile izointenstir, nörohipofiz ise yüksek sinyal intensitesi gösterir (parlak nokta) (22, 93).

2.6.3. Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler

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

2.6.3.1 İnsülin Tolerans Testi

İTT 1960'larda geliştirilen (94) ve hastanın insülin sonrası hipoglisemiye girmesi ve hipogliseminin oluşturduğu stres sonrası GH ve kortizol yanıtının ölçüldüğü testtir. İnsülin infüzyonu sonrası 30-45 dakika arasında acıkma, terleme, tremor, huzursuzluk, baş ağrısı, sıcak basması, çarpıntı gibi belirtiler ortaya çıkar (95). Otoriteler tarafından hipotalamus-hipofizer fonksiyon bozukluğu olanlarda GH ve kortizol replasman ihtiyacını göstermede altın standart kabul edilmektedir (82,98,99,100). 3 µg/dl'nin altındaki GH değerleri ile 18 µg/dl' nin altındaki kortizol değerleri eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Kortizol değeri için bazal değere göre 7 µg/dl'lik artış olması ya da bazal değerin iki katı pik değer olması da çeşitli kaynaklarda yeterli cevap olarak kabul edilmektedir (96). Sekiz saatlik açlık sonrası bazal kan alınıp 0.1-0.15 Ü/kg kristalize insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla glikoz, kortizol ve GH ölçümü için kan alınır. Teste yetersiz cevap alınması akstaki bozukluğun

yerini göstermez. (101). Testin çeşitli kontrendike olduğu durumlar mevcuttur. İskemik kalp hastalığı, epilepsi ve serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir.

2.6.3.2. Glukagon Stimülasyon Testi

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normoglisemiye sağlayan, pankreasın α adacık hücrelerinden sekrete edilen, 29 aminoasitli bir peptittir. Glukagonun i.m. uygulanmasının HHA aksı CRH kadar güçlü uyardığı bildirilmiştir (102). GST, İTT'nin ciddi komplikasyonları olması, kontrendike olduğu durumların varlığı ve GHRH gibi diğer alternatif testlerin ulaşılabilirliğinde sorun olması nedeniyle geliştirilmiştir. Ulaşılabilirliği, tekrarlanabilirliği, güvenli olması ve kontrendike olduğu durumların az olması nedeniyle iyi bir alternatif testtir (103). GST'nin GH ve ACTH rezervini göstermede kullanılabileceği ilk kez 1969 yılında bildirilmiştir (104). O zamandan sonra GST'nin ACTH ve GH sekrete ettirme potansiyelinin İTT'ye yakın olduğu ya da hafif düşük olduğunu, arginin ve klonidin gibi klasik ajanlara göre GH eksikliği olan ve olmayanları daha iyi ayırt ettiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (105,106). Test sırasında önce glikoz artışı testin sonuna doğru glikoz düşüşüne bağlı glisemik dalgalanma (107), ACTH ve GH salınımına neden olan peptid üretime neden olma (108), alfa reseptörler aracılığıyla norepinefrin salınımının uyarılması (109) sık olarak öne sürülen mekanizmalardır. Glukagonun i.m. ya da subkütan (s.c.) uygulaması i.v. uygulamaya göre daha efektif bir uyarı sağlamaktadır (110). GST'de kortizol pik yanıtı için genellikle 18.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve üstü değerler yeterli cevap kabul edilmiştir (111). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kliniğinde sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada GST'de yeterli kortizol cevabı için eşik değer 10.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak bulunmuştur (78). Sağlıklı gönüllülerde yapılan kliniğimizdeki bir başka çalışmada GST'nin tanısal cut-off değerini kortizol için 9.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$, GH için 1,18 $\mu\text{g}/\text{L}$ ve üzeri olması durumunda testin tanısal gücünün belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (112,130). Yapılan bir çalışmada insanlara glukagon enjeksiyonu ile 180. dakika veya sonrasında pik yapan belirgin bir kortizol artışı olduğu bildirilmiştir (113). Bozulmuş glikoz toleransı olanlar ve aşikâr diyabetiklerde testin karakteristikleri net değildir. Sekiz saat açlığı takiben sabah bazal kan alındıktan glukagon s.c. veya i.m. yolla 1 mg, hasta 90 kg'dan fazlaysa 1,5 mg uygulanır. Dört saat boyunca belli aralıklarla GH ve kortizol ölçümleri için kan alınır.

Glukagon genellikle iyi tolere edilir. Birkaç rölatif kontrendike olduğu durum vardır. 48 saatten fazla bir şey yememiş, malnutrisyonu olanlarda uzamış hipoglisemiye yol açabileceğinden ve feokromositoma tanılı hastalarda hipertansif krize neden olabileceğinden rölatif kontrendikedir (107). Test sırasında gözlenen en sık yan etkiler bulantı-kusma ve baş ağrısıdır ve bu semptomların sıklığı % 10-34 arasında değişmektedir (106,109) .

2.6.3.3. ACTH stimülasyon testi

ACTH stimülasyon testleri uzun yıllardır HHA aksı değerlendirmek için sıkça kullanılan testlerdir. İTT'ye alternatif olarak önerilmektedir. Primer adrenal yetmezlikte adrenal korteksten yeterli glukokortikoid sentez ve salınımı yapılamadığı için hipofizden maksimal düzeyde ACTH salgısı olur fakat bu nedenle dışarıdan verilen egzojen ACTH adrenal bezleri daha fazla uyaramaz. Uzun süreli sekonder adrenal yetmezlikte CRH ve ACTH salgısı azalır. Bu azalma sonucu adrenal bezlerde atrofi meydana gelir ve ACTH reseptör ekspresyonu azalır (114). Bu nedenle egzojen ACTH adrenalleri yeterince uyaramaz. ACTH uyarı testi sayılan nedenlerle primer ve sekonder adrenal yetmezliği ayırt edemez.

ACTH testi 1 ve 250 µg olarak iki ayrı şekilde yapılır. 1 µg ACTH testine düşük doz, 250 µg olana da standart doz ACTH testi de denilmektedir. 250 µg ACTH testinin İTT'ye benzer oranda uyarıya neden olduğu gösterilmiştir (115). Fakat bazı otoriteler tarafından 250 µg ACTH ın suprafizyolojik uyarı yaptığı 1 µg ACTH 'ın fizyolojik olduğu ve İTT ile standart doza göre daha uyumlu olduğu bildirilmiştir (116). Standart dozun fizyolojik uyarıya göre en azından 25 kat daha fazla uyarıya neden olduğunu bildiren yayınlar vardır (97). Suprafizyolojik uyarı ılımlı adrenal yetmezlikte yanlış pozitif sonuca neden olabilmektedir. Diğer yandan çok daha küçük ACTH dozlarıyla maksimal bir adrenal cevap alınabileceği ve akstaki hafif bozuklukların daha fazla ortaya koyulabileceği bildirilmiştir (117). Sekonder adrenal yetmezlikte HHA aksını değerlendirmede 1 µg ACTH testinin 250 µg'dan daha duyarlı olduğu ve sonuçların 250 µg'a göre İTT sonuçlarıyla daha güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (118). Standart ve düşük doz ACTH testinde pik kortizol değeri 20 µg ve üzeri değerler primer adrenal yetmezliği dışlamaktadır (82). 18.0 µg/dl' nin üzerindeki değerlerin % 100 sensitivite ve % 80-100 spesifite sağladığı bildirilmiştir (119). Erciyes Üniversitesi

Endokrinoloji Bölümü'nde sağlıklı insanlarda yapılan DD-ACTH Testi'nde yeterlilik için eşik değeri 12,5 µg/dl olarak bulunmuştur (112). DD-ACTH Testi sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 µg veya 250 µg ACTH i.v. olarak yapılır. 30, 60, 90, 120. dakikalarda kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'ın i.v. ya da i.m. yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (120).

2.6.3.4. Arjinin + GHRH uyarı testi

1 µg/kg GHRH intravenöz bolus olarak yapılır. Hemen ardından arjinin HCl 0,5 g/kg (maksimum 30 gram) 30 dakikada (%10'luk solüsyon halinde) infüzyon yapılır. -30, 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda BH için kan örneği alınır. GHRH enjeksiyonunun hemen ardından yüzde geçici bir kızarıklık gelişebilir. Testin başka bir yan etkisi yoktur. Eğer GHRH bulunabiliyorsa arjinin + GHRH; arjinin + L-dopa uyarısına göre daha üstün bir testtir(121).

2.6.3.5. Metirapon Testi

Metirapon, 11-deoksikortizolü (11-DOC) kortizole çeviren 11β-hidroksilaz enzimini inhibe eder. kortizolün azalmasına bağlı olarakta hipofizden ACTH salgısı artar. 11-DOC'un glukokortikoid aktivitesi olmadığı için ACTH salgısını baskılayamaz. Gece yarısı verilen 30 mg/kg dozunda metirapondan sonra 11-DOC seviyesinin >200 nmol/l (7 ng/dl) ve sabah 8.00-9.30 arası ölçülen plazma ACTH seviyesi > 100 pg/ml (22 pmol/l) olması normal yanıtı gösterir (122). Sekonder adrenal yetmezlikte 11-DOC seviyeleri ACTH artışı olmayacağı için artmaz. Adrenal yetmezlik tanısı metirapon testinde 11-DOC seviyesi 200 nmol/l' nin altında ve eş zamanlı serum kortizolü düşük olduğunda konabilir. Metirapon testi kullanışlı olmasına ve geçmişte sık kullanılmasına rağmen metiraponun günümüzde kolay ulaşılabilir olmaması ve 11-DOC ölçümü ile ilgili problemler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Ayrıca sağlıklı insanlarda metirapon sonrası 11-DOC seviyeleri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Gece uygulanan tek doz (30 mg/kg) metiraponun İTT'ye benzer şekilde ACTH salgısını uyardığı ve muhtemel ACTH eksikliğini İTT'den daha fazla hastada saptadığı bildirilmiştir (123).

2.6.3.6. CRH Stimölasyon Testi

Sağlıklı kişilerde CRH (1µg/kg) uygulaması 15 dakika içinde pik ACTH salınımını ve 30-60 dakika içerisinde de pik kortizol salınımı uyarır. Sabah bazal kan alındıktan sonra 1 µg/kg dozunda CRH i.v. yapılır. İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol ve ACTH ölçümü için kan alınır. kortizol'ün 20 µg/dl olması ve ACTH'nın normalin 2-4 katı kadar artması normal cevap olarak kabul edilir (124). Primer adrenal yetmezlikli hastalarda yüksek olan bazal ACTH seviyeleri nedeniyle CRH ya abartılı ACTH cevabı görülürken, sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda ACTH cevabı izlenmez.

Hipotalamus kaynaklı ACTH eksikliğinde ise CRH'ya abartılı ve uzamış ACTH yanıtı izlenebilir (125-127). CRH testinin çok iyi standardize edilmemiş olması, test protokollerindeki farklılıklar, CRH'nın kolay ulaşılabilir olmaması ve eşik değeri farklılıkları nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

2.7. Hipofiz yetmezliği tedavisi

Altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik replasman tedavisi olarak sınıflandırılabilir. Hormon replasman tedavilerinde; fizyolojik hormon üretimini taklit eden tedavi rejimleri, olumlu klinik hemostaza olanak sağlar (22,88). BH ve fertilité sağlanması için kullanılan gonadotropinler hariç hedef endokrin bez hormonları kullanılır. Glukokortikoid replasmanı alan hastalarda akut hastalık, travma, hospitalizasyon gibi stres durumların da dikkatli doz ayarlaması gerekmektedir. Hipopitüitarizmi olan hastalar hastalığı ve tedavisi konusunda eğitilmeli, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik veya kolye taşıması sağlanmalıdır(10,22,88). ACTH eksikliği ile eş zamanlı TSH eksikliği varsa adrenal kriz gelişmemesi için öncelikle ACTH eksikliğinin tedavisi verilmelidir. Akut hastalık ve stres durumlarında doz artırımı yapılmalıdır. Hidrokortizon (10-20 mg sabah; 10 mg akşam), kortizon asetat (25 mg sabah; 12,5 mg akşam), prednizon (sabah 5 mg; akşam 2,5mg), metil prednizolon (4-6 mg/gün) olacak şekilde replase edilebilir (10,88,91).

Tiroid replasman tedavisinde adrenal fonksiyonların yeterli olduğu kanıtlandıktan sonra; TSH düzeylerinden ziyade serbest tiroid hormonlarının düzeyine bakılarak L tiroksin başlanır. 75-100 ug/gün olacak şekilde doz ayarlaması yapılır (22).

Gonadotropin eksikliği saptanan erkeklerde normal büyüme gelişmenin sağlanması, sekonder seks karakterlerinin, erkek cinsel davranışının, kas ve kemik kitlesinin sağlanması ve idamesi için testosteron replasman tedavisi gerekir. Testosteron enanthane (200 mg im, 2 -3 haftada bir) im enjeksiyonla, testosteron deri bandı (5 mg/gün), testosteron jel (5-10 g/gün) ile replasman sağlanabilir. Fertilitenin sağlanması için 12-18 ay süre ile gonadotropin enjeksiyonları (hCG veya insan menopozal gonadotropini (hMG) uygulanır. Pulsatil GnRH tedavisi (her iki saatte 25-150 ng/kg) de hipogonadotropik hipogonadizmin tedavisinde etkilidir (10,22,85,88).

Premenapozal kadınlarda siklik östrojen ve progesteron replasmanı sekonder seks karakterlerinin idamesi, genito-üriner traktüsün korunması, erken osteoporoz ve koroner arter hastalığı gelişimini önlemek amacıyla kullanılır. Gonadotropin tedavisi ovülasyonun indüksiyonu için kullanılır. Folikül büyüme ve olgunlaşması, hMG veya rekombinan FSH ile başlatılır. Ovülasyonu indüklemek için hCG enjekte edilir. Gonadotropin eksikliğin hipotalamik nedenlerini tedavi etmek için GnRH tedavisi uygulanabilir (10,22,85,88).

BH replasman tedavisi planlanan hastalarda aktif neoplazm, intrakraniyal hipertansiyon, kontrolsüz diyabet ve retinopati olmadığından emin olunduktan sonra başlanabilir. Başlangıç dozu 0.15-0.3 mg/gün'dür ve IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete uygun düzeylere gelene kadar titre edilmelidir. Kadınların doz gereksinimi erkeklerden daha fazlayken yaşla birlikte daha düşük dozlar yeterli olmaktadır (128).

2.8. Maksillofasiyal Travma

Maksillofasiyal kırıkların epidemiyolojisi coğrafik alan, yaşam tarzı değişiklikleri ve sosyoekonomik durum gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Yaralanma mekanizmasının tipi yüz yaralanmasının ölçüsünü belirlemek için iyi bir belirleyicidir. Örneğin motorlu taşıt kazaları çoklu yüz kırıkları ile ilişkili iken saldırı sonucu gelişen yaralanmalarda genellikle mandibula fraktörü görülmektedir. Motorlu araç kazaları yüz yaralanmalarının en sık görülen genel nedeni olmasına rağmen, ön camda yapılan iyileştirmeler, emniyet kemeri kullanımının artması ve araçlarda giderek artan şekilde hava yastığı kullanılmaya başlanması yüz yaralanmalarının epidemiyolojisinde değişikliğe yol açmıştır. Emniyet kemeri ve hava yastığı erişkinlerdeki yüz yaralanmaların şiddetini önemli ölçüde azaltmıştır(174).

2.8.1. Maksillofasiyal Kırık Tipleri

2.8.1.1. Mandibula kırıkları

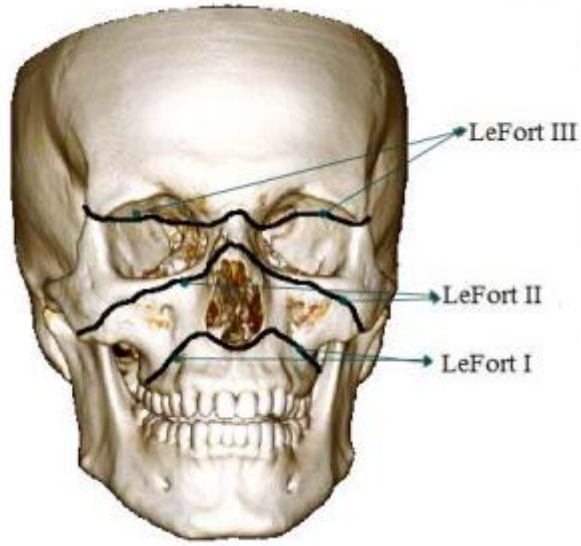
Mandibulanın en zayıf noktaları subkondiler bölge, angulus ve parasimfisiz bölgesidir. Bu bölgeler darbenin geldiği noktadan bağımsız olarak en çok kırılan yerlerdir. Kırığın yerine göre; parasimfizyal ve simfizyal, kanin, mandibula gövdesi, angulus, ramus, koronoid, subkondiler ve alveolar kırıklar olarak sınıflandırılmıştır(175).

2.8.1.2. Nazal kemik kırıkları

Yüz travmalarından sonra sıklıkla burunda yumuşak doku yaralanması ya da kırık görülür. Burun kırığı orbita ve diğer orta yüz yaralanmalarına eşlik edebilir(175).

2.8.1.3. Orta Yüz Kırıkları

Zigoma; çıkıntılı ve yüzeye yakın yerleşimi dolayısıyla şiddetli yüz travmalarında sıklıkla kırılır. Daha sıklıkla fiziki saldırı nedenli olsa da yüze gelen herhangi bir sert darbeden sonra kırılabilir. Zigoma'nın dört stabilite noktası vardır; (a) Frontozigomatik sütürde frontal kemik, (b) medial inferior orbital rim'de maksilla, (c) zigomatikomaksiller butresler ve (d) zigomatik arkta temporal kemiktir. Zigomatikomaksiller kompleksin (ZMK) komple kırığı genelde bu dört noktayı da içerir. Önden kırıklar genellikle infraorbital foramen üzerinden geçer çünkü göreceli olarak kemiğin en zayıf olduğu yer bu noktadır. Orta yüzdeki kompleks kırıklar LeFort sistemi kullanılarak sınıflandırılır. Oluşacak kırığın tipini genellikle darbenin mekanizması ve lokalizasyonu belirler. Kırıklar orta yüzde belirli paternlerde gelişme eğilimindedir ve geleneksel olarak kırığın en üst yeri temel alınarak sınıflandırılır (Şekil 3)(176).



Şekil 3. Le fort Sınıflaması

LeFort I yaralanmaları; diş kökleri üzerinden geçerek maksillayı içeren transvers kırıkları içerir. Tek ya da çift taraflı olabilir. LeFort II yaralanması; burun, maksilla, orbita tabanı ve zigomayı içeren piramidal şekilli kırıkları içerir. LeFort III yaralanması (kraniofasial disosiasyon); kafatası ile yüzün bağlantısının kesilmesi ile sonuçlanan kırıkları içerir. Kırık burun köprüsü üzerinden başlar ve arkaya doğru orbita medial duvarı ve orbita tabanı boyunca ilerler, daha sonra orbita lateral duvarı ve zigomatik arkı da kapsar. Kırık hattı burun içinden, tüm küçük kemikleri katederek sfenoid tabanına kadar uzanabilir ve bu durum sıklıkla beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısına yol açar. Yüzün ortasına gelen güçlü bir darbe sonucu LeFort fraktürü olmadan derin nazoetmoid kompleks, orbita duvarı ve maksillada kırık oluşabilir. Etmoid kemiğin merkezinde meydana gelen kırıklar BOS sızıntısı ile ilişkili olabilir ve genellikle birinci kranial sinir hasarına bağlı olarak anosmi (koku duyusunun kaybı) ile sonuçlanabilir(176).

2.8.1.4 Orbita Kırıkları

Yüze gelen darbenin kuvvet yönü orbita duvar eklemlerinin üzerinden geçerse, orbita duvar ve tabanında kırık oluşabilir. Orbita fraktürleri; orbita duvarlarından bir veya daha fazlasını, orbital rimi ya da her ikisini birden içerebilir. Kırığın yeri ve büyüklüğünü etkileyen faktörler yaralanma mekanizması ve hastanın yaşıdır. Komşu dokularda da yaralanma meydana gelebilir. “Blow-out fraktürü” olarak bilinen orbita taban kırığı

tipik olarak tenis topu gibi küçük bir yuvarlak cismin göze çarpmasıyla meydana gelir. İzole blow-out fraktürü künt travmanın direk orbital içeriğe gelmesi ve enerjinin duvarlara aktarılması nedeniyle gerçekleşir. İntraorbital volüm arttığında göz konik yapıdan daha küremsi bir hal alır ve göz küresi arka tarafından düzleşir, bu duruma “enoftalmi” denir. Orbita duvar fraktürleri herniasyon ve sıkışma ile sonuçlanabilir, en sık olarak da inferior ve medial rektus kaslarını etkileyerek ekstraoküler hareketlerin kısıtlanmasına yol açabilir(177).

2.8.1.5. Frontal Kemik Kırıkları

Emniyet kemeri kullanmayanların karıştığı motorlu araç kazaları veya yüze sert bir cisimle vurma gibi yüksek enerjili travmalar sonrası nadir görülen bir yaralanma şeklidir. Frontal kemik gibi kalın bir kemiğin kırılması için gereken enerjinin anlamlı şekilde fazla olması beraberinde travmatik beyin yaralanması ya da yüz ve servikal yaralanma ihtimalini de artırır. Dura mater arka tablaya yapışık olduğundan tam kat frontal sinüs kırıklarında pnömosefalus, BOS kaçağı ve enfeksiyondan korunmak için cerrahi onarım zorunludur(177).

Kırıklı maksillofasiyal kafa travmasıyla ilgili daha önce yapılan çalışmalar travmanın türü, şiddeti ve sıklığı ve travma sonrasındaki komplikasyonlar açısından takip ile ilgili yapılmış olup bu tür travmalar sonrasında hipofiz yetmezliğini araştıran çalışma yapılmamıştır(178-180). Bu çalışmada amaç kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçiren hastalarda hipofiz fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve hipofiz yetmezliği gelişenleri tespit etmektir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Özellikleri

Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurul ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2014/599, Tarih: 07.11.2014) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi ve gerekli fizik muayenelerin yapılabilmesi için yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soyisim, dosya numarası, yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Çalışmaya dahil olanların gönüllülerin hepsinden yazılı onam alındı. Tüm gönüllüler takip formuna kaydedildi.

Çalışmaya 30 maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçirmiş hasta (ortalama yaş: 38.14 ± 14.15 yıl; 26 erkek, 4 kadın) ve 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş: 42.77 ± 11.36 yıl; 25 erkek, 5 kadın) alındı. Kafa travması geçiren 30 hastada en çok zygoma fraktörü mevcuttu (13 hasta %43.3).

Araştırmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar en az 1 yıl önce kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçirmiş olup Plastik Cerrahi ve Rekonstrüksiyon Anabilim Dalı tarafından takip edilmişlerdir. Hastaların tamamı hafif şiddette kafa travması geçirmiş, GKS tamamında 15 olup yoğun bakım takibi ihtiyacı olmamıştır. Diyabet, malignite, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı etkileyebilecek herhangi bir endokrin hastalığı veya herhangi bir sebeple steroid tedavisi öyküsü yoktu.

Kontrol grubunun HHA aksı etkileyebilecek herhangi bir akut veya kronik hastalık öyküleri mevcut değildi. Kontrol grubunun fizik muayeneleri normaldi, sistem sorgusunda ve özgeçmişlerinde özellik yoktu. Açlık kan şekeri düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve diğer biyokimyasal testleri normaldi. Her birinden bazal hormon profilini değerlendirmek amacıyla serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), TSH, PRL, FSH, LH, ACTH, kortizol, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) ve erkeklerde total ve serbest testosteron, kadınlarda estradiol düzeylerinin ölçümü için kan alındı. Kontrol grubunun bütün bazal hormon düzeyleri yaşlarına ve cinsiyetlerine uygun olarak normal sınırlar içindeydi.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. En az 1 yıl önce kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçirmiş olmak
2. 18-65 yaş aralığında olmak
3. Travma sırasında ve sonrasında Glaskow koma skoru: 15 olması veya hastada travmaya bağlı beyin hasarı olmaması

Hastaların dışlanma kriterleri

1. Kranial kitlesi veya hipofiz adenomu olan hastalar
2. Hipofiz operasyonu geçiren, kranial cerrahi geçiren hastalar ve kafa travmasına bağlı şuur kaybı olan (GKS<15) ve yoğun bakımda izlenen hastalar
3. Bilinen bir hipofiz hastalığı olan hastalar
4. Bilinen adrenal hastalığı olan hastalar
5. Hipogonadizm hastaları
6. Kronik tbc öyküsü olan hastalar
7. Steroid tedavisi ve herhangi bir hormon tedavisi alan hastalar
8. Antiepileptik tedavi alan hastalar
9. Bilinen koroner hastalığı olan hastalar

Kontrol grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. Bilinen kafa travması öyküsü olmamak
2. 18-65 yaş aralığında olmak
3. Vücut kitle indeksi <30 olması

Kontrol grubunun dışlanma kriterleri

1. Kranial kitlesi veya hipofiz adenomu olan hastalar
2. Hipofiz operasyonu geçiren, kranial cerrahi geçiren hastalar ve kafa travmasına bağlı şuur kaybı olan (GKS<15) ve yoğun bakımda izlenen hastalar
3. Bilinen bir hipofiz hastalığı olan hastalar
4. Bilinen adrenal hastalığı olan hastalar
5. Hipogonadizm hastaları
6. Kronik tbc öyküsü olan hastalar
7. Steroid tedavisi ve herhangi bir hormon tedavisi alan hastalar
8. Antiepileptik tedavi alan hastalar
9. Bilinen koroner hastalığı olan hastalar

3.2. Yöntem

Çalışmaya katılan tüm hastaların anamnezi alındı. Geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Sigara kullanım öyküleri sorgulandı. Hasta ve kontrol gurubunda HHA aksı etkiyecek ilaç, operasyon, ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kırıklı maksillofasiyal kafa travması geçiren hasta grubunda travma şekli, travma sonrası geçen süre, hospitalizasyon süresi, şuur kaybı travmanın şiddeti, kırık tipi ve operasyon sırasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildi.

Bel çevresi spina iliaca anterior süperiorları birleştiren çizgi hizasından ölçüldü (normal değerler; erkekte≤102 cm, kadında≤88 cm). Arteriyel tansiyon ve nabız ölçümleri

yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri tüm ölçümlerde aynı tartı ve mezura kullanılarak yapıldı. Hastalara Tanita BC-418 MA marka cihaz ile vücut kompozisyon analizi yapılarak Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ oranı, yağ kitlesi ve gövde yağ oranı hesaplandı. VKİ kilogram (kg) / boy (metre)² formülü ile hesaplandı. <18,5: zayıf, 18,5-24,9 arası: normal, 25-29,9 arası: fazla kilolu, 30-39,9 arası: obez, >40: morbit obez olarak değerlendirildi. Homa skoru HOMA-IR(insülin rezistansı)=Açlık Glikoz(mg/dL) X Açlıkİnsülin(uIU/mL) /405 formülü kullanılarak hesaplandı. 2.5 den büyük olanlarda insülin rezistansı olduğu kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu 2 gün üst üste endokrinoloji kliniği test odasında testlere tabi tutuldular. İntravenöz kanülle damar yolları açılıp biyokimyasal testler, hemogram ve bazal hormonlar için kanları alındı. Alınan tüm kan örneklerinin serumları ayrıldı, ependorf tüplerine konuldu ve ölçümler yapılincaya dek derin dondurucuda -80°C’de saklandı. ACTH için EDTA’lı hemogram tüpüne ayrılmış olan kan 5000 rpm’de 5 dk santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı ve polietilen tüpe konuldu ve üzeri “parafilm” adı verilen seffaf örtücüyle sıkıca kapatılıp -80°C’de saklandı.

3.2.1. Değerlendirilen Parametreler

3.2.1.1. Bazal Hipofiz Hormonlarının Ölçümü:

Bazal hipofiz hormonları olarak; serbest T3 (normal aralık; 2.0-4.4 pg/mL), serbest T4 (0.93-1.97 ng/dL), TSH (0.27-2.2 mIU/mL), ACTH (7.2-63.3 pg/mL), kortizol (6.24-18 µg/dl), prolaktin (4.04-15.2 ng/mL), FSH (1.5-12.4 mIU/mL), LH (1.7-8.6 mIU/mL), total testosteron (134-625 ng/dl), Estradiol (kadında: 11-526 pg/ml, postmenapozal: 0-37 pg/ml, erkekte: 0-52 pg/ml), insulin(2.6-24-9 mU/mL) , GH (0- 20 mIU/ml) ve IGF-I [yaşa göre referans aralıkları (ortalama – 2 SD, ortalama + 2 SD); (197-476 ng/ml; 18-30 yıl), (100-494 ng/ml; 31-40 yıl), (101-303 ng/ml 41-50 yıl)] düzeyleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında aşağıda detaylı olarak belirtilen metodlarla ölçüldü.

Gonadotropin eksikliği (FSH/LH) tanısı için erkeklerde; bazal total testosteron düzeyi referans değerinin altında iken gonadotropin düzeylerinin normal veya normalin altında olması şartı arandı (99,129). Ayrıca çalışmaya alınan bireyler seksüel disfonksiyon ve infertilite yönünden sorgulandı. Premenopozal kadınlarda gonadotropin eksikliği tanısı

için serum estradiol düzeyinin 11 pg/ml'den düşük olması ve gonadotropin düzeylerinin düşük olması şartı arandı. Postmenopozal kadınlarda ise gonadotropin düzeylerinin premenopozal aralıkta olması gonadotropin eksikliği olarak kabul edildi (99,129).

TSH eksikliği tanısı için serbest T4 düzeyi normal referansın altında iken TSH düzeyinin normal veya normalin altında olması şartı arandı (99,129).

3.2.1.2. Dinamik testler

Glukagon Stimulasyon testi

Glukagon testi için; 8 saat açlığı takiben bazal kortizol ve bazal GH ölçümü için venöz kan alındıktan sonra 1 mg glukagon preparatı (GlucaGen® hypokit, Novo Nordisk, Danimarka) i.m. yolla deltoid kasa uygulandı ve plazma kortizol ve GH ölçümü için 90, 120, 150, 180, 210. ve 240. dakikalarda venöz kan alındı. Herhangi bir dakikadaki pik GH değerinin 1,18 µg/L'ye üzeri olması durumunda GH-IGF-1 aksı normal kabul edildi. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın değerlendirmesinde kortizol değerinin 9.1 µg/dl'yi geçenlerin HPA aksı normal olarak kabul edildi (130).

1 mcg ACTH Stimulasyon Testi

ACTH Testi 1 µg tetracosactide i.v. yoldan (Synacten, Novartis Pharma, Lion, France) verildikten sonra 0, 30, 60, 90, 120. dakikalar da kortizol için kan alınarak yapıldı. Düşük doz ACTH Testi'nin referans değerleri için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda sağlıklı kişilerde yapılan ACTH Testi sonrası kortizol için oluşturulan referans değer (112) kullanıldı. kortizol değeri: 12.5 µg/dl' nin üzeri yeterli cevap kabul edildi.

3.2.2. Hormon düzeyi ölçümü için kullanılan yöntemler

Hormon düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında rutin olarak uygulanan spektrofotometre, elektrokemilüminesans ve immunoassay yöntemlerinden biri kullanılarak ölçüldü.

Roche-Hitachi Cobass 8000 cihazıyla ölçümler yapıldı. Hormonlar elektrokemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. Hormonlar, ticari kitler ve intra ve inter assay varyasyon katasayıları sırasıyla; Total testosteron (DIAsource immunoassays S.A.

Neuve, Belgium. % 4.6, % 6.2), ACTH (immulite 2000 XPI, Siemens Germany % 6.1, % 5.3), PRL (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA. % 2.6, % 4.0), TSH (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA. % 2.4, % 5.3), sT4 (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA. %3.33, %2.50), sT3 (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA. % 3.0, % 4.0), Estradiol (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA %11.1, %2.0), FSH (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA % 2.9, % 2.7), LH (Siemens Advia centaur X-E602, New York, USA. % 2.3, % 1.5), IGF-1 (immulite 2000 XPI, Siemens Germany. % 6.3 ve % 6.8), GH (602 modülü- Immunotech sas, France. % 1.5, % 14), Kortizol düzeyi, Radyoimmünoassay (RDA) metodu ile (DSL-21000, Texas, ABD) ölçüldü (Intra-assay; CV: % 9,1; teorik sensitivite: 0,3 mcg/dl), İnsulin (Siemens Advia centaur XP-E602, New York, USA)

3.2.3. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Total kolesterol, trigliserid ve HDL düzeyleri enzimatik renk testi yöntemiyle (Olympus AU 2700 otoanalizötör, Japonya) ölçüldü. Normal değerler; total kolesterol: 120-200 mg/dl, trigliserid: 35-150 mg/dl, HDL: 40-60 mg/dl. LDL düzeyi [total kolesterol-(LDL+HDL+trigliserit/5)] formülüyle hesaplandı. Normal değerler: 100-130 mg/dl. Serum AKS düzeyi heksokinazoksidasyon metoduyla (Olympus AU2700 otoanalizötör, Japonya) metoduyla çalışıldı. Normal değer: 50-110 mg/dl. CRP(siemens BN2 Germany 0-6 mg/l) Tam Kan Sayımı (Siemens Advia 2120i Almanya) normal değerler WBC $4.8-10.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hgb 14-18 g/dl PLT $130-400 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Serum ve plazma osmolalitesi (The Advanced Micro Osmometer Model 3000 cihazında, Advanced İnstrments, inc. Lab Products Division Two Technology way/781-320-9000 Norwood Massachusetts 02062, USA.) ölçüldü. Normal değerler; plazma: 275-290 mosmol/kg, idrar: 50-1200 mosmol/kg.

3.3. İSTATİSTİK

İstatistik analizleri SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak verildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler iki bağımlı gruptan elde edilen numerik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında kullanılan bağımlı örneklemelerde t-testi (un-paired t-test) ile değerlendirildi. Normal

dağılım göstermeyen ikili gruptan elde edilen parametreler, Mann-Whitney Test sıra testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen non-parametrik üç veya daha fazla sayıda grubun aralarındaki farklılığın anlamlılığını değerlendirmede Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İki'den fazla grubun bağımsız parametrik değişkenlerinin karşılaştırılmasında One-Way Anova testi kullanıldı. Analizler % 95 güven aralığında yapıldı ve anlamlılık derecesi $p<0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışma süresince EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma kliniğinde test odasında çalışma kriterlerini karşılayan 30 maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren ve 30 sağlıklı kontrol grubu gönüllü testlere tabi tutuldu. Çalışmaya alınan hastalardan ikisi ve kontrol grubuna alınan gönüllülerden biri glukagon stimülasyon testi sırasında hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı semptomları olması üzerine kendi istekleri üzerine çalışmadan çıkarıldılar.

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya alınan hastalar Kasım 2011- Eylül 2014 tarihleri arasında kafa travması geçirmiş olup çalışmaya alındıkları tarihte kafa travmasının üstünden en az 1 yıl geçmiştir(ortalama: 27.5 ± 6.5 ay). Hastaların 26'sı (%86.7) erkek, 4'ü (%13.3) kadındı. Yaşları 18-63(ortalama: 39.83 ± 14.2 yıl) arasında değişmekteydi(Tablo 5).

Kontrol grubunun 25'i (%83.3) erkek, 5'i (%16.7) kadındı. Yaşları 20-63(42.77 ± 11.36 yıl) arasında değişmekteydi. VKİ hastalarda $18.2-32.1 \text{ kg/m}^2$ (ortalama $25.5 \pm 3.51 \text{ kg/m}^2$), kontrol grubunda $18-30 \text{ kg/m}^2$ ($24.97 \pm 3.35 \text{ kg/m}^2$) olarak ölçüldü. Bel çevresi hastalarda 74-101 cm(ortalama: 87 ± 10.95 cm) kontrol grubunda 74-110 cm(ortalama 85.6 ± 14.34) olarak ölçüldü(Tablo 6).

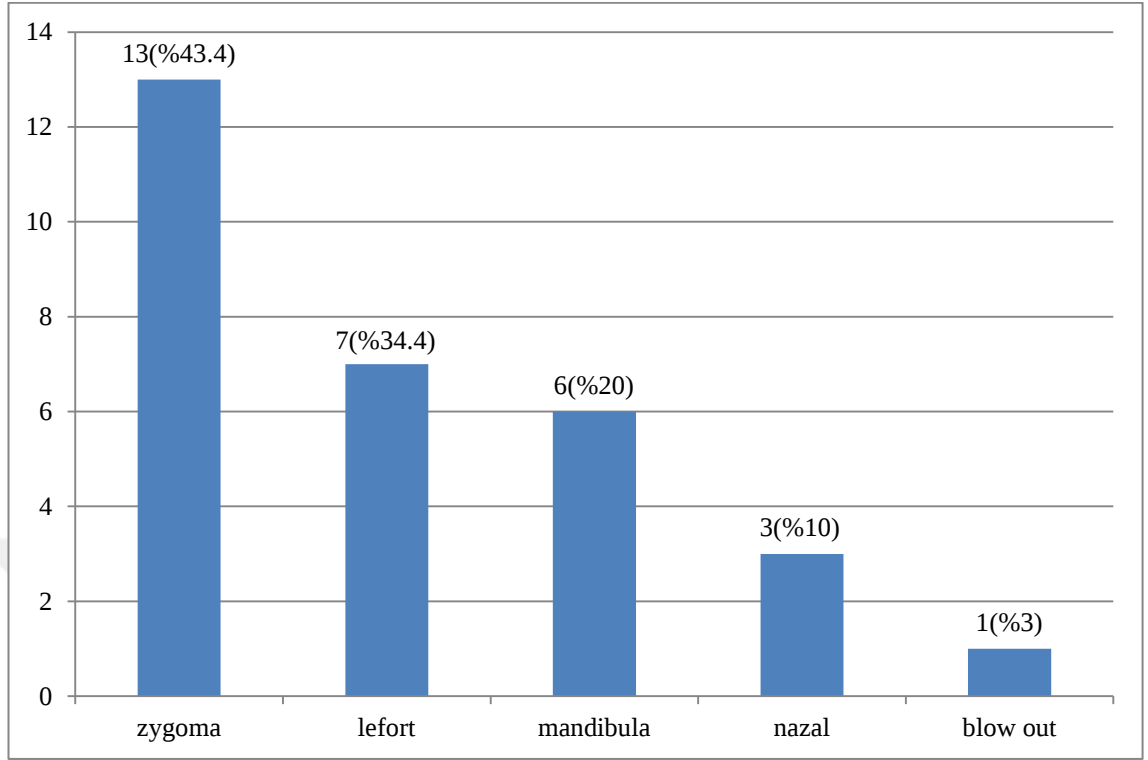
Kafa travması geçiren 30 kişinin 13'ü zygoma (%43.3), 7'si (% 34.4) Lefort1-2 6'sı(%20) mandibula, 3'ü (%10.0) nazal ve 1'i(%3) blow out kırığı idi(Şekil 4). Hasta grubuna hafif kafa travmalı hastalar alındı. Hastane kayıtları ve hasta anamnezleri göz önünde bulundurularak travma sırasında ve sonrasında hastaların tümünün GKS 15 olarak tespit edildi.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen kafa travması geçiren hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri

	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Boy(cm)	Ağırlık(kg)	Bel çevresi(cm)	VKİ(kg/m ²)
1	E	63	169	87	110	30,7
2	E	24	176	84	92	27,2
3	E	21	176	73	88	23,6
4	E	23	185	62	79	18,2
5	E	45	165	58	84	21,4
6	E	60	170	78	88	27,1
7	E	19	167	64	80	23,2
8	E	39	170	83	102	28,9
9	K	21	163	72	87	27,1
10	K	28	156	78	100	32,1
11	E	47	169	53	75	18,6
12	E	63	168	84	101	29,9
13	E	41	183	83	92	25
14	E	38	174	82	90	27,2
15	E	54	180	77	74	23,9
16	K	54	160	75	92	29,6
17	E	37	174	86	102	28,7
18	E	51	165	71	90	26,1
19	E	26	180	66	78	20,6
20	E	53	178	68	70	21,6
21	E	39	178	76	75	24,1
22	E	53	160	66	84	25,9
23	E	47	171	77	96	26,4
24	K	61	164	79,5	96	29,6
25	E	25	173	79	88	26,7
26	E	44	178	83	90	26,3
27	E	28	165	62	88	23
28	E	43	172	80	94	27
29	E	18	166	60	70	23
30	E	30	180	75	76	23

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri

	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Boy(cm)	Ağırlık(kg)	Bel çevresi(cm)	VKİ(kg/m ²)
1	E	63	172	79	90	26
2	E	24	170	84	92	28
3	E	21	180	87	85	27
4	E	23	170	68	78	19,4
5	E	45	174	72	88	24
6	E	60	178	68	21	21
7	E	19	165	80	92	29
8	E	39	184	96	90	28,4
9	E	21	170	80	94	28
10	E	28	175	86	95	28,2
11	K	47	160	70	96	28
12	K	63	157	51	78	21
13	E	41	161	70	91	27
14	K	38	157	59	74	24
15	K	54	154	68	110	30
16	E	54	164	75	95	27
17	E	37	160	89	92	27
18	E	51	156	51	80	20
19	E	26	163	48	82	20
20	E	53	165	69	88	26
21	E	39	170	64	84	22,3
22	E	53	168	64	86	22
23	E	47	160	57	81	22
24	E	61	164	74	90	28
25	E	25	176	89	95	28
26	K	44	167	46	76	18
27	E	28	164	68	88	26
28	E	43	165	62	79	22,8
29	E	18	183	82	84	24
30	E	30	179	89	94	27



Şekil 4: Çalışmadaki hastaların kırık tipleri, sayıları ve yüzdeleri

4.2. Bazal hipofiz hormonları ve diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Hastaların FSH, LH, prolaktin, estradiol, total testosteron, TSH, sT3, sT4, IGF-1, ACTH, bazal kortizol, insulin değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Kontrol grubunun bazal hormon değerleri Tablo 8’ de gösterilmiştir. Kontrol grubunda bazal hormon değerlerinde normal sınırlar dışında değer saptanmamıştır.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen kafa travması geçiren hastaların bazal hormonları

	cinsiyet	sT3 (pg/mL)	sT4 (ng/dL)	TSH (mIU/mL)	IGF-1 (ng/ml)	insulin(mU/mL)	kortizol (µg/dl)	prolaktin (ng/mL)	FSH(mL U/mL)	LH(mL U/mL)	ACTH(pg/mL)	tTestosteron(ng/dl)	Estradiol (pg/ml)
1	E	3,2	1,1	3	55,2	13,02	8,47	8,99	4,19	5,87	24,91	384	.
2	E	4,92	1,29	1,85	269	4,78	9,14	6,69	2,51	4,32	12,8	341	.
3	E	3,4	1,55	1,8	150	7,8	7,8	16,8	1,81	3,68	39,4	578	.
4	E	3,63	1,59	2,13	214	4,64	20,8	5,91	2,5	8,32	8,21	667	.
5	E	3,38	1	0,84	103	0,49	11,53	5,62	5,91	3,08	3,62	660,5	.
6	E	3,84	1,12	1,22	157	8,01	14,1	4,74	7,11	4,28	47,08	274	.
7	E	3,67	1,01	0,93	273	19,59	9,77	10,79	3,04	5,01	25,98	469,2	.
8	E	3,72	1,35	0,84	146	13	10,86	3,08	3,12	3,92	18,51	368	.
9	K	3,91	1,35	2,68	152	21,31	27,15	9,17	6,22	4,94	9,98	.	27,2
10	K	3,95	0,97	2,09	211	26,43	7,51	10,59	2,54	2,59	15,56	.	10,1
11	E	3,61	1,19	1,33	113	7,99	6,99	9,66	19,54	16,81	8,52	548	.
12	E	2,98	1,15	3,36	114	15,59	17,94	6,48	7,29	4,66	39,34	599,1	.
13	E	3,25	1,29	0,78	170	4,15	14,6	7,7	5,3	6,36	14,26	502	.
14	E	3,46	1,18	0,69	109	11,32	20,15	7,94	4,46	2,37	32,25	325,5	.
15	E	3,4	0,88	1,1	199	10	8,5	7,64	4,38	6,18	28,4	866	.
16	K	3,27	1,15	0,82	141	8,31	9,34	9,36	21,3	23,9	12,74	.	12,8
17	E	3,4	1,29	0,77	347	16,76	4,5	12,73	13,79	9,77	13,17	392	.
18	E	3,45	1,29	1,89	159	7,12	6,8	14,27	8,2	4,6	21,65	289,3	.
19	E	3,47	1,29	1,19	269	10,57	8,4	16,43	4,92	6,51	22,69	622	.
20	E	3,93	1,09	0,16	137	5,81	10,8	9,9	3,45	3,45	8,86	740	.
21	E	3,5	1,21	0,97	151	7,26	8,6	6,2	5,24	3,69	10,7	418	.
22	E	3,1	1,11	1,23	175	4,89	10,5	18,87	10,79	7,03	40,1	485	.
23	E	2,98	1,08	0,95	190	2,88	10,4	11,16	10,8	6,41	17,9	298	.
24	K	2,99	1,12	1,89	165	10,19	11,4	7,48	27,23	15,27	24,9	.	45
25	E	2,78	1,05	1,94	223	6,05	9,4	11,95	1,6	5	22,2	560	.
26	E	3,9	1,28	0,85	186	2,92	6,5	11,32	10,85	6,48	34,1	267	.
27	E	2,8	1,22	0,99	133	10,2	9,9	9,9	4	5	31,7	661	.
28	E	3,1	1,34	1,01	210	9,2	10,1	5,6	2,5	4,4	49,4	324	.
29	E	3,2	1,12	1,3	347	2,1	11,1	10,7	1,8	5,9	11,8	549	.
30	E	3,1	1,2	0,9	234	6,6	10,1	8,7	3,4	7,4	54	403	.

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun bazal hormonları

	cinsiyet	sT3 (pg/mL)	sT4 (ng/dL)	TSH (mIU/mL)	IGF-1 (ng/ml)	İnsülin (mU/mL)	kortizol (µg/dl)	prolaktin(ng/mL)	FSH(ml U/mL)	LH (mIU/ mL)	ACTH (pg/mL)	tTestostero n (ng/dl)	Estradiol (pg/ml)
1	E	3,1	1,5	0,8	119	6,75	11,9	5,89	4,8	6,2	46	378	.
2	E	2,8	1,1	1,08	120	9,6	13,4	14,8	7,7	6,5	16,2	304	.
3	E	3,9	1,2	2,1	245	23,2	17,4	8,9	2,1	4,3	31,2	621	.
4	E	2,8	1,34	1,7	340	12	13	13	1,9	2,8	34	328	.
5	E	2,99	0,99	2,8	100	3,8	11,8	3,6	4,9	5,7	20	576	.
6	E	3,44	1,01	2,4	153	2	12	9	2	4	50	626	.
7	E	3,9	1,4	2,9	184	13,9	14	9,2	3,6	5,9	16	384	.
8	E	3,66	1,28	1,1	162	8	6,9	6,9	7,9	7,8	15	555	.
9	E	3,1	1,2	2,8	141	12	11	8	6	7	41	550	.
10	E	3,44	1,14	0,96	146	8	16,1	9	2	3	24	487	.
11	K	3,9	1,3	1,6	100	10	11	13	78	37	22	.	25
12	K	3,7	1,2	1,9	165	5,3	10,6	8	3	2	9,9	.	39
13	E	3,8	1,2	1,4	173	14	17	9	3,5	3,9	12	485	.
14	K	3,6	1,2	1,01	172	1,8	14	24	7	15	28	.	40.1
15	K	3,3	1,3	3,9	167	9,9	12,8	9,5	65	28	19	.	31
16	E	2,9	0,9	15	112	10	18	20	6	5	90	456	.
17	E	3,17	1,39	0,7	94	6,8	11,1	7,4	4	5	15	445	.
18	E	3,2	1,3	1,1	169	5,7	12,1	12,1	8,4	6,4	7	387	.
19	E	3,4	1,1	0,33	156	6,6	9,8	11,3	3,4	4,9	16	614	.
20	E	3,2	0,9	3,1	188	2,4	9,7	11,33	3,9	6,8	8	817	.
21	E	3,9	1	4,01	218	4,7	11,1	18	8	6	16	674	.
22	E	3,5	1,06	3,12	197	5	7,8	14	7,3	2,8	28	467	.
23	E	3,8	1,28	0,88	137	8	9,7	13	1,3	1,8	5	617	.
24	E	2,99	1,08	0,87	145	3,9	14	15,4	7,6	7,6	14	578	.
25	E	3,14	1,4	0,91	128	7,2	13	8	5,8	6,8	24	314	.
26	K	3,5	1,1	0,37	111	3,17	11,1	6,6	26	17	14	.	26.6
27	E	3,4	0,99	1,1	116	10	6,8	5,9	8,1	9,6	14	435	.
28	E	2,8	1,02	2,9	350	2,8	8,8	25	3	7	14,8	586	.
29	E	2,9	1,1	3,97	123	13	9,1	8,7	9	11	17	893	.
30	E	3,8	1,5	1,3	267	11	11,8	9	2,8	4,3	37	472	.

Kafa travması geçiren hastalardan; dört kadın hastadan ikisi postmenopozal idi. Diğer 2 kadın hastanın adetleri düzenliydi. Postmenopozal kadınların bazal değerlendirmede FSH'ı normal sınırlar içindeydi(normal değer: postmenopozal kadın: 26,72-133,41 mIU/mL). Diğer kadın hastaların da FSH değerleri normal sınırlar içindeydi(ortalama 16.8 ± 6.7 mIU/mL). Erkek hastaların bazal değerlendirmede FSH normal sınırlar içindeydi(ortalama 7.1 ± 2.6 mIU/mL). Bazal değerlendirmede postmenapozal kadın hastalarda LH düzeyi normal sınırlar içindeydi (normal değer: postmenapozal kadın: (10,39–64,57 mIU/mL). Post menopozal olmayan kadınlarda da bazal LH değeri normal sınırlardaydı. Bazal değerlendirmede bir erkek hastada (%3) LH değeri (9,77 mIU/mL) normalin üstünde (normal değer: erkek: 0,8– 7,6 mIU/mL) tespit edildi. Diğer erkek hastalarda bazal LH değeri normal olarak tespit edildi(ortalama 6.7 ± 4.9 mIU/mL). Total testosteron erkek hastaların tamamında normal sınırlar içerisindeydi (ortalama 512.4 ± 156.8 ng/dl). Estradiol premenapozal (1 ve 24 nolu hastalarda sırası ile 27.2 pg/ml ve 101 pg/ml) ve postmenapozal(2 ve 16 nolu hastalarda sırası ile 45 pg/ml ve 128pg/ml) hastalarda yaşlarına uygun normal sınırlar içersinde ölçüldü.

Bazal değerlendirmede TSH düzeyi; bütün hastalarda normal sınırlar içinde tespit edildi (ortalama 1.32 ± 0.67 mIU/mL). sT3(ortalama 3.4 ± 0.46 pg/mL) ve sT4(ortalama 1.1 ± 0.17 ng/dL) değerleri de tüm hastalarda normal sınırlar içersindeydi.

Hastaların ve kontrol grubunun yapılan bazal hormon ölçümlerine göre FSH, LH, TSH, Prolaktin eksikliği saptanmadı.

4.3. GH-IGF-1 aksı ve HHA aksın dinamik testler ile değerlendirilmesi

Kafa travması geçiren hastalarda ve kontrol grubunda hipofiz yetmezliği tanısı koymak ve HHA aksı değerlendirmek amacıyla 1 mcg ACTH stimulasyon ve Glukagon stimulasyon testi yapıldı. Hastalarda ve kontrol grubunda her iki testteki kortizol pik değerleri ve glukagon stimulasyon testi GH pik değerleri tablo 9 ve tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda Glukagon stimulasyon ve 1 mcg ACTH testi GH ve Kortizol pik değerleri

	GH pik (Glukagon sti. Testi)µg/L	Kortizol pik (Glukagon sti. Testi)µg/dl	Kortizol pik (1 mcg ACTH Testi)µg/dl
1	3,26	14,3	15,57
2	2,39	19,41	23,53
3	2,56	20,35	29,9
4	10,72	22,66	35,52
5	2,63	15,96	20,69
6	6,64	40,45	34,36
7	5,24	17,41	19,81
8	4,06	37,36	29,15
9	15,02	27,38	37,56
10	5,67	19,02	27,99
11	11,75	11,99	19,76
12	<u>0,58*</u>	22,44	17,48
13	<u>0,45*</u>	17,39	26,37
14	1,45	17,88	28,01
15	<u>0,21*</u>	13,13	17,26
16	14,33	32,2	17,95
17	1,22	24,24	23,41
18	<u>0,5*</u>	14,14	24,76
19	<u>1*</u>	24,55	29,1
20	18,18	24,95	23,55
21	2,74	16,03	29,2
22	5,22	18,51	28,33
23	3,32	16,07	27,58
24	3,49	23,89	21,17
25	14,1	14,1	17,77
26	9,46	9,46	18,57
27	1,36	12,8	16,9
28	1,5	15,01	23,4
29	20	12,7	20
30	9,1	13,4	17

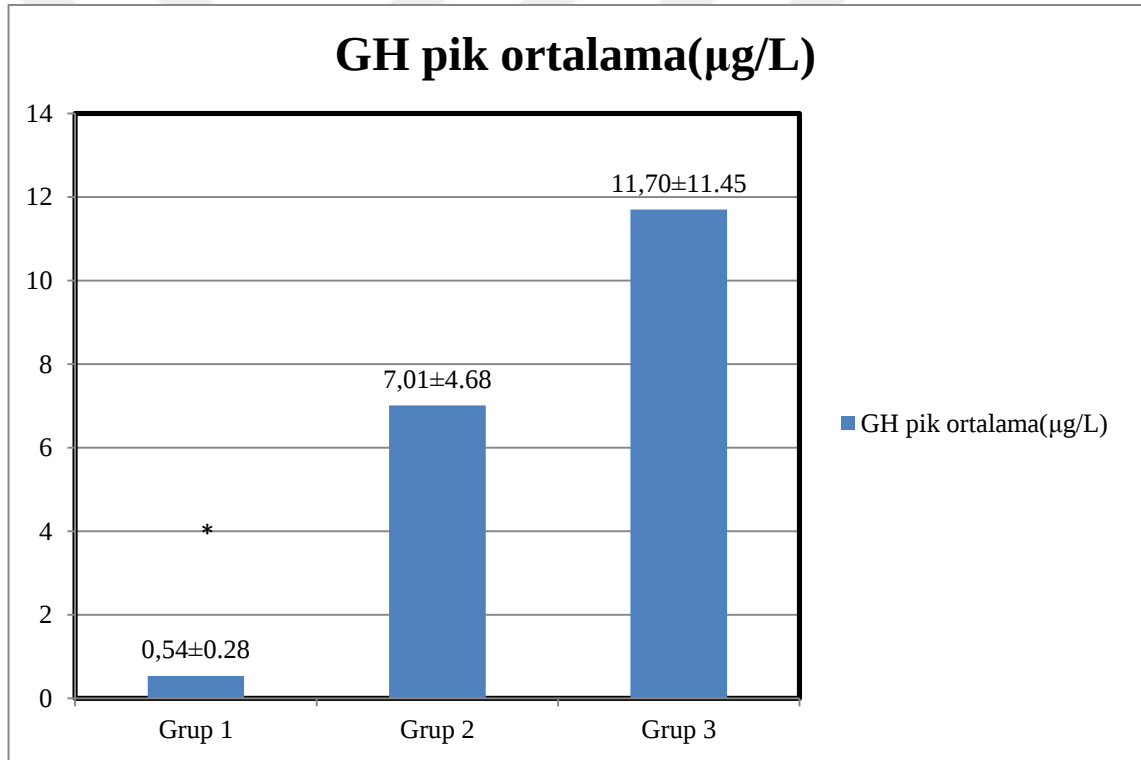
*Hipofiz yetmezliği tanısında Glukagon stimulasyon testi peak GH değeri<1.18 µg/L, Glukagon stimulasyon testi ve 1 mcg ACTH Testi peak Kortizol < 12.5 µg/dl

Tablo 10. Kontrol grubunda Glukagon stimulasyon ve 1 mcg ACTH testi GH ve Kortizol pik değerleri

	GH pik (Glukagon sti. Testi) µg/L	Kortizol pik (Glukagon sti. Testi)µg/dl	Kortizol pik (1 mcg ACTH Testi)µg/dl
1	6,2	22,4	19,4
2	2,1	14	25
3	8,1	24	17,8
4	11,04	16	20
5	2,1	12,8	15
6	1,66	19	18
7	6,5	19	16
8	3,45	16	12
9	1,95	13	16
10	1,8	15	19
11	5,4	47	18
12	45	22	19
13	9	17	24
14	36	26	12
15	6	32	18
16	2,13	19	17
17	2,87	25	25
18	5,6	19	22
19	11	24	19
20	5,2	16	26
21	8,1	16,8	21,4
22	10,7	14,8	26,8
23	38	30	47
24	26	9	23
25	24	16,6	26
26	18	11	31
27	9,5	4,4	18
28	12	12	23
29	17	7	19
30	17	12,7	17

*Hipofiz yetmezliği tanısında Glukagon stimulasyon testi peak GH değeri<1.18 µg/L, Glukagon stimulasyon testi ve 1 mcg ACTH Testi peak Kortizol < 12.5 µg/dl

Glukagon stimulasyon testi GH pik değerleri 5(%16.6) hastada belirlenen cut-off un altında tespit edildi. Bu hastalar 12,13,15,18,19 nolu hastalardı. Bu 5 hastanın Glukagon stimulasyon testi GH pik ortalaması $0.54 \pm 0.28 \mu\text{g/L}$, Kafa travması geçiren geri kalan 25 hastanın GH pik ortalaması $7.01 \pm 4.67 \mu\text{g/L}$ ve kontrol grubunun GH pik ortalaması $11.7 \pm 11.45 \mu\text{g/L}$ olarak tespit edildi(Şekil 5). Çalışmaya alınan tüm hastalar bu sonuçlar dogrultusunda 3 gruba ayrıldı. Travma geçiren hastalardan GH eksikliği olanlar 1. Grup, GH eksikliği olmayanlar 2. Grup ve kontrol grubu hastaları 3. Grup olarak olarak ayrıldı. 1. Grup ile 2. Grup arasında GH pik değerleri anlamlı olarak farklıydı.($P < 0.05$) 1. Grup ile 3. Grup arasında da GH pik değerleri farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı.($P < 0.005$). Ancak 2. Grup ile 3. Grup arasında anlamlı farklılık yoktu($P > 0.5$)



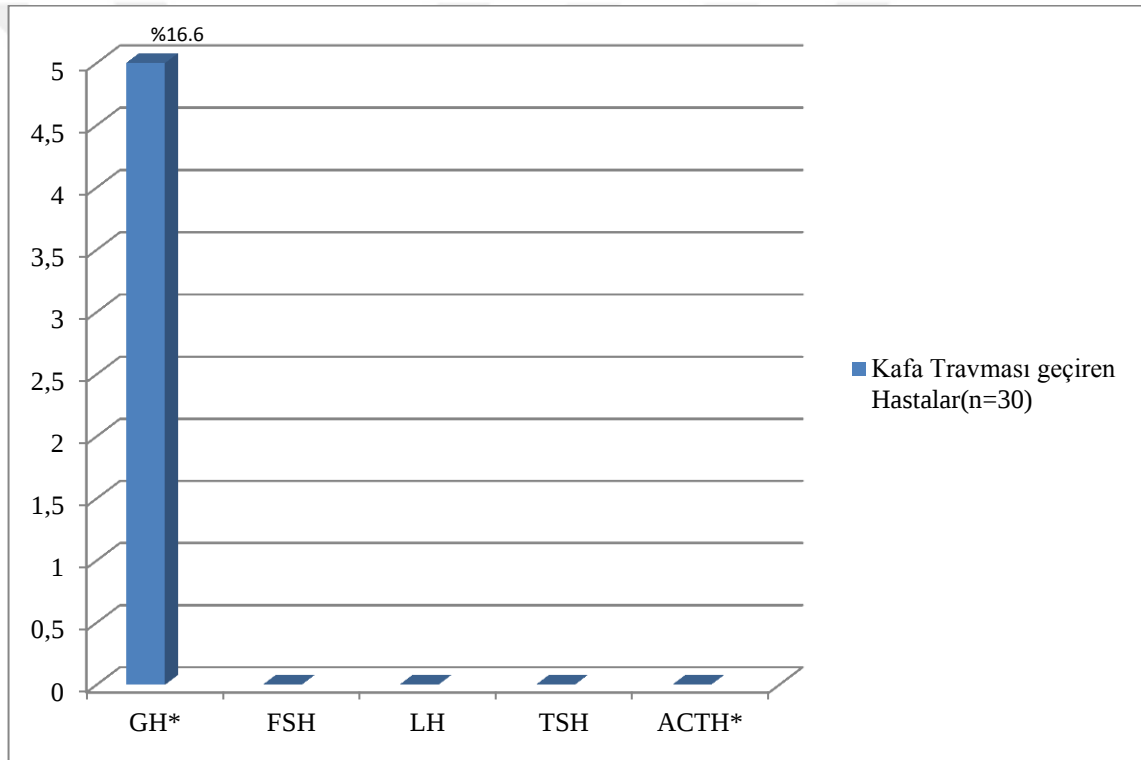
Şekil 5: Grup 1(Kafa travması geçiren hastalardan GH eksikliği olan hastalar), Grup 2 (Kafa travması geçiren hastalardan GH normal olanlar) ve Grup 3(Kontrol grubu) Glukagon stimulasyon testi GH pik düzeyi ortalamaları(* $P < 0.05$ grup 1 ile 2 ve 3 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı GH düşüklüğü)

Sonuç olarak 5 hastada(%16.6) GH eksikliği saptanmıştır. Bu hastalarda izole GH eksikliği tespit edilmiş olup diğer hipofiz hormonları normal olarak saptanmıştır. Diğer

hastaların bazal hipofiz hormonları ve Glukagon stimulasyon testi ile ACTH stimulasyon testi sonuçları normal olarak tespit edildi(şekil 6).

4.4. Kafa travması sonrası hipofiz yetmezliği oranları

Çalışmaya alınan 30 kafa travması geçirmiş hastandan 5 'inde(%16.6) büyüme hormonu eksikliği tespit edildi. Hipofiz yetmezliği olan 5 hasta da erkekti. 1'i lefort 2, 1'i mandibula, 1'i nazal ve 2 tanesi de zygoma kırıklı hastaydı. Bu hastalarda FSH, LH, TSH eksikliği tespit edilmedi. Diğer hastaların bazal hipofiz hormonlarının tamamı normal sınırlardaydı(Şekil 6).



Şekil 6. Kafa Travması geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği tespit edilen hasta sayıları ve eksikliği tespit edilen hormonlar(*GH ve ACTH eksikliği tespit etmede glukagon stimulasyon ve ACTH stimulasyon testleri kullanılmıştır)

GH stimulasyon testi kortizol pik değerleri 1. Grupda ortalama 18.3 ± 5.02 $\mu\text{g/dl}$ 2. Grupda 19.9 ± 7.8 $\mu\text{g/dl}$, 3. Grupda ise 17.7 ± 9.07 $\mu\text{g/dl}$ olarak tespit edildi ve aralarında normal sınırların altında olan yoktu. 3 grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark yoktu($P > 0.5$)

1 mcg ACTH testi kortizol pik değerleri hastaların ve kontrol grubunun tamamında normal sınırlar içersindeydi. 1. Grupta pik kortizol ortalaması 22.99 ± 5.36 $\mu\text{g/dl}$ 2.

Grupta ortalama 24.2 ± 6.19 $\mu\text{g/dl}$ ve 3. Grupta ortalama 21.17 ± 6.58 $\mu\text{g/dl}$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P>0.05$)

4.5 Bazal hipofiz hormonlarının, demografik özelliklerin ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, homa skoru, travma sonrası geçen süre, vücut yağ oranı ve yağsız vücut kitlesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P>0.05$). Ancak kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda homa skoru, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut ağırlığı ortalamaları kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.(Tablo 11)

Tablo 11. Demografik özelliklerin ve homa skorunun hasta grupları arasında karşılaştırılması

	1. grup(n=5)	2. grup(n=25)	3. grup(n=30)	P
Yaş(yıl)	47 ± 14.1	38.4 ± 14.1	41.3 ± 12.88	0.272
VKI(kg/m ²)	25.1 ± 3.38	25.6 ± 3.56	24.97 ± 3.35	0.778
Bel çevresi(cm)	87 ± 10.95	87.8 ± 10.27	85.6 ± 14.34	0.979
Nabız/dk	89.6 ± 2.19	83.6 ± 8.4	84.3 ± 7.24	0.223
Homa Skoru	2.49 ± 1.4	2.04 ± 1.48	1.81 ± 1.12	0.68
Vücut Yağ Oranı(%)	22.18 ± 3.53	21.04 ± 8.16	20.7 ± 9.3	0.214
Vücut Yağ kütlesi(kg)	18.24 ± 3.09	16.03 ± 6.9	15 ± 8.32	0.455
Yağsız Vücut Ağırlığı(kg)	63.8 ± 3.9	58.9 ± 7.2	59.4 ± 9.5	0.201
Travma Sonrası Süre(ay)	24.6 ± 4.4	22.3 ± 8.3		0.418

1. Grup kafa travması geçiren hastalardan GH eksikliği tespit edilenler; 2. Grup kafa travması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyenler; 3. Grup sağlıklı kontrol; $P<0.05$

Travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun TSH, sT3, sT4, bazal kortizol, prolaktin, ACTH, insulin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P>0.05$). Ancak kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda insulin ortalamaları kafa travması geçirip hipofiz

yetmezliği tespit edilmeyen hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Bazal hipofiz hormonları ve diğer hormonların karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
TSH(mIU/mL)	1.66±1.03	1.32±0.67	2.27±2.6	0.206
sT ₃ (pg/mL)	3.31±0.91	3.46±0.46	3.36±0.37	0.562
sT ₄ (ng/dL)	1.18±0.17	1.19±0.09	1.18±0.16	0.931
IGF-1(ng/ml)	182.2±57.3	183.6±71	166.6±63.7	0.433
Bazal Kortizol(µg/dl)	11.2±4.7	11.07±4.9	11.8±2.8	0.118
Prolaktin(ng/mL)	10.5±4.5	9.35±3.5	11.2±5.2	0.486
ACTH(pg/mL)	25.2±9.3	23.1±14.37	23.4±16.9	0.717
FSH(mIU/mL)	6.01±1.64	7.1±6.7	10.1±17.3	0.708
LH(mIU/mL)	5.66±0.94	6.75±4.99	8.03±7.5	0.756
Total Testesteron(ng/dl)	575±208.8	462.4±144	521±145.8	0.228
Estradiol(pg/ml)		24.3±11.1	32.4±16.8	0.385
İnsulin(mU/mL)	9.48±4.2	9.26±6.27	8.01±4.6	0.670

1. Grup kafa travması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler; 2. Grup kafa travması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyenler; 3. Grup sağlıklı kontrol; P<0.05

Travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun CRP, idrar ve serum ozmolalite, açlık kan şekeri, WBC, LDL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(P>0.05). Ancak kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda açlık kan şekeri ortalamaları kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.(Tablo 13)

Tablo 13. Biyokimyasal parametreler ve idrar, serum ozmolalitesinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
CRP(mg/L)	4.36±2.02	3.64±4.5	2.66±1.64	0.18
Serum Ozmolalitesi(mosmol/kg)	303±3.16	306.1±6.8	305.2±17.6	0.814
İdrar Ozmolalitesi(mosmol/kg)	779±194.3	832.3±149.9	623.8±66.6	0.112
Açlık Kan Şekeri(mg/dl)	107.8±36.1	90.8±11.6	85.9±12.5	0.15
LDL(mg/dl)	103.4±27.7	103.2±23.9	110.2±26.02	0.573
HDL(mg/dl)	50.4±15.8	49.2±10.3	50.8±13.8	0.902
Trigliserit(mg/dl)	93±17.2	131.3±40.9	129.5±47.5	0.118
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7.39±1.18	7.78±2.16	7.43±1.9	0.796
Hgb(g/dl)	14.3±1.48	14.4±1.57	13.8±1.24	0.313
PLT($\times 10^3/\mu\text{L}$)	284.4±129.2	346.08±130.19	334.4±102.6	0.563

1. Grup kafa trvması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler; 2. Grup kafa travması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyenler; 3. Grup sağlıklı kontrol; P<0.05

5. TARTIŞMA

Kafa Travması, teknolojik ve tıbbi gelişmelere rağmen üretken nüfus diliminde önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaya devam etmektedir. Travmatik beyin hasarı, tüm dünya genelinde büyük bir halk sağlığı sorunu ve sosyoekonomik problemdir (131, 132). Yüksek sosyoekonomik düzeyli ülkelerde genç bireylerde mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni travmatik beyin hasarıdır ve sıklığı düşük-orta sosyoekonomik düzeyli ülkelerde motorlu taşıt kazalarında artışa bağlı olarak giderek artmaktadır. DSÖ'nün tahminine göre 2020 yılında trafik kazaları global hastalık ve yaralanma yükünün 3. sırada gelen nedeni olacaktır(132).

TBH açısından erkekler kadınlara oranla daha yüksek riske sahiptir, yapılan çalışmalarda 1.7:1, 2.8:1 gibi değişken oranlar saptanmıştır ve yaş küçüldükçe erkeklerin travmatik beyin hasarına maruziyet sıklığının arttığı bulunmuştur(133,134,135). Bu çalışmada rastgele alınan maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda erkek kadın oranı 5:1 olarak saptanmıştır.

Kafa travması geçirenlerde hipofizer yetmezlik geliştiği ilk defa 1918 yılında bildirilmiştir (117). 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 (78,87,136,137,138).

Travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz yetmezliği üzerinde araştırmalar bu durumun bilinenden daha sık olduğu tespit edilmiştir (47,69). Travmatik beyin hasarı (TBH)

dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve son zamanlarda nöroendokrin işlev bozukluğunun bir nedeni olarak kabul edilmiştir.

Travmatik beyin hasarının ciddiyeti post-travmatik hipopitüitarizmin gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak gözükmektedir, ancak post-travmatik hipopitüitarizm hafif bir travmatik beyin hasarından sonra da görülebilir. Post-travmatik hipopitüitarizmi tesbit etmek için hipofiz fonksiyon bozukluğunun klinik bulgularına bakılmaksızın bütün travmatik beyin hasarlı hastaların uygun bir biçimde araştırılması ve uzun süre takip edilmesi gerekir (149). Literatürlerde travmatik beyin hasarının ciddiyeti ile ilgili bir takım sınıflandırmalar bulunmaktadır. Bu klinik sınıflandırmalar içinde en çok Glasgow Koma Skoru (GKS) kullanılır. GKS’da hastanın çeşitli uyaranlara karşı gösterdiği tepkiler (gözünü açıp kapaması, sözel fonksiyonlar ve motor fonksiyonlar) esas alınır. Buna göre 13-15 puan arası hafif travmatik beyin hasarı, 9-12 puan arası orta travmatik beyin hasarı, 8 puan ve altı da ağır travmatik beyin hasarı olarak değerlendirilir (150). Bizim çalışmamızda da kafa travması geçiren hastaları GKS’na göre sınıflandırıldı. Buna göre hastaların tamamı hafif kafa travması geçirmiş olup hiçbirinde travmatik beyin hasarına bağlı şuur kaybı yoktu.

Hipofiz hormon sekresyonundaki değişiklikler, hasara akut uyum sağlayıcı bir kısım tepki olarak post-travmatik beyin hasarının akut dönemi sırasında görülebilir. Ayrıca hipofiz ve/veya hipotalamustaki bir tahribatın neden olduğu hipofiz hormon eksikliği, kafa travmasından sonra kronik dönemde görülebilir. Bizim çalışmamızda kafa travması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenlerin tetkiklerinin yapıldığı sırada travma sonrası geçen süre ortalama 24.6 ± 4.4 ay, kafa travması geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyenlerin travma sonrası geçen süre ortalama 22.3 ± 8.3 ay olup aralarında anlamlı fark yoktu. ($p > 0.05$)

Aimaretti ve arkadaşları (166), 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,

alışmalarında kaydedilen adrenal değişikliklerin zaman içinde sabit kaldığını da belirtmişlerdir.

Agha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (65), TBH sonrası medyan 12. günde, 50 hasta hipofiz yetmezliği açısından değerlendirildiğinde; FSH-LH eksikliği 40 hastada (%80), TSH eksikliği 1 hastada (%2), GH eksikliği 9 hastada (%18), ACTH eksikliği ise 8 hastada (%16) tespit edilmiş ve %11,80 oranında hiperprolaktinemi saptandığı belirtilmiştir.

Agha ve arkadaşlarının (167) yaptığı bir başka 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 ortaya çıkan hipofiz hormonu değişikliği olmamasından ötürü hipofiz fonksiyonlarda ortaya çıkan dinamik değişikliklerin ilk altı ayda meydana geldiği sonucuna varmışlardır. Bulgularına dayanarak eğer altıncı ayda hipofiz fonksiyonları normal ise daha ileri değerlendirme önermemişlerdir.

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 2003 ile 2004 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Nörosirürji servisi ve yoğun bakım ünitesine kafa travması nedeniyle yatan 25 hasta dahil edilmistir. 2003 ile 2009 yılları arasında hastaların birinci ve beşinci yıllarındaki hipofiz fonksiyonları değerlendirilmiştir. Birinci yılda 11 (%44) hastada Growth Hormon yetmezliği, 5 (%20) hastada ACTH yetmezliği, 2 (%8) hastada FSH yetmezliği olduğu görölmüş. Beşinci yılda ise 7 (%28) hastada Growth Hormon yetmezliği, 3 (%12) hastada ACTH eksikliği olduğu görölmüş. Birinci yılda Growth Hormon yetmezliği tespit edilen 11 hastadan 6'sının Growth Hormon yetmezliği seviyesinin beşinci yılda normale geldiği ve birinci yılda Growth Hormon yetmezliği defisiti olmayan 2 hastada ise beşinci yılda eksiklik ortaya çıktığı görölmüş. Birinci yılda ACTH eksikliği olan 5 hastanın tamamının düzeldiği göröldü. Beşinci yılda ise 3 yeni ACTH eksikliği olan hasta tespit edilmiş. Beşinci yılda Growth Hormon yetmezliği ve ACTH eksikliği dışında hormon eksikliği tespit edilmemiş. Travmatik beyin hasarı sonrası hipofiz yetmezliği kafa travması şiddetinden bağımsız olarak ortaya

ıkarılmıştır. 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 edilmiş. 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 sonrası ortaya çıkan Growth Hormon yetmezliği klinik bulgu veriyor ise tedavi edilmelidir. Hafif ve orta derece kafa travması geçiren hastalarda ortaya çıkan Growth Hormon yetmezliği 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(187).

Bizim alışmamızda Travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun TSH, sT3, sT4, bazal kortizol, prolaktin, ACTH, insulin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P>0.05$). Ancak kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda insulin ortalamaları kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

Maksillofasiyal travmalar kafa travmalarının en sık nedenlerinden biridir. Çoklu sistem travmalı hastaların %60'ından fazlasında şiddetli yüz yaralanması vardır (181). Literatür incelendiğinde maksillofasiyal travmalı hastalarda erkek/kadın oranının 2.2/1 ile 9.4/1 arasında oldukça değişkenlik gösterdiği ancak tüm çalışmalarda erkek sayısının daha fazla olduğu görülmüştür (182,183) Bu durum erkeklerin sosyal yaşamda daha aktif olması, böylece trafik kazaları, fiziki saldırı, iç ve spor kazalarına daha fazla maruz kalması ile ilgilidir (182).

Maksillofasiyal kırıkların epidemiyolojisi; coğrafi bölge, kültür ve yaşam tarzı farklılıkları, sosyoekonomik eğilimler gibi birçok farklı nedene bağlı olarak değişkenlik gösterir. Maksillofasiyal kırıklarının etiyolojisi incelendiğinde bazı çalışmalarda farklı oranlarda tespit edilmesine rağmen trafik kazaları, düşme ve fiziki saldırılar en sık  etiyolojik nedeni oluşturmaktadır. Kostakis ve ark. (184); trafik kazaları (%50.8), fiziki saldırılar (%26.3), düşme (%13.8) şeklinde sıralamışlardır. Yapılan çalışmalarda birden

çok oral ve maksillofasiyal cerrahi merkezinde yaptıkları çalışmada en sık kırılan kemiğin mandibula olduğunu tespit edilmiştir(182). Maksillofasiyal fraktürü olan hastalarda %23.3 ile kafa travmasının en sık eşlik eden yaralanma olduğunu, ikinci sırada batın (%8.8) üçüncü sırada ekstremiteler travmaları (%7.7) olduğunu bildirmişlerdir(184). Maksillofasiyal travmaya eşlik eden kafa travması olan hastalarda saptanan patolojiler içerisinde en sık subaraknoid kanama (SAK) ve ikinci sıklıkta kontüzyo serebri saptamıştır(185). Nazal kemik, maksilla, mandibula ve frontal sinüs fraktürlerinde kafa yaralanması riskinin anlamlı şekilde yükseldiği; tüm kırıklar içinde, frontal sinüs kırıklarının, kafa yaralanması riskini en çok arttıran kırık olduğunu gösterilmiştir(186) . Kafa travması da olan maksillofasiyal yaralanmalı hastalarda mortalite oranının %2.03 olduğunu bildirmişlerdir(186). Ancak literatürde daha önce maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda hipofiz fonksiyonları değerlendirilmemiştir.

Biz bu çalışmada maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda hipofiz fonksiyonlarını değerlendirdik. Maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda hipofizer fonksiyonların değerlendirilmesi ilk defa yapılan bir çalışmadır.

Hipofiz bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde bazal hormonlar ve dinamik testler kullanılmaktadır. TSH, FSH/LH ve prolaktin rezervlerinin değerlendirilmesinde bazal hormonlar yeterli olmasına rağmen GH ve ACTH eksikliğinin tanısında dinamik testlerin kullanılması gereklidir (99,129). İnsülin tolerans testi (İTT) GH ve ACTH rezervlerinin değerlendirilmesinde kolay elde edilebilir olması nedeniyle halen altın standart test olarak kabul edilmektedir. Ancak iskemik kalp rahatsızlığı olanlar, epilepsi hikâyesi olanlar, yaşlı hastalar ve serebrovasküler hastalığı olanlarda İTT kontrendikedir. Ayrıca son yıllarda testin tekrarlanabilirliğinin çok iyi olmadığı gösterilmiştir (50,64). Çalışmamızda GH rezervini değerlendirmek için glukagon stimülasyon testi (GST), ve ACTH rezervini değerlendirmek için de GST kullanılmıştır. HHA aksı değerlendirmek için 1 mcg ACTH stimülasyon testi yapılmıştır. Erciyes Üniversitesi Endokrinoloji Bölümü'nde sağlıklı insanlarda yapılan DD-ACTH Testi'nde yeterlilik için eşik değer 12,5 µg/dl olarak bulunmuştur (112). Çalışmamızda da bu eşik değer kullanılmıştır. GST testi güvenilir, yan etkisi minimal, İTT'den yaklaşık 5-10 kat daha kuvvetli ve tekrarlanabilir bir test olarak son yıllarda kullanım sıklığı artmıştır (154)

1998 yılında “Growth Hormone Research Society” ve 2011 yılında “The Endocrine Society” tarafından yayınlanan raporda GH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimülasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (81,92). İdiopatik GH eksikliği tanısında da aynı şekilde iki stimülasyon testin yapılması önerilmiştir (155). IGF-1 değerinin düşük olması tanıyı kuvvetlendirir ancak tanısal değildir. Sık kullanılan ve önerilen stimülasyon testleri İTT, Arginin+GHRH ve glukagon testleridir. Ancak son yıllarda birçok ülkede GHRH üretiminde sorun olması nedeniyle glukagon testi ikinci test olarak tercih edilmeye başlanmıştır. İTT, GH eksikliğinde altın standart olarak önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda İTT’nin tekrarlanabilirliğinde sorun olduğu gösterilmiştir (156). Glukagon testi için literatürde belirtilen cut-off değeri (3 µg/l) yerine Türk toplumunda tespit edilen daha düşük cut-off değeri (1,18 µg/l) kullanılarak testin tanısal duyarlılığı belirgin olarak artırıldı (130). Sonuç olarak GH eksikliği tanısında daha sıkı kriterler kullanıldı ve bu şekilde hastalarda ağır GH eksikliği tanısı ortaya konuldu.

Otuz kafa travması geçirmiş hastanın beşinde yani yaklaşık %16’sında, GH eksikliği saptadık. GH eksikliği olan hastaların tamamı izole GH eksikliği mevcuttu. Literatürdeki TBH ve hipofiz fonksiyonları ilişkisini inceleyen çalışmalar göstermektedir ki, TBH sonrası en az bir hipofiz hormon eksikliği hastaların %20-%50’sinde görülmektedir ve GH eksikliği en sık görülen eksikliktir(65,158,159). TBH sonrası en sık GH eksikliğinin görülmesi aslında beklenen bir durumdur. Çünkü çeşitli nedenlere bağlı hipofiz yetmezliklerinde en erken etkilenen hormonun GH olduğu bilinmektedir (148). Ancak literatürde daha önce maksillofasiyal kırıklı travma geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği araştırılmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda 5 hastada(%16.6) GH eksikliği saptanmıştır. Bu hastalarda izole GH eksikliği tespit edilmiş olup diğer hipofiz hormonları normal olarak saptanmıştır. Diğer hastaların bazal hipofiz hormonları ve Glukagon stimülasyon testi ile ACTH stimülasyon testi sonuçları normal olarak tespit edildi. Literatürde travmatik beyin hasarına bağlı hipofiz yetmezliği araştırmalarında da benzer sonuçlar görülmüştür(188).

Genellikle büyüme tamamlandıktan sonra GH'nın 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 (140). GHY ile azalmış kardiovasküler performans ve kardiovasküler hastalığa yol açan artmış risk faktörleri (örneğin artmış LDL-kolesterol) arasındaki ilişki net bir biçimde gösterilmiştir (141,142). 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 (143-148)

Bizim çalışmamızda Travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, homa skoru, travma sonrası geçen süre, vücut yağ oranı ve yağsız vücut kitlesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P>0.05$). Ancak kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda homa skoru, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut ağırlığı ortalamaları kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi.

Yapılan bir çalışmada kafa travması geçiren hastaların bazal kan şekerleri incelenmiştir ve bu çalışmanın sonucuna göre klinik nörolojik tabloda; bilinç hali ile bazal kan şekeri seviyesi arasında bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Buna göre; beyin hasarının neden olduğu koma kan şekeri artışına; bilinç halinin düzelmesi ise glikoz seviyesinin normale dönmesine eşlik etmektedir. Yani komanın ciddiyeti ile hipergliseminin derecesi arasında sayısal bir ilişki bulunmaktadır(151,152,153). Bizim çalışmamızda hastaların tamamı hafif kafa travması geçirmiş olup yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır. Ve akut dönemdeki kan şekeri ölçümleri yoktur. Travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilenler ile travma geçiren hastalardan hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun CRP, idrar ve serum ozmolalite, açlık kan şekeri, WBC, LDL değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($P>0.05$). Ancak kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda açlık kan şekeri ortalamaları kafa travması geçirip hipofiz yetmezliği tespit edilmeyen hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Travma sonrası GH eksikliğinin metabolik etkilerinin yaklaşık 3-5 yıl

sonra ortaya çıktığı literatürde gösterilmiştir(69,187). Ancak bizim çalışmamızda hastalar travma sonrası ortalama 2 yıl sonra değerlendirilmiştir.

TBH sonrası hipofiz yetmezliğinin gelişimi ile ilgili çeşitli muhtemel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir: i) travma sonrası dokulardaki hipoksi, ii) hipotalamus, stalk ve hipofize travmanın direkt mekanik etkisi, iii) kanama, ödem veya artmış intrakranial basınca bağlı kompresyon, iv) hipotalamus ve hipofizde olabilecek vasküler hasar (11,137,158,160). TBH'nın muhtemel mekanizmaları ile ilgili bilgilerin çoğu eski yıllarda yapılmış otopsi çalışmalarına dayanır. Klinikte bize patogeneze hakkında bilgi verecek yeterli görüntüleme çalışması mevcut değildir. Benveniste ve ark. TBH olan hastalarda konvansiyonel MR ve/veya CT' nin kullanıldığı bir çalışmada vakaların % 80 kadarında hipotalamik-hipofizer bölgede vasküler lezyonların varlığını düşündüren hemoraji veya infarkt bulgularına rastlanmıştır (162). Ancak Benveniste ve ark.'nın çalışmasının en zayıf yönü konvansiyonel MR ile lezyonların tanımlanmasıydı. Bu bulgulardan farklı olarak TBH olan vakaların % 92.7'sinde normal radyolojik görünüm saptanmıştır (162). Ayrıca patogenezin aydınlatılmasında en önemli aşama olan moleküler mekanizmalar hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Tanrıverdi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise; anti hipofiz antikoru (APA) titresi yüksek bulunan hastalarda, TBH sonrası hipofiz yetmezliği gelişme riskinin arttığı ve APA titresi ile GH eksikliği gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (163). Travma sonrası erken dönemde saptanmayan hipofiz yetmezliğinin daha sonraki yıllarda özellikle GH ve ACTH eksikliklerinin gelişmesi bu çalışma ile izah edilebilir. Bazı çalışmalarda genetik polimorfizmin nörolojik hastalıklarda da etkili olduğunu ifade edilmiştir (168). Bu öngörüğü destekleyen bir çalışmada Tanrıverdi ve arkadaşlarının (169) yaptığı çalışmadır. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; APO E3/E3 genotipinin travma sonrası hipofizer yetmezlik riskini azalttığı gösterilmiştir. Kırıklı maksillofasiyal kafa travması sonrasında gelişen hipofiz yetmezliğinin patogenezinde de otoimmün nedenler, genetik yatkınlık ya da lokal mikro travmaların etkili olabileceği düşünüldü. Ancak bunun ortaya konabilmesi için prospektif ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde kırıklı maksillofasiyal travma geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği daha önce incelenmemiştir. Ancak bu çalışmada maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda %16,6 GH eksikliği izlendi. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

anlamalı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Hafif kafa travması geçiren maksillofasiyal kırıklı hastalarda da hipofiz yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürdeki çeşitli nedenlerle kafa travması geçiren hastalarda tespit edilen hipofiz yetmezliği ile benzerdir. Ancak maksillofasiyal kırıklı kafa travması sonrası hipofiz yetmezliğinin doğal seyrinin ve sıklığının anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak kafa travması geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği açısından dikkatli olunmalı ve travma sonrasında takipte endokrinolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren 30 hastanın hipofiz yetmezliği sıklığı %16.6 olarak izlendi. Sağlıklı kontrol grubunda hipofiz yetmezliği tespit edilmedi.
2. Maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda izlenen hipofiz yetmezliğinde hastaların tamamında izole GH eksikliği tespit edildi.
3. Kafa travması geçiren hastaların 26'sı (%86.4) erkek, 4'ü(%13.3) kadın olup yaş ortalaması 39.8 ± 14.2 yıl ve travma sonrası geçen süre ortalama 27.5 ± 6.5 ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunun 25'i (%83.3) erkek 5'i(%16.7) kadın olup yaş ortalaması 42.77 ± 11.3 yıl olarak tespit edildi.
4. Maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastalarda GH eksikliği %16.6 olmasının yanında ACTH eksikliği, FSH/LH eksikliği ve TSH eksikliği tespit edilmedi.
5. Maksillofasiyal kırıklı kafa travması geçiren hastaların tamamı hafif kafa travması geçirmiş olup GKS 15 olarak tespit edildi. Hafif kafa travması geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği tespit edilmesi travma sonrası hipofiz yetmezliğinin travmanın şiddetine bağlı olmadığını göstermektedir.
6. Kafa travması geçiren ve GH eksikliği tespit edilen hastalarda VKİ ve bel çevreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi($P > 0.05$).

7. GH eksikliği tanısında glukagon stimulasyon testinde Türk toplumunun cut-off değerlerinin kullanılmasının GH eksikliği tanısı konan hastaların özgüllüğünü artırdığı görüldü.
8. Glukagon stimulasyon testlerinin kafa travması geçiren hastalarda GH pik değerlerini ortalaması belirlenen cut-off'un altında olanlar ile sağlıklı kontrol grubu GH pik değerleri ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi($P<0.005$).
9. Glukagon stimulasyon testlerinin kafa travması geçiren hastalarda kortizol pik değerleri ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu kortizol pik değerleri ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($P>0.005$).
10. 1 mcg ACTH stimulasyon testi yapılan hastalarda kortizol pik değerlerinin ortalamasına bakıldığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi($P>0.05$).
11. GH eksikliği olan ve olmayan hastaların biyokimyasal parametrelerinin, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin karşılaştırılmasında; VKİ, bel çevresi, LDL, total kolesterol ve trigliserid seviyeleri GH eksikliği olanlarda, olmayanlara göre ve kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu($P>0.05$). Ancak hipofiz yetmezliği tespit edilen hastalarda homa skoru, vücut yağ kütlesi, insülin ve açlık kan şekeri ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek tespit edildi.
12. Kontrol grubunun TSH düzeyleri ile travma geçiren hastalar ve GH eksikliği tespit edilen hastaların bazal TSH ($p>0.05$) değerleri arasındaki fark anlamlı değildi.
13. Kontrol grubunun FSH düzeyleri travma geçiren hastalar ve GH eksikliği tespit edilen hastaların bazal FSH ($p>0,005$) değerleri arasındaki fark anlamlı değildi.
14. Kontrol grubunun LH düzeyleri ile travma geçiren hastalar ve GH eksikliği tespit edilen hastaların bazal LH ($p>0.05$) değerleri arasındaki fark anlamlı değildi.
15. Kontrol grubunun PRL düzeyleri travma geçiren hastalar ve GH eksikliği tespit edilen hastaların bazal PRL ($P>0.05$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark anlamlı değildi.

16. Kontrol grubunun ACTH düzeyleri travma geçiren hastalar ve GH eksikliği tespit edilen hastaların bazal ACTH ($P>0.05$) değerleri arasında istatistiksel olarak fark anlamlı değildi.
17. Gruplar klinik olarak semptom ve bulgular açısından karşılaştırıldığında halsizlik, yorgunluk, hipotansiyon, kabızlık, amnezi, libido kaybı ve DM yönünden istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir($P>0.5$).
18. Sonuç olarak maksillofasiyal kırıklı travma geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği gelişebilmektedir. Kafa travması geçiren hastalarda hipofiz yetmezliği açısından dikkatli olunmalı ve travma sonrası takipte bu açıdan tetkik edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaos WT, Spetzler Rf, Pendl G, Perneczky A, Lang J. Color atlas of microneurosurgery. pp. 27-36, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1985.
2. Tascioglu B. Sellar Bölge Anatomisi, Türk Nöroşirürji Dergisi, 2006, Cilt 16,sayı: 2, 75-76.
3. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, Bernabeu I. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:278- 84.
4. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1169-72.
5. Poggi M, Monti S, Lauri C, et al. Primary boş sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications. Ann Ist Super Sanita 2012; vol.48, no.1:91-96.
6. Standring S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone 2005; p:381-383.
7. Moore KL, Persaud TVN: The developing human, clinically oriented embryology; VII. Edition, Ch. 18, The nervous system, Saunders pp.445-448, 2003.
8. Sadler TW: Langman's Medical Embryology. X. Edition, Ch.17, Central nervous system, Lippincott Williams & Wilkins. pp. 301, 2006.
9. Mullis PE: Transcription factors in pituitary development. Molecular and Cellular Endocrinology 185:1-16, 2001.
10. Braundwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. Section 1; Part 15; Ch:333. New York: McGrawHill;2004. p.2196-2200.
11. Çorapçioğlu D. Nöroendokrinoloji. İliçin G, Biberoğlu K,Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2012;2: 1923-1925.

12. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, IX. Ed, Ch 75, W.B.Saunders Company 1996; pp:933-935.
13. Kliegman R. Nelson textbook of pediatrics. Saunders Elsevier Philadelphia 2007.
14. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. Mayo Clin Proc 1990; 65: 461-474.
15. Burrows HL, Birkmeier TS, Seasholtz AF, Camper SA. Targeted ablation of cells in the pituitary primordia of transgenic mice. Mol Endocrinol 1996; 10: 1467-1477.
16. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. Endocrinology 1985; 116: 359-363.
17. Liu JW, Ben-Jonathan N. Prolactin-releasing activity of neurohypophysial hormones: structure-function relationship. Endocrinology 1994; 134: 114-118.
18. Riddle O. Prolactin in Vertebrate Function and Organization. J Natl Cancer Inst 1963; 31: 1039-1110.
19. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. Endocr Rev 1990; 11: 177-199.
20. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Prog Horm Res 1980; 36: 53-88.
21. Schneider HJ et al. Hypopituitarism. Lancet 2007 369 1461-70.
22. Molitch ME. Cecil Medicine. 23. Edition, Ch.242, Anterior Pituitary Anatomy and Embryology, Goldman L. Ve Ausiello D, p:1674-91, 2011.
23. Ozata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2011; 51-69.
24. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. Endocrinology 1972; 91: 262-269.

25. Bilezikjian LM, Seifert H, Vale W. Desensitization to growth hormone-releasing factor (GRF) is associated with down-regulation of GRF-binding sites. *Endocrinology* 1986; 118: 2045-2052.
26. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 48-52.
27. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 1998; 21: 553-566.
28. Vigas M, Malatinsky J, Nemeth S, Jurcovicova J. Alpha-adrenergic control of growth hormone release during surgical stress in man. *Metabolism* 1977; 26: 399-402.
29. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V et al. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. *Diabetes* 1976; 25: 167-172.
30. Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res* 1983; 270: 363-367.
31. Richard D, Lin Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 189-197.
32. Ghayee HK, Auchus RJ. Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 289-300.
33. Engler D, Pham T, Fullerton MJ et al. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 367-381.
34. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 451-466.
35. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature* 1986; 319: 326-329.
36. Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 413-435.

37. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and betaendorphin. *Science* 1981; 213: 1394-1397.
38. Raffin-Sanson ML, de Keyser Y, Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 79-90.
39. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998; 19: 269-301.
40. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
41. Greenspan FS, Gardner DG. Basic & clinical endocrinology. Appleton & Lange Stamford, CT 1997.
42. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult. Elsevier Health Sciences 2011.
43. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 1981; 50: 465-495.
44. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19: 673-716.
45. Sofroniew MV. Morphology of vasopressin and oxytocin neurones and their central and vascular projections. *Prog Brain Res* 1983; 60: 101-114.
46. Tetiker N. Endokrinoloji metabolizma ve diabet. İstanbul, 2006, S:39-40.
47. 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.
48. Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z et al. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 931-937.

49. Regal M, Paramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in North Western Spain. *Clin Endocrinol.* (avf) 2001;55(6):775-40.
50. Saygılı F, Zengi A. Hipopituitarizm. *Türkiye Klinikleri* 2006;2 (37):19-25.
51. Rodriguez R, Andersen B. Cellular determination in the anterior pituitary gland: Pit-1 and Prop-1 mutations as causes of human combined pituitary hormone deficiency. *Minerva Endocrinol* 2003;28:123-33.
52. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol (oxf)* 2005;63(2):121-30.
53. Vnencak-Jones CL, Philips JA, Chen EY, et al. Molecular basis of growth hormone gene deletions. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85(15):5615-9.
54. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19(2):155-7.
55. Ezzat S, Asa SL, Couldwell W, et al. The prevalence of adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613-9.
56. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989;70:145-60.
57. Agha A, Sherlock M, Brennan S, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6355-60.
58. Lam KSL, Wang C, Yeung RTT, et al. Hypothalamic hypopituitarism following cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:643-51.
59. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, et al. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(6):777-83.
60. Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am.* 1993;31:1147-53.

61. Jain KC, Varma A, Mahapatra AK. Pituitary abscess: a series of six cases. *Br J Neurosurg.* 1997;11:139-43.
62. Bakshi R, Fenstermaker RA, Bates VE, Ravichandran TP, Goodloe S Jr, Kinkel WR. Neurosarcoidosis presenting as a large suprasellar mass. Magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging* 1998;22:323-6.
63. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2451-5.
64. Emral R. Ön hipofiz bezi yetersizliğinin nedenleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* Cilt 57, Sayı 1, 2004:45-52.
65. Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(5):481-8.
66. Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Jul 27;11:1835-43.
67. Agha A, Rogers B, Sherlock M, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4929-36.
68. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, et al. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005;118(12):1416-23.
69. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(4):573-9.
70. Dawodu ST. Traumatic brain injury (TBI) -Definition, epidemiology, pathophysiology. <http://emedicine.medscape.com/article/326510-overview>(Mar 03, 2015).
71. Smith ER, Hanjani SA. Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-elevated-intracranial-pressure-in-adult> source= see link§ion Name Types of monitors&anchor H12#H12 (Jul 10, 2013).

72. Biros MH, Heegaard WG; Head Injury, Rosen's Emergency Medicine 8th Edition, C:41 p:339-367.
73. Wright DW, Merck LH. Head Trauma in Adults and Children Judith E. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7e. S: 21 p:4064-4091 2010: McGraw-Hill Professional.
74. McBride W. Intracranial epidural hematoma in adults. <http://www.uptodate.com/contents/intracranial-epidural-hematoma-in-adults>(Nov13, 2013).
75. Surgeons, A.C.O. ATLS, W. Chapleau, Editor 2011 C:6 p: 132-151.
76. Hemphill JC, Phan N. Traumatic brain injury: Epidemiology, classification, and pathophysiology. [http://www.uptodate.com/contents/traumatic brain injury epidemiology-classification-and-pathophysiology](http://www.uptodate.com/contents/traumatic-brain-injury-epidemiology-classification-and-pathophysiology)#H9uptodate(Apr 13, 2013).
77. Tanrıverdi F, Unluhizarci K., Kocyigit İ., et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Ann Intern Med* 2008 148 827-831.
78. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, et. al. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:360-366.
79. Kathryn E, Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT Classification of traumatic brain injury for targeted therapies *Journal of Neurotrauma* 25:719-738(july 2008).
80. de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16: 63-86.
81. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587-1609.
82. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923-931.
83. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 597-606.

84. Guitelman M, Basavilbaso NG, Vitale M. Primary Boş Sella (PBS): a review of 175 cases. Springer published online: 09 August 2012.
85. Altun BU. Endokrinolojide Temel ve Klinik ve Temel Bilgiler. Nobel Tıp Kitapevleri, 2011; 2-10.
86. Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 7. Baskı 2014.
87. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of Anterior Pituitary Insufficiency 3 and 12 Months After Traumatic Brain Injury. European Journal of Endocrinology. 2006 154:259-265.
88. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB. Glucocorticoids & Adrenal androgens. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), Basic & Clinical Endocrinology (5th edition) Prentice- Hall International Inc. pp. 317-358, London 1997.
89. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol 1987; 26:221-6.
90. Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsfenoidal pituitary surgery. Clin Endocrinol 1997; 46:21-7.
91. Bates AS, Evans AJ, Jones P, Clayton RN. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. Clin Endocrinol 1995; 42:4 25-30.
92. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 379-81.
93. Mocan BÖ, Oğuz KK. Hipofiz Adenomlarının Görüntülemesi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008; s:116-135.
94. Plumpton FS, Besser GM. The adrenocortical response to surgery and insulin induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. Br J Surg 1969; 56: 216-219.

95. Wallace JM, Harlan WR. Significance of Epinephrine in Insulin Hypoglycemia in Man. *Am J Med* 1965; 38: 531-539.
96. Fish HR, Chernow B, O'Brian JT. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. *Metabolism* 1986; 35: 763-780.
97. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose adrenocorticotropin test. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 27-33.
98. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2350-2354.
99. Burke CW. The pituitary megatest: outdated? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 133-134.
100. Dickstein G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 25-30.
101. Borm K, Slawik M, Seiler L et al. Is the plasma ACTH concentration a reliable parameter in the insulin tolerance test? *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 535-541.
102. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J et al. Glucagon is an ACTH secretagogue as effective as hCRH after intramuscular administration while it is ineffective when given intravenously in normal subjects. *Pituitary* 2000; 3: 169-173.
103. Yuen KC, Biller BM, Molitch ME, Cook DM. Clinical review: Is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2702-2707.
104. Mitchell ML, Byrne MJ, Silver J. Growth-hormone release by glucagon. *Lancet* 1969; 1: 289-290.
105. Conceicao FL, da Costa e Silva A, Leal Costa AJ, Vaisman M. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1065-1070.

106. Berg C, Meinel T, Lahner H et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 477-482.
107. Giuffrida FM, Berger K, Monte L et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 77-81.
108. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J et al. Interaction between glucagon and human corticotropin-releasing hormone or vasopressin on ACTH and cortisol secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 99-104.
109. Leong KS, Walker AB, Martin I et al. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 463-468.
110. Ghigo E, Bartolotta E, Imperiale E et al. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 849-854.
111. Rao RH, Spathis GS. Intramuscular glucagon as a provocative stimulus for the assessment of pituitary function: growth hormone and cortisol responses. *Metabolism* 1987; 36: 658-663.
112. Karaca Z, Ayhan L, Tanrıverdi F, et al. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Pituitary*. 14:134-140, 2011.
113. Littley MD, Gibson S, White A, Shalet SM. Comparison of the ACTH and cortisol responses to provocative testing with glucagon and insulin hypoglycaemia in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 527-533.
114. Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. *J Clin Invest* 1994; 93: 1828-1833.

115. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ et al. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 141-146.
116. Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-778.
117. Rasmuson S, Olsson T, Hagg E. A low dose ACTH test to assess the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 151-156.
118. Dokmetas HS, Colak R, Kelestimur F et al. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3713-3719.
119. Shankar RR, Jakacki RI, Haider A et al. Testing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in survivors of childhood brain and skull-based tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1995-1998.
120. Kelestimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 823-826.
121. Izzo G, Tirelli A, Angrisani E, Cannaviello G, Cannaviello L, Puzziello A, Vatrella A, Vitale M Pituitary dysfunction and its association with quality of life in traumatic brain injury. *Int J Surg*. 2016 Apr;28 Suppl 1:S103-8. doi: 10.1016/2015.05.056. Epub 2015 Dec 17.
122. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 603-609.
123. Courtney CH, McAllister AS, McCance DR et al. The insulin hypoglycaemia and overnight metyrapone tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 309-312.

124. Ünal S, Hastalıklar CYB. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, Akalın S (Ed): Temel İç Hastalıkları. Cilt 2: 2128-2131.
125. Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P et al. The corticotropin-releasing hormone stimulation test: a possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58: 1064-1067.
126. Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans. In vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for CRF mediation of the diurnal rhythm of ACTH. J Clin Invest 1988; 81: 766-774.
127. Michelson D, Stone L, Galliven E et al. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 848-853.
128. Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care,1992, 30: 473-83.
129. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. Lancet 1998; 352:127-134.
130. Tanrıverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. Clin Endocrinol 2007; 66:360-6.
131. Ghajar J. Traumatic brain injury. Lancet 2000; 356: 923-29.
132. Finfer SR, Cohen J. Severe traumatic brain injury. Resuscitation 2001; 48: 77-90.
133. Bruns J Jr, Hauser WA, The epidemiology of traumatic brain injury: a review. Epilepsia 2003. 44 Suppl 10:2-10.
134. Jager TE, Traumatic brain injuries evaluated in U.S. emergency departments, 1992-1994. Acad Emerg Med 2000;7:134-40.
135. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, et al. Descriptive Epidemiology of Head Injury in Romagna and Trentino. Neuroepidemiology 2002; 21: 297-304.

136. 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.
137. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000; 93: 743-752.
138. Schneider HJ, Andermahr IK, Ghigo E, Stalla GK, Agha A, hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage a systematic review. *JAMA* 26, 2007.
139. Baek C, Kim Y, Kim J, Park J. Isolated adrenocorticotrophic hormone or thyrotropin deficiency following mild traumatic brain injury: three cases with long term follow-up; *Korean J neurotrauma* 2015;11(2); 139-143.
140. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336:285-288.
141. 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.
142. 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.
143. Burman P, Deijen JB. Quality of life and cognitive function in patients with pituitary insufficiency. *Psychother Psychosom* 1998; 67:154-167.
144. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989; 1:1221-5.
145. Hipofiz Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 5. Baskı 2011.
146. Melmed S, Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation. In: Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds), *Williams Textbook of Endocrinology* (12th ed) Elsevier, Philadelphia 2010, pp. 83-126.

147. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kula M, Guven M, Bayram F, Kelestimur F. Effects of 18-month of growth hormone (GH) replacement therapy in patients with Sheehan's syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2005; 15:231-7.
148. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency: benefits and cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2006; 6:131-8.
149. Bondanelli M, Rosaria AM, Zatelli CM. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 679-691.
150. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
151. Pentelenyi T, Kammerer L (1977) Changes in blood glucose after head injury. *Injury* 8: 264.
152. Pentelenyi T, Bezegh A, Fekete M, et al. Endocrine changes caused by acute traumatic and non-traumatic brain lesions. *Neurological Surgery*. Thieme, Stuttgart New York. *Neurochirurgia* (Stuttg) 1981: (Suppl): 188.
153. Pentelenyi T. Significance of Endocrine Studies in the General Assessment and Prediction of Fatal Outcome in Head Injury. *Acta Neurochir* 1992: (Suppl) 55: 21-24.
154. Popovic V, Leal A, Micic D, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000; 356:1137-1142.
155. Melmed S. Idiopathic Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2187-97.
156. Hoeck HC, Vestergaard P, Jakobsen PE, Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133:305-12.

157. Klose M, Stochholm K, Janukonyte J, Christensen L, Frtstyk L, Andersen M, Laurberg P, Christiansen J, Rasmussen U. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set up: from the danish national study on posttraumatic hypopituitarism; *J Clin Endocrinol Metab*, January 2014, 99: 101-110.
158. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6085-6092.
159. Kelestimur F. Chronic trauma in sports as a cause of hypopituitarism. *Pituitary* 2005; 8:259-262.
160. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol* 1991; 12:209-230.
161. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1353-1361.
162. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21:685-696.
163. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol* 2008; 159:7-13.
164. Tanriverdi F, Alp E, Demirarslan H et al. Investigation of pituitary functions in patients with acute meningitis: A pilot study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:489-491.
165. Drury MI, O'Lochlainn S, Sweeney E. Complication of tuberculous meningitis. *Br Med J* 1968; 842.
166. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol*, 2004; 1320-1326.

167. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 371–377.
168. Waters RJ, Nicoll JA. Genetic influences on outcome following acute neurological insults. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 105-10.
169. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Caglayan AO, Ozkul Y, Dundar M, 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.
170. Kelestimur F, Tanriverdi F, Atmaca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF. Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 28-32.
171. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003; 6: 181–188.
172. Silva P, Bhatnagar S, Herman S, Zafonte R, Klibanski A, Miller K, Tritos N. Predictors of hypopituitarism in patients with traumatic brain injury; *Journal of Neurotrauma* 32,november 2015; 1789-1795.
173. Krewer C, Schneider M, Schneider H, Andermahr I, Buchferder M, Faust M, Berg C, Wallaschofski H, Renner C, Kopczak A. Neuroendocrine disturbances one to five or more years after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: data from the German database on hypopituitarism; *Journal of Neurotrauma* x:1-10,2016.
174. Alson RL. 2012. Head trauma. In: Campbell JE, editor. *International trauma life support for emergency care providers*. 7th ed. New Jersey: Pearson Education, Inc. 172- 192.
175. American College of Surgeons Committee on Trauma. 2012a. Appendix b: Biomechanics of injury. *Advanced trauma life support student course manual*. 9th ed. Chicago. American College of Surgeons. 1-7.
176. American College of Surgeons Committee on Trauma. 2012b. Initial assessment and management. *Advanced trauma life support student course manual*. 9th ed. Chicago; American College of Surgeons. 1-23.

177. Arslan ED, Solakoglu AG, Komut E, Kavalci C, Yilmaz F, Karakilic E, Durdu T, Sonmez M. 2014. Assessment of maxillofacial trauma in emergency department. *World J Emerg Surg.* 9, 13-14.
178. Bagheri SC, Dierks EJ, Kademani D, Holmgren E, Bell RB, Hommer L, Potter BE. 2006. Application of a facial injury severity scale in craniomaxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg.* 64, 408-414.
179. Bagheri SC, Dimassi M, Shahriari A, Khan HA, Jo C, Steed MB. 2008. Facial trauma coverage among level-1 trauma centers of the united states. *J Oral Maxillofac Surg.* 66, 963-967.
180. Bailitz J. 2011. Trauma to the face. In: Tintinalli JE, editor. *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide.* 7th ed. New York: Mc-Graw Hill. 1730-1738.
181. Greaves I, Porter K, Garner J, editors. 2009b. *Maxillofacial injuries. Trauma care manual.* 2nd ed. London: Edward Arnold Ltd. 113-123.
182. Boffano P, Roccia F, Zavattero E, Dediol E, Uglesic V, Kovacic Z, Vesnaver A, Konstantinovic VS, Petrovic M, Stephens J, Kanzaria A, Bhatti N, Holmes S, Pechalova PF, Bakardjiev AG, Malanchuk VA, Kopchak AV, Galteland P, Mjoen E, Skjelbred P, Bertin H, Marion F, Guiol J, Corre P, Loes S, Lekven N, Laverick S, Gordon P, Tamme T, Akermann S, Karagozoglu KH, Kommers SC, Forouzanfar T. 2015b. Assault-related maxillofacial injuries: The results from the european maxillofacial trauma (EURMAT) multicenter and prospective collaboration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 119, 385-391.
183. Naveen Shankar A, Naveen Shankar V, Hegde N, Sharma, Prasad R. 2012. The pattern of the maxillofacial fractures - a multicentre retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg.* 40, 675-679. Neuman MI, Bachur RG. 2015. Orbital fractures.
184. Kostakis G, Stathopoulos P, Dais P, Gkinis G, Igoumenakis D, Mezitis M, Rallis G. 2012. An epidemiologic analysis of 1,142 maxillofacial fractures and concomitant injuries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 114, 69-73.

185. Arslan ED, Solakoglu AG, Komut E, Kavalci C, Yilmaz F, Karakilic E, Durdu T, Sonmez M. 2014. Assessment of maxillofacial trauma in emergency department. *World J Emerg Surg.* 9, 13-14.
186. Isik D, Gonullu H, Karadas S, Kocak OF, Keskin S, Garca MF, Eseoglu M. 2012. Presence of accompanying head injury in patients with maxillofacial trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 18, 200-206
187. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastela G, Seluklu A, Unluhizarci K, Casanueva FF, Kelestimur F. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity. *J. Neurotrauma* 2013 Aug 15;30(16):1426-33
188. Tanriverdi F, Schneider H, Aimaretti G, Brent E, Masel, Felipe F. Casanueva, and Kelestimur F. Pituitary Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Clinical and Pathophysiological Approach. *Endocrine Reviews* 36: 305–342, 2015

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. O. Onur DALOĞLU'na ait **Kırıklı Maksillofasiyal Kafa Travması Geçiren Hastalarda Hipofiz Fonksiyonlarının ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi** adlı çalışma, jürimiz tarafından **İç Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

10.11.16

İmza

Danışman : Prof. Dr. Fatih TANRIVERDİ

Üye

Prof. Dr. Bülent Güler

Üye

Doç. Dr. Mustafa Kalkan