



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE

HASTALIKLARI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**ÇOKLU HİPOFİZ HORMON EKSİKLİĞİ TANILI OLGULARIN
KLİNİK, LABORATUVAR VE İZLEMLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşegül ELVAN TÜZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Semra ÇETİNKAYA

ANKARA

2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkılarıyla yöneten, tezimin her aşamasında bana sabırla ve anlayışla yol gösteren tez danışmanım Doç Dr Semra ÇETİNKAYA'ya,

Endokrinoloji eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan, iyi niyetli ve hoşgörüsü ile desteğini her zaman yanımda hissettiğim hocam sayın Prof. Dr. Zehra AYCAN'a,

Bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bizlere örnek olan, her zorlukta yanımda olup desteklerini esirgemeyen eğitim sorumlumuz Uzm Dr Pelin ZORLU'ya, Doç. Dr. Saliha ŞENEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Pediatri Kliniği'nin saygıdeğer öğretim üyelerine ve yandal uzmanlarına, yoğun çalışma temposunda zorlukları beraber aştığımız asistan arkadaşlarıma, pediatride çalışmanın zorluklarına rağmen özveriyle çalışan pediatriinin değerli hemşireleri, sekreterleri ve personellerine,

Beni var eden, büyüten, yetiştiren, her halimle seven, sevgi ve emeğini eksik etmeyen annem ve babama,

Asistanlık hayatımın tüm aşamalarında bana her türlü desteği veren, her koşulda sevgisini hissettiren, eşim Ergin TÜZ'e,

En içten teşekkür, sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşegül ELVAN TÜZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipofiz Bezinin Tarihçesi	2
2.2. Hipofiz Bezinin Embriyolojisi ve Anatomisi	3
2.3. Hipofiz Bezi Hormonları	4
2.3.1. Adenohipofiz Hormonları	4
2.3.2. Nörohipofiz Hormonları	6
2.4. Hipopituitarizm	6
2.4.1. Hipopituitarizmin Edinsel Nedenleri	12
2.5. Hipopituitarizmin Klinik Bulguları	15
2.6. Hipopituitarizmde Tanı	18
2.7. Hipofiz Bezinin Radyolojik Görüntülemesi	22
2.8. Hipopituitarizm Tedavisi ve İzlemi	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Endokrinoloji Kliniği Antropometri Değerlendirme Standartları	28
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	29
3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	31
4.1. Olguların Doğum Şekli, Doğum Boyu ve Doğum Ağırlıkları	31
4.2. Olguların Özgeçmiş Öyküleri	32
4.3. Olguların Başvuru Yaşları	32
4.4. Olguların Başvuru Şikayetleri	32

4.5. Olguların Başvuru Antropometrileri.....	34
4.6. Olguların Hormonal Değerlendirilmesi	36
4.6.1. Başvuru.....	36
4.6.2. İzlem.....	37
4.7. Olguların Başvuru Anlarındaki BH Aksı ile İlgili Laboratuar Değerlendirme Sonuçları.....	40
4.8. Olguların BH Tedavi Yanıtları	43
4.9. Olguların Hipofiz MR Bulguları.....	46
4.10. Olgulara Eşlik Eden Anomaliler	47
4.11. Olguların Son Kontrol Antropometrileri	48
4.12. Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliği Tanısı Alma Süreci Geciken Olgular	50
4.13. Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliği Tanısı Alma Süreci Gecikmeyen Olgular	51
4.13.1. Yenidoğan Kliniği	51
4.13.2. Bebek Servisi.....	52
4.13.3. Genel Pediatri Polikliniği	52
4.13.4. Çocuk Nöroloji Kliniği.....	53
4.13.5. Çocuk Cerrahi Kliniği	53
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	76

ÖZET

AMAC: Çoklu hipofiz hormon eksikliği iki veya daha fazla hipofiz hormonun yetersiz sentez ve salınımı sonucu gelişen klinik bir tablodur. Klinik bulgular; eksik olan hormonlara, eksikliğin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişkenlik gösterir ve hormon eksiklik belirtileri, klinik tecrübe olmazsa ve tanıdan şüphelenilmezse; gözden kaçırılabilir. Çalışmamızda, kliniğimizde izlenmekte olan çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olgularımızın tanı alma süreçlerini, klinik, laboratuvar ve izlemlerinin değerlendirilmesini, elde ettiğimiz bilgilerle öncelikle genel pediatri hekimlerinin bu hastalıkla ilgili farkındalığının artmasını, erken zamanda uygun tedavinin başlanmasını ve izlemede önemli olabilecek durumları belirlemeyi amaçladık.

METOD: 1 Ocak 1999 ile 30 Kasım 2015 tarihleri arasında, hastanemiz çocuk endokrin kliniğinde ‘çoklu hipofiz hormon eksikliği’ tanısı ile izlenen ve izlem verileri olan 45 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların dosya bilgilerinden; başvuru, izlem, klinik, laboratuvar bilgileri, başvuru anında olan ve takipte gelişen ön hipofiz hormon eksiklikleri, uyarı testi yanıtları, hipofiz MR bulguları, büyüme hormonu tedavisi öncesi/sonrası yıllık uzama hızları, eşlik eden hastalıkları geriye dönük olarak elde edildi. Veriler uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmada, erkek/kız oranı 1,25 idi. Olguların ortalama doğum ağırlıkları, doğum boyları normal idi ve cinsiyete göre farklılık bulunmadı. Özgeçmiş sorgularında; 11 olguda (% 24,4) sarılık, beş olguda (% 11,1) kolestaz, 12 olguda (%26,7) ise hipoglisemi öyküsü mevcuttu. Büyüme geriliği ve boy kısalığı, en erken süt çocukluğu döneminde farkedilmiş olup, okul çağı ve adolesan dönemde ilk sıradaki başvuru yakınması idi. Başvuruda ortalama yaşları $5,6 \pm 3,9$ yıl, ortalama kemik yaşları $3,5 \pm 2,3$ yıl,

boy SDS değerleri $-3,5\pm1,4$, vucut ağırlığı SDS değerleri $-2,5\pm1,6$, VKİ SDS değerleri $-0,3\pm1,2$ idi. Başvuruda olguların 1/3'ünde BH, TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği; 1/5'inde BH, TSH, ACTH eksikliği; yaklaşık 1/6'sında BH, TSH eksikliği saptandığı, IGF-1 SDS değerlerinin, iki erkek olgu dışında -2 SDS değerinin altında olduğu, büyüme hormonu uyarı testlerinde, ortalama doruk yanıtın 5 ng/ml'nin altında olduğu, büyüme hormonu tedavisi sonrası 1. ve 2. yıl sonu ortalama uzama hızlarının $11,4\pm3,1$ (7,9-23) ve $7,8\pm2,2$ (3,8-12) cm olduğu, % 86 olguda hipofiz MR görüntülemeye anatomik bozukluk bulunduğu saptandı. Sadece bir olguda santral diyabet insipit çoklu hipofiz hormon eksikliğine eşlik etmekte idi. Tedavi komplikasyonları olarak, altı olguda (% 33,4) osteoporoz, beş olguda (% 27,7) dislipidemi, bir olguda da (% 5,6) kronik karaciğer hastalığı geliştiği görüldü. Çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı alma süreci geciken iki olgu mevcuttu. İzlemede santral hipotiroidizm, hipogonadotropik hipogonadizm ve santral adrenal yetmezlik durumlarının zaman içinde tabloya eklendiği olgular olduğu belirlendi.

TARTIşMA: Boy kısalığı, hipoglisemi, inmemiş testis, kolestaz durumlarında çoklu hipofiz hormon eksikliği akla gelmelidir. Doğum boyu ve doğum ağırlığının bilgi verici olmadığı, boya göre ağırlığın normal olduğu unutulmamalıdır. şüphe duyulduğunda ön hipofiz hormonlarının değerlendirmesi önemlidir. Ön hipofize ait tek bir hormon eksikliği bile saptansa, diğer hipofizer hormon eksiklikleri taranmalıdır. Tanı alan olgularda da izlemede ön hipofize ait başka hormon eksikliklerinin gelişebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Çoklu hipofiz hormon eksikliği, boy kısalığı, hipoglisemi, inmemiş testis, kolestaz

ABSTRACT

PURPOSE: Multiple hypophyseal hormone deficiency is a clinical situation which come in sight because of insufficient synthesis and release of hypophyseal hormones. Clinical findings various on which hormone is lack; degree of insufficiency, timing of show up and these findings won't not be noticed if there is no clinical experience and no suspicion about diagnosis. In our study, we aimed to increase the awareness of general pediatricians about this illness, start to treatment as quick as possible with early diagnosis and the specify the situations may become important in follow-up period; by the knowledge which we attained from the patients with multiple hypophyseal hormone insufficiency in our clinic with process of diagnosis, evaluation of clinical and laboratuary findings and disease progress.

METHOD: 45 cases included with the diagnosis of “multiple hypophyseal hormone deficiency” who have had follow-up data in our pediatric endocrinology clinic between 01 January 1999 and 30 October 2015. The data of appeal, follow-up, clinic, laboratuary donnees, hypophyseal hormone deficiency which exist in the time of appeal to the hospital and the follow-up process, stimulation test results, hypophysis MRI findings, the growth speed before and after growth hormone treatment, coexisting disease retracted retrospectively from the cases' file info. The datas analysed by proper statistical method.

FINDINGS: The boy/girl ratio was 1,25 in this study. The average birth weight and birth heigth of the cases was normal and there was no difference by gender. In the medical history, 11 (%24,4) cases with jaundice; 5 (%11,1) cases with cholestasis; 12 (%26,7) cases with hypoglysemia were exist. Growth retardation and the short stature detected earliest in the period of infancy; and was the first complaint in the period of school age and

adolescence. At appeal, mean age was $5,6\pm 3,9$; mean bone age was $3,5\pm 2,3$ years; height SDS values was $-3,5\pm 1,4$; bodyweight SDS values was $-2,5\pm 1,6$; VKI SDS values was $-0,3\pm 1,2$. At appeal 1/3 of cases was lack of GH, TSH, ACTH, FSH/LH; 1/5 of cases was lack of GH, TSH, ACTH; approximately 1/6 of cases was lack of GH, TSH; the SDS value of IFG-1 level was under -2 SDS except 2 male cases, average peak response was under 5 ng/ml in growth hormone stimulation tests. After the growth hormone treatment, mean growth rate at the end of 1st and 2nd year was $11,4\pm 3,1$ (7,9-23) and $7,8\pm 2,2$ (3,8-12) cm. There was disruption at hypophysis MRI in the %86 of cases. Just in one case, central diabetes insipidus was accompanying to the multiple hypophyseal hormone deficiency. Treatment complications are osteoporosis in 6 cases (%33,4); dyslipidemia in 5 cases (%27,7); chronic liver disease development in 1 case (%5,6). There were 2 cases that multiple hypophyseal hormone deficiency diagnosis got late. At follow-up, there were some cases that central hypothyroidism, hypogonadotropic hypogonadism and central adrenal insufficiency situations added to the existing problem.

DISCUSSION: Multiple hypophyseal hormone deficiency should be remember in the situations of short stature, hypoglycemia, undescended testes and cholestasis. Birth weight and birth height are not informative and it should not be forgotten that weight-for-height is normal. If in doubt it is important to evaluate anterior hypophyseal hormones. Even if just one hypophyseal hormone is lack, it is crucial to look for all other hypophyseal hormones for if there is another insufficiency. When a case diagnosed with this situation, it shouldn't be forgotten that in follow-up, may develop another anterior hypophyseal hormone insufficiency.

Keywords: Multiple hypophyseal hormone deficiency, short stature, hypoglycemia, undescended testes, cholestasis.

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BH	: Büyüme hormonu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRH	: Kortikotrop salgılatıcı hormon ('Corticotropin releasing hormone')
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
GHRH	: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ('Growth hormone releasing hormone')
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon ('Gonadotropin releasing hormone')
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin ('Human chorionic gonadotropin')
IGF	: İnsüline benzer büyüme faktörü ('Insulin like growth factor')
IGFBP-3	: İnsüline benzer büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 ('Insulin like growth hormone binding protein 3')
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LH	: Luteinize edici hormon
LT4	: Levotiroksin
MR	: Manyetik rezonans
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
POMC	: Proopyomelanokortin
PRL	: Prolaktin
SDS	: Standart deviasyon skoru
SOD	: Septo optik displazi
SPSS	: 'Statistical Package for Social Sciences'
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon ('Thyrotropin releasing hormone')
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1.	Hipopituitarizmin Konjenital ve Edinsel Nedenleri	7
Tablo 2.	Hipofiz Transkripsiyon Faktör Mutasyonları ve İlgili Hormon Eksiklikleri.....	11
Tablo 3.	Olguların Doğum Ağırlıkları ve Boylarının Cinsiyete Göre Karşılaştırması	32
Tablo 4.	Olguların Yenidoğan, Süt Çocukluğu, Kreş/Okul Çağı ve Adolesan Döneme Göre Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı.....	33
Tablo 5.	Olguların Başvuru Antropometri Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırması	35
Tablo 6.	Olguların Başvuru Takvim Yaşı, Kemik Yaşı ve Aile Boy Ortalamalarının Cinsiyete Göre Karşılaştırması	36
Tablo 7.	Olguların Ön Hipofiz Hormon Eksikliklerinin Dağılımı.....	39
Tablo 8.	Olguların Başvuru IGF-1 SDS Değerleri.....	41
Tablo 9.	Olguların Başvuru IGFBP-3 SDS Değerleri.....	41
Tablo 10.	Pubertal Durum ile Yıllara Göre Büyüme Hızı SDS'leri Arasındaki İlişki.....	46
Tablo 11.	Olguların Hipofiz MR Bulguları Dağılımı	47
Tablo 12.	Olgularda Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliğine Eşlik Eden Anomaliler	48
Tablo 13.	Olguların Son Kontrol Takvim Yaşı ve Antropometri Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırması	49
Tablo 14.	Tüm Olgulara Ait Veriler.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Hipofiz Bezinin Embriyolojik Gelişimi ve İlgili Transkripsiyon Faktörleri	8
Şekil 2.	Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	31
Şekil 3.	Olguların Yenidoğan, Süt Çocukluğu, Kreş/Okul Çağı ve Adolesan Döneme Göre Başvuru Şikayetlerinin Olgu Sayısına Göre Grafikselsel Gösterimi.....	34
Şekil 4.	Başvuru Anında Hormon Eksiklikleri	37
Şekil 5.	İzlemde Hormon Eksiklikleri.....	38
Şekil 6.	Olguların Hipofiz Hormon Eksikliklerinin Sayı Olarak Grafikselsel Sunumu.....	40
Şekil 7.	Olguların BH Uyarı Testlerindeki Ortalama Doruk BH Yanıt Değerleri	42
Şekil 8.	Olguların İlk BH Uyarı Testlerindeki Doruk BH Yanıt Değerleri	42
Şekil 9.	Olguların İkinci BH Uyarı Testlerindeki Doruk BH Yanıt Değerleri	43
Şekil 10.	Olguların BH Tedavisi Öncesi ve Sonrası Uzama Hızı Yanıtları.....	45
Şekil 11.	Olguların BH Tedavisi Öncesi ve Sonrası Büyüme Hızı SDS Değerleri	45
Şekil 12.	Olguların Başvuru ve Son Kontrollerindeki Vücut Ağırlığı, Boy ve VKİ SDS Değerlerinin Değişimi	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çoklu hipofiz hormon eksikliği, iki veya daha fazla hipofiz hormonun yetersiz sentez ve salınımı sonucu gelişen klinik bir tablodur (1). Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, yaklaşık 4/100.000/yıl olarak bildirilmektedir (2). Normal hipofiz bezi gelişimi için gerekli olan transkripsiyon faktörlerinde saptanan mutasyonlar çoklu hipofiz hormon eksikliğine neden olmaktadır. Hipopituitarizmin klinik bulguları, eksik olan hormonlara, eksikliğin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişkenlik gösterir. Klinik bulgular nonspesifik olabilir ve şüphelenilmezse; tanı atlanabilir. Öykü ve klinik bulgulardan yola çıkıldığında, hipofiz yetmezliğinden şüphe edilmesi durumunda, hipofiz bezinden ve hedef organlardan salınan hormon düzeylerinin eş zamanlı ölçülmesi ve uygun dinamik testlerin yapılması gerekir (3). Hipopituitarizm tanısında, hipofiz MR incelemesi ile, hipofiz bezi yüksekliği ölçümü ve morfolojik incelemeler de yapılmalıdır. Hormon replasman tedavilerinde, fizyolojik hormon salınımını taklit eden tedavi rejimleri olumlu klinik izleme olanak sağlar (4). Erken tanı ile tedaviye hızla başlayıp; prepubertal dönemde boy kazancı sağlamak, tedavide önemli yer tutar. Hipopituitarizm tanısı alan olguların izlemi ise, multidisipliner bir ekip tarafından, ömür boyu olmalıdır (5).

Çalışmamızda, kliniğimizde izlenmekte olan çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olgularımızın tanı alma süreçlerini, klinik, laboratuvar ve izlemlerinin değerlendirilmesini, elde ettiğimiz bilgilerle öncelikle genel pediatri hekimlerinin bu hastalıkla ilgili farkındalığının artmasını, erken zamanda uygun tedavinin başlanmasını ve izlemde önemli olabilecek durumları belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipofiz Bezinin Tarihçesi

Eski Mısır'da 18. hanedanlık kraliçelerinden Nefertiti'nin kocası olarak bilinen Firavun IV. Amenhotep'in, günümüzde bilim adamları tarafından bir hipofiz hastası olduğu düşünülmektedir. Firavun IV. Amenhotep'in günümüze kadar mumyasına ulaşılamamışsa da, resim ve heykellerinden yola çıkılarak edinilen izlenimler, onun bir akromegali hastası olduğunu düşündürmektedir (6-8). Bu varsayımlar doğru ise, IV. Amenhotep tesadüfen de olsa kayıt altına alınmış en eski hipofiz bezi hastası olarak tarihe geçmiştir.

Hipofiz bezi ile ilgili en eski tanım Galen tarafından yapılmıştır. Galen, hipofiz bezinin beyin ile burun arasındaki 'phlegma' (müküs) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve müküs salgıladığını öne sürmüştür. "....., o kadar ki hayvan dışarıdan darbeler de yese, mümkün olsa da birkaç defa ölüp dirilebilse, yine de bu yapılar kolay kolay zedelenmez" cümlesi ile hipofiz etrafındaki yapıların da çok sağlam olduğunu vurgulamıştır (7-9). Bu tanımlamalar yaklaşık M.S. 150 yıllarına ait olup, fazla değişikliğe uğramadan 18. yüzyıla kadar gelmiş olması şaşırtıcıdır. Hatta, günümüzde kullanılan 'glandula pituitaria' terimi, müküs salgılayan bez anlamını taşımaktadır (10).

18. yüzyıl başlarında De Haen ilk defa hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden söz etmiştir. 1742'de Joseph Lieutaud hipofizyal portal sistemini tariflemiş olup, 1772'de Saucerotte akromegaliye değinmiştir. 1838'de Rathke ise, hipofiz bezi embriyolojisini tarif etmiştir (7). 1907'de Schloffer ilk defa transnasal yolla hipofiz bezine ulaşmıştır. Harvey Cushing ise gerek yaptığı deneysel çalışmalar, gerekse tarif ettiği hastalıklar ve cerrahi yaklaşımlarla hipofiz bezinin tıp dünyasındaki bilimsel yolculuğunda çok büyük bir adım atmıştır (11). 1910 yılında transsfenoidal cerrahiye başlayan Cushing, 20 yılda 247 hasta

opere etmiştir. Boş sella ise ilk olarak 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsilerde tespit edilmiştir (12,13).

2.2. Hipofiz Bezinin Embriyolojisi ve Anatomisi

Hipofiz bezi, sfenoid kemikteki pituiter fossaya yerleşen, transvers çapı yaklaşık 12 mm, anteroposterior çapı yaklaşık 8 mm olan, 0,5-0,9 gram ağırlığında, kıvrımlı renkte, oval şekilli bir bezdir (14,15). Hipofiz bezi, hipofizer sap (infundibulum) ile hipotalamusa hem yapısal hem de fonksiyonel olarak bağlanır ve nöroendokrin aktivitenin odak noktasını oluşturur (16,17).

Hipofiz bezi, adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz) olmak üzere farklı yerleşim, yapı ve fonksiyon gösteren iki kısımdan oluşmaktadır. Embriyolojik olarak adenohipofiz, arka faringeal duvarın dışı doğru epitelyal çıkıntısı olan Rathke poşundan köken alır; nörohipofiz ise diensefalik nöroektoderm kaynaklıdır ve hipotalamusun aşağı büyüyen nöral kısmından köken almaktadır (15,16).

Hipofiz bezinin kanlanması superior ve inferior hipofiz arterler tarafından sağlanmaktadır. Adenohipofiz kanlanması, hipotalamus median eminensi ile ön lob arasında bulunan portal hipofizyal sistem ile sağlanır. Bu portal sistem, hipotalamusta üretilen salgılatıcı ('releasing') hormonların sistemik dolaşıma katılmadan hipofiz bezine ulaşmasını sağlar. Hipofiz bezinden median eminense doğru olan retrograd akım ile de lokal geri besleme mekanizmalarının işlenmesi sağlanır. Bununla birlikte superior hipofizyal arterin dallarından oluşan internal kapiller pleksusun kontraktıl özelliği, hipotalamus ve hipofiz bezi arasındaki lokal kontrole katkı sağlar. Nörohipofiz kanlanması ise özellikle inferior hipofizyal arterin dalları tarafından olur. Adenohipofiz ve nörohipofiz arasında bulunan pars intermedia ise avasküler bir bölümdür (18).

2.3. Hipofiz Bezi Hormonları

2.3.1. Adenohipofiz Hormonları

Adenohipofiz; pars distalis (pars anterior), pars intermedia, pars tuberalis olmak üzere üç kısımdan oluşur ve hipofiz bezinin total volümünün %75'ini oluşturur (19). Adenohipofizden salınan hormonlar; büyüme hormonu (BH), tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH) ve prolaktin (PRL)'dir (20). Adenohipofiz hormonları, portal venöz sistemden kavernoöz sinüse drene olarak sistemik dolaşıma katılırlar ve hedef organa ulaşırlar (21).

Büyüme Hormonu (BH)

Somatotrop hücreler, ön hipofizin lateral kısımlarına yerleşmişlerdir. Büyüme hormonu salınımı, büyüme hormonu salgılatıcı hormon ('growth hormone releasing hormone'; GHRH) tarafından uyarılırken, somatostatin tarafından inhibe edilir. Obezite, hipoglisemi, egzersiz ve fiziksel stres BH salınımını arttıran nedenlerken; hiperglisemi, emosyonel stres BH salınımını baskırlar (22-26).

Büyüme hormonu, karaciğer ve diğer hedef hücrelerde insüline benzer büyüme faktörlerinin ('insulin like growth hormone'; IGF) yapımını tetikler ve bunlar da plazmada IGF bağlayıcı proteine, özellikle de bağlayıcı protein 3'e ('insulin like growth hormone binding protein 3; IGFBP-3) bağlanarak üçlü kompleks oluştururlar. İnsüline benzer büyüme faktörleri hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. İnsüline benzer büyüme faktörü-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef dokuları etkileyerek büyümeyi tetikler (27).

Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)

Tirotrop hücreler, ön hipofizin anteriomedial kısmına yerleşmişlerdir (28). Tiroid stimüle edici hormon, alfa (α) ve beta (β) subünitten oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ile triiyodotironin (T3) salınımını uyarır. Tiroid stimüle edici hormon salınımı, periferik tiroid hormonlarının negatif geri bildirim ('feed back') etkisiyle düzenlenmektedir (29).

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Kortikotrop salgılatıcı hormon ('corticotropin releasing hormone'; CRH), kortikotrop hücrelerden ACTH salınımını uyarır. Adrenokortikotropik hormon sentezi, preopiomelanokortinin (POMC) enzimatik parçalanmasıyla oluşur. Kortizolün ACTH ve CRH üzerine olan negatif geri bildirim etkisi ile de ACTH salınımı inhibe olur. Adrenokortikotropik hormon sekresyonu pulsatildir ve sirkadiyen bir ritim gösterir (30).

Gonadotropik Hormonlar (FSH, LH)

Folikül uyarıcı ve lüteinize edici hormonlar, glikoprotein yapıda, α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşan hormonlardır ve alfa alt birimleri TSH ile aynıdır. Beta alt birim farklıdır ve aktif kısmı oluşturur. Kadınlarda ve erkeklerde FSH ve LH salınımı, gonadotropin salgılatıcı hormonun ('gonadotropin releasing hormone'; GnRH) pulsatil salınımı ile düzenlenir. Gonadal steroidler (kızlarda östrojen, erkeklerde testosteron), negatif geri bildirim etkisi ile gonadotropin salınımını azaltırlar (31). Gonadotropik hormonlar, gonadlar (kadınlarda over, erkeklerde testis) üzerindeki reseptörlere bağlanarak gonadal steroidlerin üretimini ve gametogenezisi uyararak gonadal fonksiyonları düzenlerler.

Prolaktin (PRL)

Laktotrop hücrelerde sentezlenip, salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Prolaktin salınımının kontrolündeki en önemli rol; hipotalamustan salınan dopaminin, PRL oluşumunu inhibe etmesidir. Buna bağlı olarak, hipotalamus hasarı ya da hipotalamik hipofizer portal sistemde oluşan bir blokaj, PRL salınımını arttırır. Halbuki aynı durumda, diğer ön hipofiz hormonlarının salınımında azalma gözlenir. Prolaktinin gebelik ve laktasyon döneminde süt üretimini sağlamasının yanında, metabolik ve üreme işlevleri üzerine birçok etkisi de vardır (32).

2.3.2. Nörohipofiz Hormonları

Nörohipofiz, paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerdeki sekretuar nöronların miyelinsiz aksonlarından oluşmaktadır (33). Nörohipofizden salınan hormonlar; oksitosin ve antidiüretik hormondur ('antidiuretic hormone'; ADH) (21). Antidiüretik hormon, hipotalamusun supraoptik çekirdeğinde sentezlenen ve vücuttaki su dengesini düzenleyen önemli vazokonstriktör bir hormondur (34,35). Oksitosin, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde sentezlenen, emzirme sırasında süt bezlerinin alveol ve kanallarını kuşatan miyoepitelyal hücrelerin kasılmasını uyararak ve süt akışını sağlayan peptid yapıda bir hormondur (33).

2.4. Hipopituitarizm

Hipopituitarizm, bir veya birden fazla hipofiz hormonun yetersiz sentez ve salınımı sonucu gelişen klinik bir tablodur. İki ya da daha fazla hipofiz hormonunun eksikliği 'çoklu hipofiz hormon eksikliği', tüm hipofiz hormonlarının eksikliği ise 'panhipopituitarizm' olarak adlandırılır (1).

Hipopituitarizmin prevalansını gösteren toplum bazlı geniş çalışmalar olmadığından tam olarak prevalans bilinmemektedir. İspanya’da yapılan bir çalışmaya göre prevalans 100.000 de 45.5 olarak bildirilmiştir. İnsidansı ise yaklaşık 4/100.000/yıl vaka olup, yaşla birlikte artış göstermektedir. Hipopituitarizmli hastalarda mortalite oranının normal bireylere göre 1,2-2,2 kat arttığı ve tedavi edilmezse mortalitede artış görüldüğü bildirilmiştir (2).

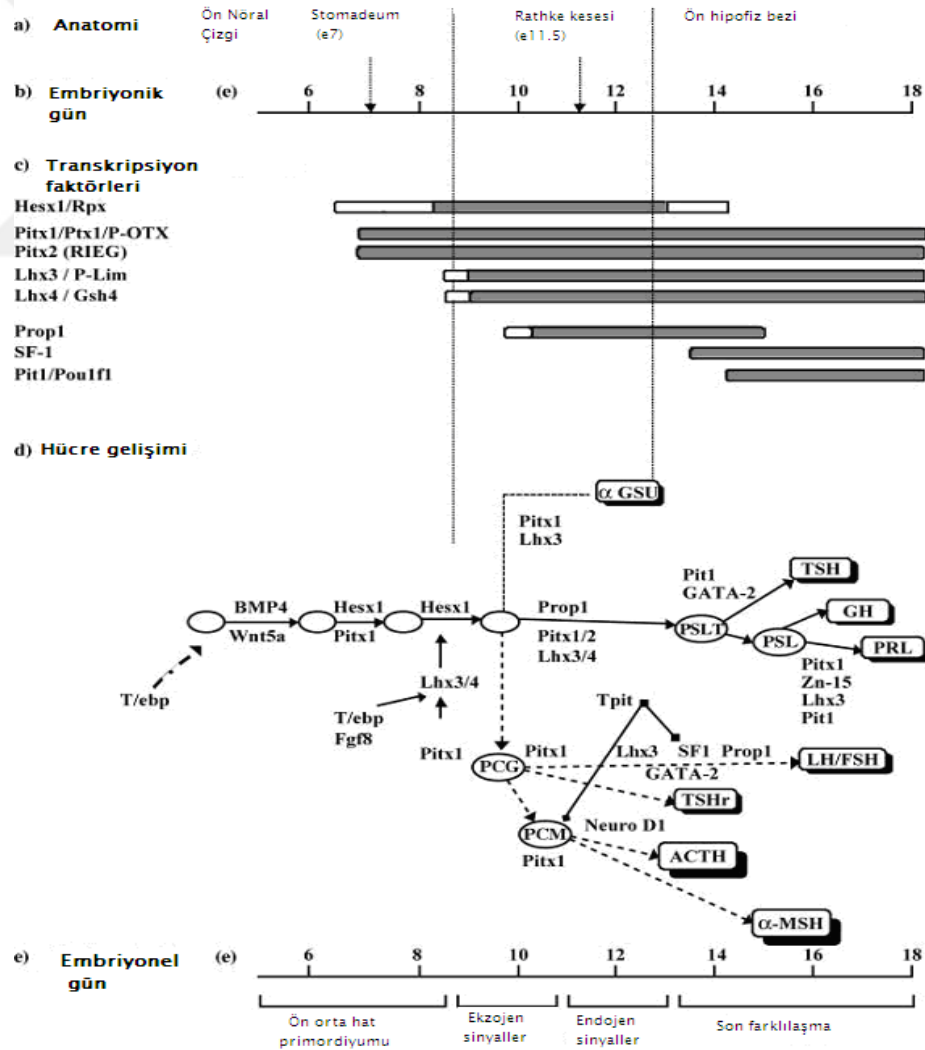
Hipopituitarizm konjenital ve edinsel nedenlere bağlı olarak gelişir (Tablo 1).

Tablo 1. Hipopituitarizmin Konjenital ve Edinsel Nedenleri

<u>Konjenital Nedenler</u>	<u>Edinsel Nedenler</u>
1) Genetik nedenler - PROP 1 mutasyonu - POUF1 (PİT-1) mutasyonu - LHX3 mutasyonu - LHX4 mutasyonu - HESX1 mutasyonu - PTX2-RİEG mutasyonu - SOX2 mutasyonu - SOX3 mutasyonu 2) Gelişimsel bozukluklar - Konjenital hipofiz yokluğu - Hipofiz aplazisi ve hipoplazisi - Boş Sella Sendromu - Ektopik hipofiz - Gelişimsel kistler	1) Hipofiz tümörleri 2) Cerrahi 3) Radyasyon 4) Travma 5) Depo hastalıkları 6) Granülomatöz ve infiltratif hastalıklar 7) Otoimmün nedenler 8) Vasküler nedenler 9) Enfeksiyonlar 10) Hipotalamik nedenler

Konjenital hipopituitarizmin genetik ve gelişimsel nedenlerine baktığımızda;

Normal hipofiz bezi gelişimi için gerekli olan transkripsiyon faktörlerinde saptanan mutasyonlar çoklu hipofiz hormon eksikliğine neden olmaktadır. Mutasyona uğrayan transkripsiyon faktörüne göre, eksikliği görülen hormonlar ve eşlik eden klinik bulgular değişiklik göstermektedirler (36). En sık endokrin defekt BH eksikliğidir; sırasıyla TSH ile ACTH eksiklikleri bunu izler ve sonrasında gonadotropin eksikliği görülebilir (Şekil 1) (37).



Şekil 1. Hipofiz Bezinin Embriyolojik Gelişimi ve İlgili Transkripsiyon Faktörleri

Homeobox transkripsiyon faktörlerinden LHX3, LIM ailesinin bir üyesi olup 9q34.3 kromozom bölgesine yerleşmiştir ve yedi ekzonluk bu gen, 402 aminoasitlik bir proteini kodlar. Özellikle erken fetal dönemde kortikotroplar hariç ön hipofizdeki somatotrop, tirotrop, laktotrop, gonadotrop gibi birçok hücre tipinin ve spinal kord motor nöronlarının gelişimi için gereklidir (38,39). LHX3, hücre farklılaşması için PIT1 (POU1F1) proteini ile sinerjistik etki gösterir (36). LHX3 mutasyonu olan olgularda kalıtım otozomal resesif olup çoklu hipofiz hormon eksikliği (ACTH eksikliği hariç), servikal anomaliler ve sensörinöral işitme kaybı görülür (40). Bu olguların görüntüleme yöntemlerinde adenohipofiz hipoplazisi, ektopik nörofiz veya boş sella görülebilir (41).

Ön hipofiz gelişiminde kritik rolü olan LHX4, Rathke kesesinde LHX3 ile beraber eksprese olur ve LHX3'e benzer etki gösterir (36). Bu faktörün eksikliğinde somatotrop, tirotrop, laktotrop, gonadotrop ve kortikotrop hücrelerin hormon eksiklikleri görülebilir. Hastalarda panhipopituitarizm ile beraber arka beyin anomalileri (Chiari malformasyonu tip I) ve sella tursika anomalileri de görülebilmektedir (42).

HESX1, 3p14.3 kromozom bölgesinde yerleşmiş bir homeobox geni olup, 4 ekzonu vardır ve 185 aminoasitlik bir proteini kodlar (36). HESX1 geninin hem otozomal resesif hem de otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyonları vardır (43). Bu gende görülen iki ayrı homozigot kayıp mutasyon (R160C, I26T), septo optik displazi (SOD) nedenidir. Bu sendromda, optik sinir hipoplazisi, sıklıkla nöroradyolojik anormalliklerin eşlik ettiği orta hat defektleri (korpus kallozum agenezisi, septum pellucidum yokluğu, vb.), hipofiz hipoplazisi ve buna bağlı olarak panhipopituitarizm görülür (43,44). Farklı mutasyonlarda ise izole BH eksikliği görülürken diğer hormon eksiklikleri değişkendir (45).

PROP1, 5q35.3 kromozom bölgesine yerleşmiş olup, 3 ekzonlu bu gen 226 aminoasitlik bir protein kodlar (36). Bugüne kadar birçok mutasyon tipi tanımlanmış bu

gen otozomal resesif kalıtılır ve mutasyonunda panhipopituitarizm görülür. Panhipopituitarizm olgularının yarısının genetik kökenli olduğu düşünülmektedir ve bu olguların yarısında da PROP1 gen mutasyonu görülmektedir (46). Bu olgularda görülen dismorfik bulgular arasında yaşla beraber artan eklem anomalileri, burun kökü basıklığı ve immatür yüz görünümü bulunabilir.

PIT1, homeoproteinlerden POU ailesinin bir üyesi olup, 3p11.2 kromozom bölgesine yerleşmiştir ve 6 ekzonluk bu gen 291 aminoasitlik bir proteini kodlar (36). Somatotrop, laktotrop ve tiotrop hücrelerin gelişimi ve fonksiyonu için gerekli bir faktördür. PIT1 geninin hem otozomal resesif hem de otozomal dominant kalıtım gösteren mutasyonları vardır (43). Olgularda erken yaşta BH ve PRL eksikliği gözlenir. Tiroid stimüle edici hormon eksikliğinin başlangıç zamanı ise farklılık göstermektedir. Bazı olgularda konjenital santral (sekonder) hipotiroidi görülebilirken, bazı olgularda TSH eksikliği 20-30 yaşlarına kadar görülmeyebilir (47). Bu olgularda gonadotropin ve ACTH düzeyleri normal saptanır (48). Bu olgular tipik olarak burun kökü basıklığı, yüz hipoplazisi, çıkık alın, antevort burun delikleri ve küçük burunla kendini gösterir ve görüntüleme çalışmalarında hipofiz bezi genellikle hipoplaziktir (49). Mutasyona uğrayan transkripsiyon faktörüne göre, eksikliği görülen hormon ve eşlik eden klinik bulgular değişmektedir (Tablo 2) (50).

Tablo 2. Hipofiz Transkripsiyon Faktör Mutasyonları ve İlgili Hormon Eksiklikleri

Transkripsiyon Faktör Mutasyonu	İlgili Hormon Eksikliği
GH-N	BH
GHRH-R	BH, PRL
POUF1	BH, PRL, TSH
PROP1	BH, PRL, TSH, FSH/LH, $\pm$ ACTH
HESX1	BH, PRL, TSH, FSH/LH, ACTH
LHX3	BH, PRL, TSH, FSH/LH
LHX4	BH, PRL, TSH, FSH/LH, ACTH
SOX3	BH, PRL, TSH, FSH/LH, ACTH

Hipopituitarizme neden olan gelişimsel bozukluklardan hipofiz bezinin konjenital yokluğu, sıklıkla anensefali ve holoprozensefali gibi orta hat gelişim kusurlarıyla birlikte görülür (51,52). Ektopik hipofiz, hipofiz bezinin sella tursika dışındaki yerleşimidir. Hipotalamo-hipofizer sistemin vasküler bağlantısının oluşmamasına bağlı olarak hipopituitarizm görülür. Rathke kleft kisti, araknoid kist, epidermoid kist, dermoid kist de hipopituitarizm nedenleri arasındadır. Gelişimsel kistler, hipofiz bezine, hipotalamusa ya da hipofiz sapına bası yaparak hipopituitarizme yol açarlar (53).

Boş sella sendromunun, primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. Primer formunda, araknoid membranların hipofizer fossaya fıtıklaşmasına neden olan, diyafragma sella defektleri sorumludur (45). Sekonder (edinsel) boş sella olguları ise cerrahi, radyasyon veya hipofiz infarktı sonucu ortaya çıkabilmektedir (54).

2.4.1. Hipopituitarizmin Edinsel Nedenleri

Tümörler

Hipofiz adenomları, kraniofaringeoma, medulloblastom, gliom, meningiom, germinom, ependimom, 3. ventrikül kolloid kisti, lenfoma gibi neoplastik oluşumlar hipopituitarizme neden olabilirler. Hipofizer kitle lezyonları arasında en sık hipofiz adenomu hipopituitarizmle ilişkilendirilir. Selladaki kitle lezyonu, hipofiz hücreleri üzerine bası yaparak geçici veya kalıcı hasara yol açabilir. Kitle boyutunun azalması ile basınç azalır ve hipofiz fonksiyonları geri dönüşümlü olabilir (55). Kraniofaringioma, Rathke kesesi artığından köken alır ve çocuklarda hipotalamo-hipofizer bölgeye en sık yerleşen tümördür. Hipopituitarizm genellikle hipotalamik tutulumla bağlıdır; ancak hipofiz bezi basısı ve hücre yıkımı sonucu da görülebilir (56).

Cerrahi

Hipofiz adenomunun cerrahisi esnasında non-adenomatöz hipofiz dokusu görsel olarak ayırt edilemeyebilir ve normal doku eksizyonu sonucunda hipopituitarizm gelişebilir (55).

Radyasyon

Radyoterapi esas olarak hipotalamik disfonksiyona neden olarak hipopituitarizme yol açarken, yüksek doz radyasyon direkt olarak hipofizer hasara yol açabilir. Adenohipofizde ilerleyici koagülasyon nekrozu gelişirken; nörohipofiz radyoterapiden fazla etkilenmez (3,57). Radyasyona en duyarlı hücreler somatotroplardır ve bunu tirotrop,

gonadotrop, kortikotrop hücreler izler. Düşük doz radyoterapi sonrası izole BH eksikliği görülürken, yüksek dozlar genellikle panhipopituitarizmle sonuçlanır (58). Radyoterapi sonrası, herhangi bir hipofiz hormon eksikliği birkaç ay ile on yıl arası ortaya çıkabileceğinden hormonal değerlendirme altı aylık aralıklarla yapılması önerilmektedir (59).

Depo Hastalıkları

Hereditör hemokromatozis, hipofizer hücrelerde demir birikimi ile karakterizedir. En sık görülen endokrinolojik anomali gonadotropin eksikliğidir. Diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri nadir görülür (60). Tekrarlayan flebotomi tedavisi ile gonadotropin eksikliği geri dönüşümlü olabilir (61).

Granümatöz ve İnfiltratif Hastalıklar

Tüberküloz, langerhans hücreli histiyositoz ve sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar hipotalamus ve hipofiz sapını infiltre ederek hipopituitarizme neden olurlar (62).

Otoimmün Nedenler

Hipofizit; lenfositik, granümatöz, plasmasitik ve ksantomatöz formlar içerir ve hormonal bulgular tüm formlarda benzerlik gösterir (63,64). Lenfositik hipofizit en yaygın formudur ve idiyopatiktir. Lenfositik infiltrasyon ve hipofiz genişlemesi sonucu hipofiz hücrelerinde harabiyet meydana gelir (65-67). Genelde gebelik ya da doğum sonrası dönemde görülür; ancak yeni bir çalışmaya göre hastalığın gebelikten bağımsız olduğu ve otoimmün bir etyolojiye sahip olduğu gösterilmiştir (65,68). Etkilenen bireylerde, lezyonun büyüklüğü ile orantılı olarak baş ağrısı ve hipopituitarizm görülür. Sıklıkla ACTH ve TSH

eksikliği mevcuttur. Yeni bir çalışmada ise hipogonadizmin de çok yaygın olduğu bildirilmiştir (68,69).

Vasküler Nedenler

Sheehan sendromu, doğum sonrası kanamaya bağlı hipofiz bezi enfarktıdır ve hipopituitarizm ile sonuçlanır. Bu durum, vasküler kollapsa bağlı akut olarak gelişebileceği gibi; postpartum dönemde galaktorenin olmaması, amenore ve adrenal yetmezlik semptomlarını içeren subakut formda da ortaya çıkabilir. Sheehan sendromu ülkemizde kadın hastalarda halen en sık hipopituitarizm nedenleri arasındadır (70).

Pituiter apopleksi, hipofiz bezi içine ani kanamadır ve genellikle adenom kaynaklıdır. Tüm hipofiz hormon eksiklikleri görülebilir; ancak ACTH eksikliği ani başlangıçlıdır ve kortizol eksikliğine bağlı olarak yaşamı tehdit eden hipotansiyona neden olabilir. Ek olarak, şiddetli baş ağrısı, görme kaybı ve diplopi eşlik edebilir. Diplopi olduğu gibi, hipopituitarizmde de cerrahi dekompresyon sonrası fonksiyonlar geri dönüşümlü olabilir (71,72).

Enfeksiyonlar

Hipofiz enfeksiyonları nadirdir ve hipotalamik enfeksiyonlar gibi çeşitli organizmalara bağlı olarak gelişebilir. Bazı enfeksiyonlar, hipofizer apse oluşumuna yol açarlar ve çoğu hastada panhipopituitarizme neden olurlar (73).

Hipotalamik Nedenler

Ciddi sistemik hastalık durumlarında, ciddi psikososyal ve emosyonel yoksunlukta ve özellikle anoreksiya nervozalı hastalarda değişken derecelerde geri dönüşümlü hipopituitarizm gelişebilir (57).

Travma

Travmatik nedenlerle ve beyin hasarının kronik döneminde hipopituitarizm gelişebilir. Sarsılmış çocuk sendromunda, kazalardan sonra hipoksi ya da enfarktlara bağlı olarak hipotalamo-hipofizer sistem harabiyeti görülebilir. En sık gelişen hormon eksiklikleri ise BH ve gonadotropinlerdir. Hormon düzeyleri erken dönemde normal olsa dahi, geç dönemde bozukluklar meydana gelebilir. Travmatik beyin hasarı nedeniyle hastaneye başvuran olgularda, travmanın şiddetinden bağımsız olarak hipofizer fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmektedir (74,75).

Doğum esnasında görülen travmalar da (çok hızlı doğum, uzamış doğum, forseps kullanımı, makat gelişi) hipopituitarizmde önemli rol oynarlar.

2.5. Hipopituitarizmin Klinik Bulguları

Hipopituitarizmin klinik bulguları, eksik olan hormonlara, eksikliğin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişkenlik gösterir. Klinik bulgular nonspesifik olabilir ve şüphelenilmezse; tanı atlanabilir.

Konjenital hipopituitarizmin en önemli ve en sık başlangıç bulgusu hipoglisemidir. Hipogliseminin temel nedeni ACTH eksikliğidir. Büyüme hormonu eksikliği, ACTH eksikliği ile beraber olduğunda hipoglisemi şiddetli olabilir (76). Konjenital hipopituitarizmli term olguların çoğunluğunda neonatal hipoglisemi görülür (77). Bu

bebekler, genellikle ağır ve dirençli hipoglisemi ve buna bağlı nöbet, apne atakları, siyanoz gibi yenidoğan acilleri ile prezente olurlar. Ek olarak letarji, gevşeklik, jitteriness, huzursuzluk, kilo alımında azalma, vücut ısısında düzensizlikler ve sepsis görülebilir. Büyüme hormonu eksikliğinin semptom ve bulguları yaşla beraber değişkenlik gösterir. Konjenital hipopituitarizmli olgular, doğumda genellikle normal boy ve ağırlıktadırlar (78). Çocuklarda, hayatın ilk yılının sonunda belirgin olan somatik büyüme geriliği, orantılı boy kısalığı, tiz ses, ince saçlar, diş çıkarmada gecikme ve açlık hipoglisemisine sık rastlanır. Büyüme hormonu eksikliği tedavi edilmezse puberte genelde gecikir (79). Erişkinlerde ise vücut yağ dağılımında değişiklikler, azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY), bozulmuş yaşam kalitesi, yorgunluk, enerji kaybı, uyku kalitesinde bozulma, psikiyatrik bozukluklar görülür (80,81). Büyüme hormonu eksikliğinin katkıda bulunduğu hipopituitarizmli yetişkinlerde, kardiyovasküler mortalitenin iki kat arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, diğer ön hipofiz hormon yetmezlikleri ve kullanılan replasman tedavi stratejileri de kardiyovasküler mortalite riskinde önemli rol oynayabilir (82). Erken çocuklukta gelişen BH eksikliği, yetişkin yaşta başlayan BH eksikliğine göre daha ciddi osteopeni ve osteoporoz riski taşır. Rosen ve ark. BH eksikliği olan hipopituitarizmli hastalarda fraktür riskinin üç kat arttığını göstermişlerdir (83).

Santral hipotiroidizmin klinik bulguları, primer hipotiroidizmin klinik bulguları ile benzerlik gösterir ya da daha hafif seyreder. Ortak semptomları, yorgunluk, soğuk intoleransı, kas krampları, baş ağrısı, kilo alımı, cilt kuruluğu, kabızlık, bradikardi, anemi ve mental bozukluktur. Guatr tipik bir bulgu değildir. Yenidoğan döneminde ise ısı dengesizliği ve uzamış neonatal sarılık görülebilir. Çocuklarda santral hipotiroidizm, büyüme ve kemik yaşı geriliği, diş çıkarmada gecikme ile seyreder. Santral hipotiroidili olgularda, hipotalamo-hipofizer hastalık, infiltratif hastalık, kranial radyasyon ya da travma

öyküsü vardır. Travmatik beyin hasarı haricinde tirotropin eksikliği, genelde hipopituitarizmin geç evrelerinde meydana gelir (82). Santral hipotiroidizmi olan hastaların büyük kısmında, ek hipofiz hormon eksiklikleri de olduğundan, diğer hipofiz hormonlarının hızlı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Hormon eksikliklerinin tanısındaki gecikme, hipoglisemi ve neonatal hepatite bağlı olarak önemli morbidite ve mortalite nedeni olur (84).

Santral adrenal yetmezliğin klinik bulguları glukokortikoid eksikliğine bağlıdır. Kortizol, periferik vasküler tonustan sorumlu olduğundan, ciddi eksikliği durumunda vasküler kollapsa bağlı mortalite görülebilir. Orta eksiklik durumunda postural hipotansiyon ve taşikardi görülebilir. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, miyalji, artralji, hipoglisemi görülür ve enfeksiyon dönemlerinde bu bulgular daha belirgin hale gelir. Glukokortikoid safra akımını artırır. Kortizol eksikliği ise, safra asidinin sentezinin ve transportunun gecikmesine, bunun sonucunda da kolestaza neden olabilir (85,86). Tedavi başlanması sonrasında kolestaz, altı ile on hafta içerisinde kalıcı bir karaciğer hasarı bırakmadan kendiliğinden düzelir (87,88). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi intakt olduğundan mineralokortikoid eksikliğine bağlı tuz kaybı, hiperkalemi, dehidratasyon görülmez. Kortizolün serbest su atılımı üzerindeki kolaylaştırıcı rolünün kaybına bağlı olarak dilüsyonel hiponatremi görülebilir (89). Olgularda ACTH salınımı olmadığından primer adrenal yetmezlikteki gibi hiperpigmentasyon görülmez. Mineralokortikoid eksikliği olmadığından adrenal kriz beklenen bir bulgu değildir. Santral adrenal yetmezlikte, hipofiz ya da hipotalamik tümöre bağlı olarak baş ağrısı ve görsel semptomlar görülebilir (90).

Hipopituitarizme, hipogonadotropik hipogonadizm de eşlik edebilir. Konjenital hipopituitarizmde, etkilenmiş erkek bebeklerin önemli bir kısmında doğumda mikropenis

bulunur ve buna eşlik eden inmemiş testis bulunabilir (91). Gonadotropin yetmezliği izole olursa çocukluk döneminde büyüme hızı normaldir; ancak adolesan döneme geçişte büyüme hızında azalma gözlenir. Ayrıca testiküler volüm ve pubik kıllanma beklenene göre düşük seviyelerdedir. Kız adolesanlarda ise meme gelişimi gecikir ve primer amenore görülür (82). Kadınlarda hipogonadizm, ovaryen hipofonksiyona neden olarak östradiol salınımında yetersizliğe yol açar. Hipogonadotropik hipogonadizme ait klinik bulgular, primer ovaryen yetmezlik ile benzerlik gösterir. Premenopozal kadınlarda adet düzensizliği, amenore, anovulatuvar infertilite, vajinal atrofi ve sıcak basması görülür. İlerleyen dönemlerde meme dokusunda ve KMY'de azalma da gözlenebilir. Özellikle ACTH ve gonadotropin eksikliğinin beraber görüldüğü hipopituitarizmlı kadın olgularda, normal kadınlara göre serum androjen düzeyi düşüktür ve bu durum KMY ile koreledir. Erkeklerde hipogonadizm, testiküler hipofonksiyon sonucu testosteron sentezinde azalmaya ve buna bağlı olarak da infertiliteye neden olur. Enerji ve libido kaybı, sıcak basması, kas kütlesinde azalma, deride incelme, vücut kıllanmasında azalma diğer klinik bulgulardandır. Testosteron eksikliği de KMY'de azalmaya neden olur (82,92).

Prolaktin eksikliğinin bilinen tek klinik bulgusu, doğum sonrası laktasyon yetersizliğidir. Prolaktin eksikliği, diğer hipofiz hormon eksiklikleri ile beraberdir (82).

Hipopituitarizmlı hastaların %52'sinde, hipoglisemi, hiponatremi, tekrarlayan sepsis gibi komplikasyonlar görülmesine rağmen, sadece %23'ünün yenidoğan döneminde tanı alması, hastalığın bu dönemdeki tanı zorluğunu göstermektedir (76).

2.6. Hipopituitarizmde Tanı

Öykü ve klinik bulgulardan yola çıkıldığında, hipofiz yetmezliğinden şüphe edilmesi durumunda, hipofiz bezinden ve hedef organlardan salınan hormon düzeylerinin

eş zamanlı ölçülmesi ve uygun dinamik testlerin yapılması gerekir. Hedef organdan salınan hormon düzeyinin düşük olmasına rağmen, hipofizer hormon düzeyinde yeterince yükselme olmaması veya düşüklük saptanması hipofizer hormon yetmezliğini gösterir (3).

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi, kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır. Kemik olgunlaşma derecesi 'kemik yaşı' olarak ifade edilir ve değerlendirme normal çocuklar ile kıyaslama yoluyla yapılır (93-95). Kemik yaşı değerlendirmesinde amaç, büyüme potansiyelini saptamak, büyüme geriliği nedenini öngörmek ve tedavi etkinliğini kontrol etmektir (96).

Büyüme hormonu, epizodik olarak salgılandığından düzeylerini değerlendirmek zordur. Pik değerler arasında BH salınımı çok düşük olduğundan herhangi bir zamanda yapılan ölçümün BH eksikliğini değerlendirmede tanısal değeri yoktur (97). Açlık, uyku ve egzersiz sırasındaki BH salınımının değerlendirilmesi fizyolojik uyarı testleri ile olurken; insülin, klonidin, levodopa, arginin ve glukagon gibi ajanlara karşı verilen BH yanıtı değerlendirilmesi farmakolojik uyarı testleri ile olur.

Büyüme hormonu uyarı testlerinde, BH düzeyi 10 ng/ml ya da üzeri bir değerde ise yeterli BH yanıtı elde edilmiş demektir ve ikinci bir teste gerek yoktur (98). Ancak, BH eksikliğinin değerlendirilmesinde tek bir testin kullanılması %20'ye varan oranlarda yalancı negatifliğe neden olabileceğinden, tanı için iki adet BH uyarı testi yapılması gerekir. Büyüme hormonu eksikliği tanısında, klinik, fizik muayene bulguları, IGF-1 ile IGFBP-3 düzeyleri ve BH uyarı testlerinin tümü göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (99,100).

İnsülin tolerans testi, en güvenilir BH uyarı testi olup, beraberinde ACTH rezervinin de değerlendirilmesini sağlar. Ancak test sırasında hipoglisemik komplikasyonlar gelişebileceğinden test deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalıdır. Kristalize insulin

0,05-0,15 Ü/kg dozunda intravenöz olarak verilir ve 15 dakika aralıklarda hormon düzeyleri alınır. Test 60. dakikada sonlandırılır. Konvülziyon öyküsü olan ve küçük çocuklarda bu test yapılmamalıdır (101).

Klonidin testinde, klonidin oral olarak 150 µg/m2 dozunda verilir ve BH ölçümü için 0, 30, 60 ve 90. dakikalarda serum örnekleri alınır.

Levodopa testinde, 10 mg/kg levodopa oral olarak verilir. 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda BH ölçümleri yapılır.

Glukagon testi, komplikasyonlarının az olması nedeni ile iki yaşından küçük çocuklarda tercih edilir.

Arginin testi, 0,5 g/kg dozunda perfüzyon şeklinde verilir ve 30, 60, 90, 120. dakikalarda BH düzeyi için serum örnekleri gönderilir (102,103).

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken, serbest T3 ve serbest T4 değerlerinin düşük olması santral hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Hipotalamo-hipofiz tiroid aksının değerlendirilmesinde tirotropin salgılatıcı hormon testi ('thyrotropin releasing hormone'; TRH) kullanılır. Değerlendirmede, sentetik TRH uyarısına TSH yanıtı ölçülür. Bu testte, 5-7 µg/kg TRH'nın hızlı intravenöz uygulamasından sonra 15, 30, 45, 60. dakikalarda serum TSH düzey ölçümü için serum örnekleri gönderilir (104). Santral hipotiroidide TSH artışı görülmez. Abartılı ve gecikmiş TSH yanıtı ise hipotalamik işlev bozukluğunu ya da hipofiz sapına basıyı gösterebilir (105-107). Çocukluk çağında TRH testinin klinik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda, testin hipotalamik ve hipofizer işlevleri ayırt etmede kullanışlı olmadığı ve klinik bulgular eşliğinde düzenli serbest T4 ölçümlerinin hastaların izleminde daha faydalı olduğu görülmüştür (108).

Adrenokortikotropik hormon ve kortizol salınımı pulsatil olup diurnal ritm izler. Sabah saat 06:00 ile 08:00 arası ölçülen kortizol düzeyi hipotalamo-hipofiz adrenal aksın

değerlendirilmesinde yol gösterici ilk testtir. Sabah ölçülen serum kortizol değeri, 18 µg/dl ve üzerinde ise adrenal yetmezlik dışlanabilir (109,110). Bu değer, hayatın ilk ayları dışında, 3 µg/dl'nin altında ise adrenal yetmezlik düşünülmelidir. 3-18 µg/dl arasında tespit edilen kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir. Adrenokortikotropik hormon rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler; insülin tolerans testi, ACTH stimülasyon testi ve metirapon testidir.

Standart doz kısa ACTH testi, iki yaşından küçük çocuklarda 15 µg/kg, iki yaşından büyük çocuklarda ise 250 µg sentetik ACTH'nın intravenöz ya da intramusküler verilmesinden sonraki 30 ve 60. dakikalarda serum kortizol düzeylerinin ölçülmesi esasına dayanır. Kortizol değerinin 20 µg/dl üzerinde ölçülmesi adrenal yetmezliğin dışlanması için yeterli kabul edilmektedir (111,112).

Düşük doz kısa ACTH testi, 1 µg sentetik ACTH ile yapılır. Sağlıklı bireylerde 250 µg ACTH ile elde edilen kortizol yanıtının 0,5 µg ile de elde edildiği yayınlanmıştır. Pik kortizol düzeyi eşiği 22 µg/dl olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %100 bulunmuştur (113). Ancak, bir çalışmaya göre düşük doz ACTH testinde uyarılmış kortizol düzeyinin 14 µg/dl ve üzeri kabul edildiği takdirde gereksiz ve uzun süreli tedavilerin önlenebileceği belirtilmiştir (114). Bu test, panhipopituitarizm tanılı hastalarda hipotalamo-hipofiz adrenal aksın değerlendirilmesinde insülin tolerans testi ile eşdeğer kabul edilmektedir (115).

Metirapon testinde amaç, ACTH salınımının kontrolü ve hipofizer ACTH rezervinin ölçümüdür (116). Metirapon, 11-deoksikortizolden kortizol dönüşümünü katalizleyen enzim olan 11-β hidroksilazı bloke ederek, kortizol salınımını baskılar. Eğer hipotalamo-hipofiz adrenal aks normal ise, kortizol düzeyinin düşüklüğüne ACTH artışı ile cevap verilir. Adrenal steroidogeneze bağlı olarak ACTH artışı, 11-deoksikortizol düzeylerinin artışına neden olur. Metirapon, gece yarısı 30 mg/kg dozunda oral olarak verilir ve ertesi

sabah plazma 11-deoksikortizol ve kortizol ölçümleri yapılır. Normalde serum kortizol düzeyi $<5 \mu\text{g/dl}$ olacak şekilde baskılanmalı; 11-deoksikortizol düzeyi ise $>7 \mu\text{g/dl}$ olmalıdır (117).

Gonadotropinler, kadınlarda serum östradiol, erkeklerde serum testosteron düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Gonadal yetmezlikle birlikte, normal veya düşük FSH ve LH düzeyleri hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür (92).

Gonadotropin salgılatıcı hormon testi, hipofizin gonadotropin salgılama kapasitesini ölçer. Test için $2,5 \mu\text{g/kg}$ GnRH intravenöz olarak uygulanır ve 0, 15, 30, 45, 60 ve 90. dakikalarda FSH ve LH için kan örnekleri alınır (104). Normalde, uyarıya pik LH ve FSH yanıtları 15 ile 60. dakikalar arasında görülür. Uyarı ile LH yanıtı üç-altı kat artarken, FSH'nın bazal değerden %20-50 oranında artış göstermesi beklenir (118). Testin yorumunda, pik LH düzeyi ile uyarılmış LH/FSH oranı kullanılır (119). Hipotalamo-hipofizer yetmezlikte, GnRH uyarısına gonadotropin cevabı normal, yetersiz, gecikmiş ya da abartılı olabilir. Pik değerlerinin $<5 \text{ mIU/ml}$ olması hipofizer hastalığı ya da uzun süren hipotalamik bozukluğu gösterir. Abartılı yanıt ise gonadal yetmezliği ya da yeni başlangıçlı hipotalamik bozukluğu gösterir (104,118).

2.7. Hipofiz Bezinin Radyolojik Görüntülemesi

Hipofiz bezinin, boyut, şekil ve sinyal yoğunluğunda hayat boyu süren dinamik bir değişim söz konusudur (120). Bu değişim, hipofiz bezindeki hormonal fonksiyonların karmaşık yapısını yansıtır (121).

Sella tursika ve parasellar bölgenin değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ile görüntüleme ön plana çıkmaktadır (122,123). Sella ve parasellar bölgenin görüntülenmesinde, uzaysal

Çözünürlüğün yüksek olması, multiplanar bir görüntüleme yöntemi olması, dinamik inceleme yapılabilmesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması nedeniyle MR tercih edilen bir yöntemdir (16). Hipofiz bezi ve çevresindeki serebrospinal sıvı, vasküler ve santral sinir sistemi yapılarının görüntülenmesinde MR, multiplanar görüntüleme ile mükemmel bir çözünürlük sağlar (122,124). Hipofiz bezinde kan beyin bariyeri bulunmadığından, kontrast madde enjeksiyonundan hemen sonra hipofiz bezinde yoğun kontrastlanma görülmesi karakteristik bir bulgudur (125). Hipofiz bezinin boyut ölçümlerinde en güvenilir yöntem ise, yükseklik ölçümüdür (126). Hipofiz bezi yüksekliğı, bir yaşına kadar azalma gösterirken; puberteye kadar artış eğilimindedir (127).

Hipopituitarizm tanısında, hipofiz MR incelemesi ile, hipofiz bezi yüksekliğı ölçümü ve morfolojik incelemeler yapılır. Hipofiz bezi yüksekliğı normal veya azalmış olabilir; hatta hipofiz bezi hiç izlenmeyebilir. Nörohipofiz normal ya da ektopik yerleşimli olabilir. İnfundibulum normal ya da ince olabildiğı gibi görülmeme olasılığı da vardır (128). Klinik bulguların, MR görüntülemeleri ile karşılaştırıldığı birçok çalışmada, hipofiz hormon eksikliklerinin ve hormon eksiklik düzeylerinin, MR görüntüleme bulguları ile arasında her zaman kesin bir ilişki gösterilememiştir (129).

Sella tursikanın BT incelemeleri, yumuşak doku komponentinin ve kemik yapıların yüksek çözünürlükte görüntülenmesine olanak sağlar. Mikroadenomların saptanmasında duyarlılığı düşük olup, % 50 ya da daha az orandadır (124). Başlıca avantajı, kemik lezyonlarını gösterebilen en iyi teknik olmasıdır. Günümüzde BT'nin kullanım alanları, MR'ın uygulanamadığı durumlar, makroadenomlara eşlik eden kemik değışikliklerini değışlendirme, mikroadenomlarda ise cerrahi öncesi kemik yapıları değışlendirmeyi kapsamaktadır (54,123).

2.8. Hipopituitarizm Tedavisi ve İzlemi

Hormon replasman tedavilerinde, fizyolojik hormon salınımını taklit eden tedavi rejimleri olumlu klinik izleme olanak sağlar (4).

Büyüme hormonunun anabolik ve metabolik etkisine benzerlik gösteren, rekombinant büyüme hormonu 0.18-0.35 mg/kg/hafta dozunda subkutan yolla uygulanmaktadır (130,131). İlk yıl en hızlı uzama olur. İkinci ve üçüncü yıllarda, yılda 7-9 cm ile uzama hızı biraz daha yavaşlar. Puberte döneminde doz artırımı önerilir; tedaviye eksiklik varsa, seks steroidlerinin eklenmesi ile boy uzaması daha belirgin hale gelir (130,132). Burada önemli olan, erken tanı ile tedaviye hızla başlayıp; prepubertal dönemde boy kazancı sağlamaktır. Genel olarak, çocuk hedef erişkin boyuna ulaşana kadar tedaviye devam edilir. İzlemde en önemli parametreler, boy uzaması ile ilişkili olması nedeniyle, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleridir (130). Çocuklarda, özellikle yenidoğanlarda, IGFBP-3 izleminin daha net sonuç verdiği bilinmektedir (133). IGF-1 izlemi ise, olası metabolik ve malign hastalıklara karşı koruyucu niteliktedir. Tedavi sırasında bu iki parametrenin yılda en az bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (130).

Tiroid hormon replasman tedavisinde amaç, normal büyümeyi, nörolojik ve pubertal gelişimi sağlamaktır (134). Tedavide levotiroksin (LT4) kullanılır. Adrenal krizi önlemek için, tedavi adrenal fonksiyonların yeterli olduğu kanıtlandıktan sonra başlanmalıdır. Santral adrenal yetmezlik durumunda, glukokortikoid tedavisi ile LT4 tedavisine eş zamanlı başlamak gerekir (123). Çocuklarda 50-100 mg/m², adolesanlarda 1,3-1,6 µg/kg dozunda tedavi başlanmalıdır (135). Süt çocukluğu döneminde gecikmeden tam doz idame tedavisi başlanır ve iki ile dört hafta aralıklarla olgular izlenir. İzlemde, TSH baskılı olduğundan serbest T4 düzeyi kullanılır. Çocukluk ve adolesan döneminde ise psödotümör

serebri riskinden dolayı LT4 tedavisi düşük dozlarda başlanmalı ve haftalar içinde doz artırımı yapılarak tam doza çıkılmalıdır (136).

Adrenokortikotropik hormon eksikliğinin tedavisinde, büyüme ve gelişmeyi baskılama riski prednizolon ve metilprednizolona göre daha düşük olan hidrokortizon preparatı kullanılır. Santral adrenal yetmezlikte, 8-10 mg/m²/gün hidrokortizon dozu yeterlidir (137). Yine de, hastanın fazla kilo almadığı, kendini iyi hissettiği, kan basıncının normal olduğu, KMY'nda azalma yapmayan doz hedeflenmelidir (138). Akut hastalık ve stres durumlarında doz artırımı yapılmalıdır. Mineralokortikoid eksikliği gözlenmediği için fludrikortizon replasmanına ihtiyaç yoktur (137).

Gonadotropin eksikliği olan hastaların tedavi planında, osteoporoz, boy gelişimi ve psikososyal etmenler de göz önüne alınmalıdır. Kız çocuklarda, takvim yaşı 10-12 iken, olguların yaşına göre boy kazancı da düşünülerek, düşük doz östrojen tedavisi (2 µg/gün etinil östradiol) başlanmalıdır. Altı ay ile bir yıllık sürelerle doz artırımı yapılmalı ve yeterli meme gelişimi sağlandığında sıklık tedaviyi sağlamak amacı ile progesteron da tedaviye eklenmelidir. Sıklık tedavide amaç, sadece mensturasyonu sağlamak değil, aynı zamanda olası neoplazik gelişimlerden hastayı korumaktır. Tedavinin, osteoporozu önlemesi açısından da önemi vardır. Erkek çocuklarda takvim yaşı 12-14 iken hormon replasman tedavisine başlanmalıdır. Testosteron enantat, ayda bir 50-100 mg enjeksiyonlar şeklinde başlanmalı ve doz kademeli olarak 6-12 ayda bir 25-50 mg artırılmalıdır. Optimal boy gelişimi sağlandığı takdirde üç haftada bir 200-250 mg doz ile tedaviye devam edilmelidir. Üretral uzunluk ve penil boy açısından hastalar izlenmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkek olgularda testosteron tedavisi ile sekonder seks karakterlerinin gelişimi sağlanabilmektedir; ancak testislerde büyüme ve fertilité sağlanamamaktadır. Bu olgularda fertilitenin sağlanması için GnRH veya gonadotropinlerin replasmanı gerekir.

Fonksiyonel testisi olan olgularda, insan koryonik gonadotropin ('human chorionic gonadotropin'; hCG) tedavisi, testosterona alternatif olarak kullanılabilir (139-141).

Prolaktin eksikliğinin tedavisi için ticari bir preparat yoktur. Deneysel olarak rekombinant prolaktin hormonu ile ilgili çalışmalar mevcuttur (142).

Hipopituitarizm tanısı alan olguların, multidisipliner bir ekip tarafından, ömür boyu izlemi gerekmektedir. Bu izlemin amaçları; hormon replasman tedavisinin en uygun şekilde düzenlenmesi, ek hipofiz hormon eksikliklerinin gelişimi açısından takip edilmesi, sendromik hipopituitarizm ve SOD hastalarının görme fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve nörogelişimsel destek ihtiyaçlarının belirlenmesi, genetik defekt saptanan olgularda genetik danışmanlığın verilmesidir. Ömür boyu ve düzenli takip ile, ek hipofiz hormon eksikliklerinin erken yakalanması mümkün olacak ve olası komplikasyon ve komorbiditeler engellenebilecektir (5).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde, 1 Ocak 1999 ile 30 Kasım 2015 tarihleri arasında, 'çoklu hipofiz hormon eksikliği' tanısı ile izlenen ve izlem verileri olan 66 olgunun, geriye dönük olarak, dosya bilgilerinden, başvuru, izlem, klinik, laboratuvar bilgileri tarandı. Dosya verilerine ulaşılamayan ya da takiplerinde düzensizlik olan olgular çalışma dışında bırakıldı ve toplamda 45 olgu çalışmaya alındı. Çalışma geriye dönük olduğu için etik kurul başvurusu yapılmadı. Çalışmanın hastanemizde ve endokrinoloji kliniğinde yapılabilmesi için eğitim planlama kurulu ve endokrinoloji klinik sorumlusundan onam alındı.

Olguların cinsiyeti, doğum şekli, doğum ağırlığı ve boyu, tanı anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, boyu, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri kaydedildi. Anamnezlerinde, yenidoğan dönemindeki sarılık, kolestaz ve hipoglisemi öyküleri ile başvuru şikayetleri incelendi. Başvuru anında olan ve takipte gelişen ön hipofiz hormon eksiklikleri, başvurudaki IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri, BH uyarı testi yanıtları, hipofiz MR bulguları, BH tedavisi öncesi ve sonrası yıllık uzama hızları, son kontrollerindeki takvim yaşı, kemik yaşı, boyu, vücut ağırlığı ve VKİ'leri de retrospektif olarak toplandı.

Olgular, anamnez verileri, antropometrik ölçümleri, bazal hormon düzeyleri, dinamik testlerin sonuçları, ön hipofiz hormon eksiklikleri, radyolojik görüntüleri, eşlik eden anomaliler ve tedavi yanıtları açısından değerlendirildi.

3.1. Endokrinoloji Kliniği Antropometri Değerlendirme Standartları

Vücut ağırlığı, 0,1 kg hassasiyetle, maximum 150 kg ölçebilen SECA marka tartı aleti yardımıyla ölçülür. Boy ölçümü, olgunun topuk, kalça ve skapula bölgesi ölçüm tahtasına temas edecek şekilde, Harpenden stadiyometresi (Holtain Instruments Ltd, U.K) kullanılarak, 0,1 cm hassasiyetle, deneyimli bir poliklinik hemşiresi tarafından ardışık iki ölçümün ortalaması alınarak yapılır. Aynı boy ölçer kullanılarak, aynı kişi tarafından olgunun anne ve baba boyu ölçülür. Olgunun kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığı, boyunun metre cinsinden karesine bölünerek VKİ hesaplanır. Boy, vücut ağırlığı ve VKİ değerlendirilmesinde ve bu ölçümlerin standart deviasyon skorlarının (SDS) hesaplanmasında Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için hazırlanmış olan persantil eğrileri referans alınır (143).

Aile boy ortalamaları ('midparental height'), kız ve erkek olgular için;

Kızlar için: $[(\text{Anne boyu} + \text{baba boyu}) - 13] / 2$

Erkekler için: $[(\text{Anne boyu} + \text{baba boyu}) + 13] / 2$

formülü ile hesaplanır (96).

Kemik yaşı tayini, olgunun sol el bilek grafisi çekilerek, Greulich-Pyle radyoloji atlasına göre, çocuk endokrinoloji uzmanı tarafından yapılır. Puberte evrelemesi ise Tanner ve Marshall kriterlerine göre yapılır (144).

Büyüme Hızı (Cm/Yıl);

$[\text{Son ölçüm (cm)} - \text{ilk ölçüm (cm)} / \text{aradan geçen zaman (ay)}] \times 12$

formülü ile hesaplanır. Büyüme hızı SDS değerleri;

$(\text{Olgunun büyüme hızı} - \text{ortalama büyüme hızı}) / \text{o yaşa ait standart deviasyon}$

formülü ile hesaplanır (145).

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Büyüme hormonu düzeyleri, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarı'nda kemilüminesan immunoassay yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens) cihazında çalışılmaktadır.

Farmakolojik uyarı testi olarak, insülinle oluşturulmuş hipoglisemi ile levodopa uygulanması ve insülinle oluşturulmuş BH yanıtı kullanılmaktadır. Yalnızca, iki yaşından küçük olgularda BH uyarı testi olarak glukagon testi veya hipoglisemi ile eş zamanlı BH düzeyi değerlendirilmektedir. Hipoglisemi testi kontrendike olan olgularda, klonidin ile BH uyarı testi uygulanmaktadır.

Büyüme hormonu uyarı testinde, 10 ng/ml ve üzerindeki değerler normal; 5,1 - 10 ng/ml arasındaki değerler parsiyel BH eksikliği; 5 ng/ml ve altındaki değerler ise komplet BH eksikliği olarak yorumlanır (145).

Serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin ölçümü kemilüminesan immunoassay yöntemi ile Immulite 2000 (Siemens) cihazında yapılmaktadır. Elde edilen IGF1 ve IGFBP-3 düzeyleri, Elmlinger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki standartlara göre, normalden sapması hesaplanır (146).

3.3. İstatistiksel Analiz

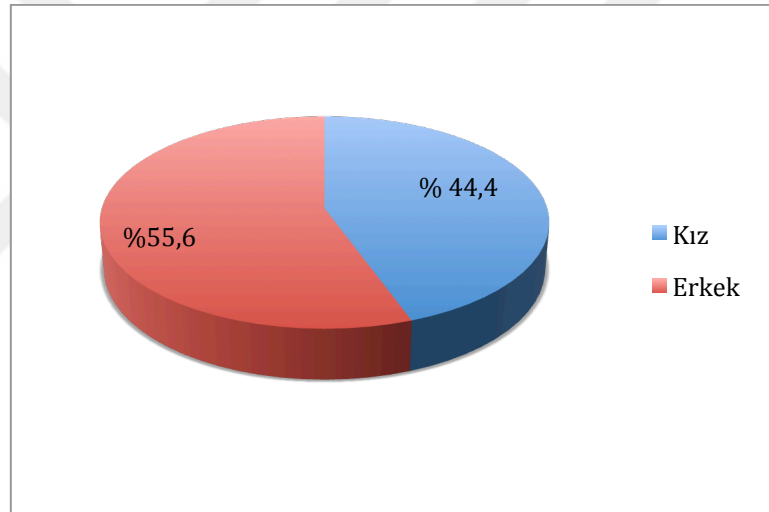
Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (version 22.0) kullanılarak analiz edildi. Olgulardan elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, alt sınır, üst sınır, önemlilik düzeyleri (p değerleri) saptandı. Değerler ortalama $\pm$ 2 standart deviasyon veya ortanca ve aralık (minimum-maximum) olarak verildi. Olguların vücut ağırlıkları, boyları ve VKİ değerleri, olguların yaş aralığı geniş olduğu için sadece SDS

olarak verildi. Tüm klinik, radyolojik ve endokrinolojik değerler tanımlayıcı istatistik ile tanımlandı ve parametrik ve nonparametrik verilerin karşılaştırılmaları student t testi ve Mann-Whitney-U testi ile yapıldı. Sonuç olarak, 'p' değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde, 1 Ocak 1999 ile 30 Kasım 2015 tarihleri arasında, 'çoklu hipofiz hormon eksikliği' tanısı ile izlenmekte olan 45 olgu çalışmaya dahil oldu. Olguların 25'i (% 55,6) erkek, 20'si (% 44,4) kız cinsiyette idi (Şekil 2). Erkek/kız oranı 1,25 olarak hesaplandı.



Şekil 2. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

4.1. Olguların Doğum Şekli, Doğum Boyu ve Doğum Ağırlıkları

Dosya bilgilerinden, 22 olgunun (% 49) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile, yedi olgunun (% 15) sezaryen ile doğduğu bilgisine ulaşıldı, 16 olgunun (% 36) ise doğum şekli bilgisine ulaşılamadı. Kızlarda sekiz olgu (% 40), erkeklerde 14 olgu (% 56) NSVY ile doğmuştu. Kızlarda dört olgu (% 20), erkeklerde üç olgu (% 12) sezaryen ile doğmuştu.

Olguların ortalama doğum ağırlıkları, $3,1 \pm 0,83$ (0,9-5) kilogram (kg), doğum boyları ise $50,3 \pm 3$ (45,5-55) cm idi. Kızlarda ortalama doğum ağırlıkları, $3,1 \pm 0,9$ (0,9-5)

kg, doğum boyları $50,1 \pm 3,9$ (45,5-55) cm idi. Erkeklerde ortalama doğum ağırlıkları, $3,1 \pm 0,9$ (1,5-4,2) kg, doğum boyları $50,6 \pm 0,5$ (50-51) cm idi. Buna göre, doğum ağırlıkları ve doğum boyları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,787$, $p=0,769$) (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların Doğum Ağırlıkları ve Boylarının Cinsiyete Göre Karşılaştırması

Doğum Özellikleri	Toplam	Kız	Erkek	p
Doğum ağırlığı	$3,1 \pm 0,83$	$3,1 \pm 0,9$	$3 \pm 0,7$	0,787
Doğum boyu	$50,3 \pm 3$	$50,1 \pm 3,9$	$50,6 \pm 0,5$	0,769

4.2. Olguların Özgeçmiş Öyküleri

Tüm olguların özgeçmiş sorgularında; 11 olguda (% 24,4) sarılık, beş olguda (% 11,1) kolestaz, 12 olguda (%26,7) ise hipoglisemi öyküsü mevcuttu.

4.3. Olguların Başvuru Yaşları

Olguların ortalama başvuru yaşları $5,6 \pm 3,9$ (0-14,4) yıl idi. Erkeklerde $6,2 \pm 3,8$ (0-13) yıl, kızlarda ise $4,8 \pm 4,1$ (0-14,4) yıldır. Buna göre, başvuru takvim yaşları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,268$) (Tablo 6).

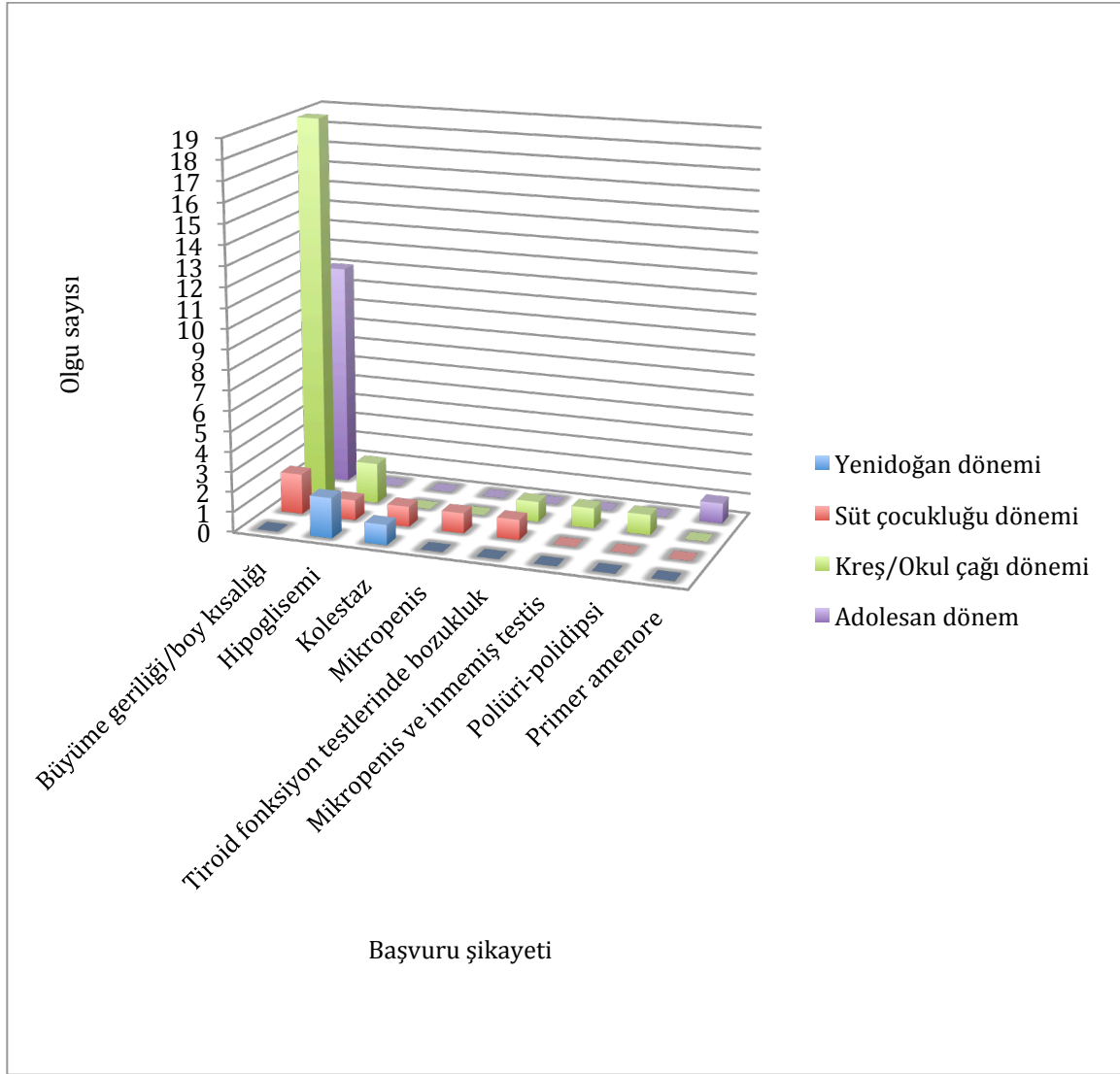
4.4. Olguların Başvuru Şikayetleri

Tüm olguların başvuru şikayetlerine bakıldığında; 32 olgu (% 71,1) büyüme geriliği/boy kısalığı, beş olgu (% 11,1) hipoglisemi, iki olgu (% 4,4) kolestaz, iki olgu (% 4,4) tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması, bir olgu (% 2,2) poliüri-polidipsi, bir olgu (%2,2) mikropenis, bir olgu (% 2,2) inmemiş testis, bir olgu (% 2,2) primer amenore yakınması ile getirilmişti.

Olguların başvuru şikayetleri yenidoğan, süt çocukluğu, kreş/okul çağı ve adolesan dönem olmak üzere dört grupta incelendi. (Tablo 4/Şekil 3). Olguların % 80'i (n: 36) kreş/okul çağı ve adolesan dönemde başvurmuş iken, % 20'si (n: 9) yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde başvurmuştu. Olguların yenidoğan, süt çocukluğu, kreş/okul çağı ve adolesan döneme göre başvuru şikayetlerinin dağılımı ve grafiksel gösterimi Tablo 4 ve Şekil 3'de sunulmuştur. Yenidoğan dönemindeki başvurular hipoglisemi ve kolestaz ile iken; süt çocukluğunda büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, kolestaz, mikropenis, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ile; kreş/okul çağında büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, mikropenis ve inmemiş testis, poliüri-polidipsi ile; adolesan dönemde büyüme geriliği/boy kısalığı ve primer amenore ile idi. Büyüme geriliği ve boy kısalığı, en erken süt çocukluğu döneminde farkedilmiş olup, kreş/okul çağı ve adolesan dönemdeki ilk sıradaki başvuru yakınması idi.

Tablo 4. Olguların Yenidoğan, Süt Çocukluğu, Kreş/Okul Çağı ve Adolesan Döneme Göre Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Başvuru Şikayeti	Yenidoğan Dönemi (0-1 ay)	Süt Çocukluğu Dönemi (1 ay-2 yaş)	Kreş/Okul çağı Dönemi (2yaş-10 yaş)	Adolesan Dönem (10-19 yaş)
Büyüme geriliği/boy kısalığı	0	2	19	11
Hipoglisemi	2	1	2	0
Kolestaz	1	1	0	0
Mikropenis	0	1	0	0
Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk	0	1	1	0
Mikropenis ve inmemiş testis	0	0	1	0
Poliüri-polidipsi	0	0	1	0
Primer amenore	0	0	0	1



Şekil 3. Olguların Yenidoğan, Süt çocukluğu, Kreş/Okul çağı ve Adolesan Döneme Göre Başvuru Şikayetlerinin Olgu Sayısına Göre Grafiksel Gösterimi

4.5. Olguların Başvuru Antropometrileri

Başvuru anında ortalama boy SDS'si $-3,5 \pm 1,4$ $[-6,7-(+1,5)]$, vücut ağırlığı SDS'si $-2,5 \pm 1,6$ $[-6,4-(+2)]$ ve VKİ SDS'si $-0,3 \pm 1,2$ $[-2,8-(+1,9)]$ idi. Olgular cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında; başvuru anında boy SDS'si erkeklerde $-3,5 \pm 1,6$ $[-6,7-(+1,5)]$, kızlarda $-3,5 \pm 1$ $[-5,7-(+1,2)]$; vücut ağırlığı SDS'si erkeklerde $-2,4 \pm 1,8$ $[-6,4-(+2)]$, kızlarda $-2,6 \pm 1,3$

$[-5,1-(-0,9)]$ ve VKİ SDS'si erkeklerde $-0,4\pm1,2$ $[-2,8-(+1,5)]$, kızlarda $-0,1\pm1,2$ $[-2,2-(+1,9)]$ idi. Buna göre, başvuru anındaki boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS'leri açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,948$, $p=0,676$, $p=0,455$) (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların Başvuru Antropometri Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırması

Antropometrik Özellikler	Toplam	Kız	Erkek	p
Başvuru boy SDS	$-3,5\pm1,4$	$-3,5\pm1$	$-3,5\pm1,6$	0,948
Başvuru vücut ağırlığı SDS	$-2,5\pm1,6$	$-2,6\pm1,3$	$-2,4\pm1,8$	0,676
Başvuru VKİ SDS	$-0,3\pm1,2$	$-0,1\pm1,2$	$-0,4\pm1,2$	0,455

Olguların ortalama başvuru yaşları $5,6\pm3,9$ (0-14,4) yıl iken, ortalama kemik yaşları $3,5\pm2,3$ (0,5-11) yıl idi. Erkeklerde ortalama başvuru yaşları $6,2\pm3,8$ (0-13) yıl iken, ortalama kemik yaşları $3,6\pm1,7$ (1,5-7) yıl idi. Kızlarda ise ortalama başvuru yaşları $4,8\pm4,1$ (0-14,4) yıl iken, ortalama kemik yaşları $3,5\pm3$ (0,5-11) yıl idi. Buna göre, başvuru kemik yaşı açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,057$) (Tablo 6). Olguların aile boy ortalamaları ('midparental height') $164\pm8,4$ cm idi. Kızlarda $156,7\pm5,5$ cm, erkeklerde ise $169,6\pm5,4$ cm idi. Buna göre, aile boy ortalamaları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 6).

Başvuru yakınması boy kısalığı olan olguların ortalama boy SDS'si $-3,9\pm1$ $[-6,7-(-2,5)]$ idi.

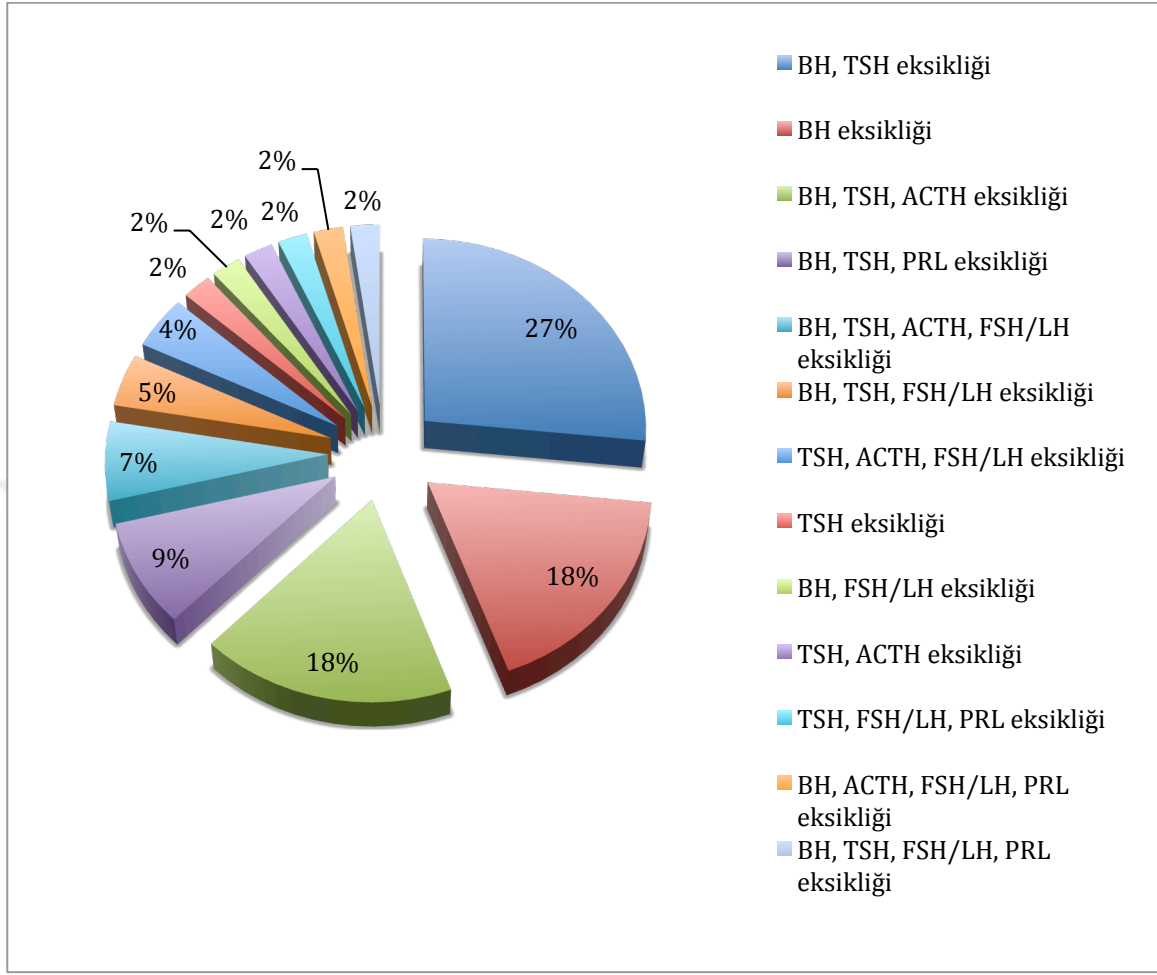
Tablo 6: Olguların Başvuru Takvim Yaşı, Kemik Yaşı ve Aile Boy Ortalamalarının Cinsiyete Göre Karşılaştırması

Başvuru Özellikleri	Toplam	Kız	Erkek	p
Başvuru takvim yaşı (yıl)	5,6±3,9	4,8±4,1	6,2±3,8	0,268
Kemik yaşı (yıl)	3,5±2,3	3,5±3	3,6±1,7	0,057
Aile boy ortalaması	164±8,4	156,7±5,5	169,6±5,4	0,001

4.6. Olguların Hormonal Değerlendirilmesi

4.6.1. Başvuru

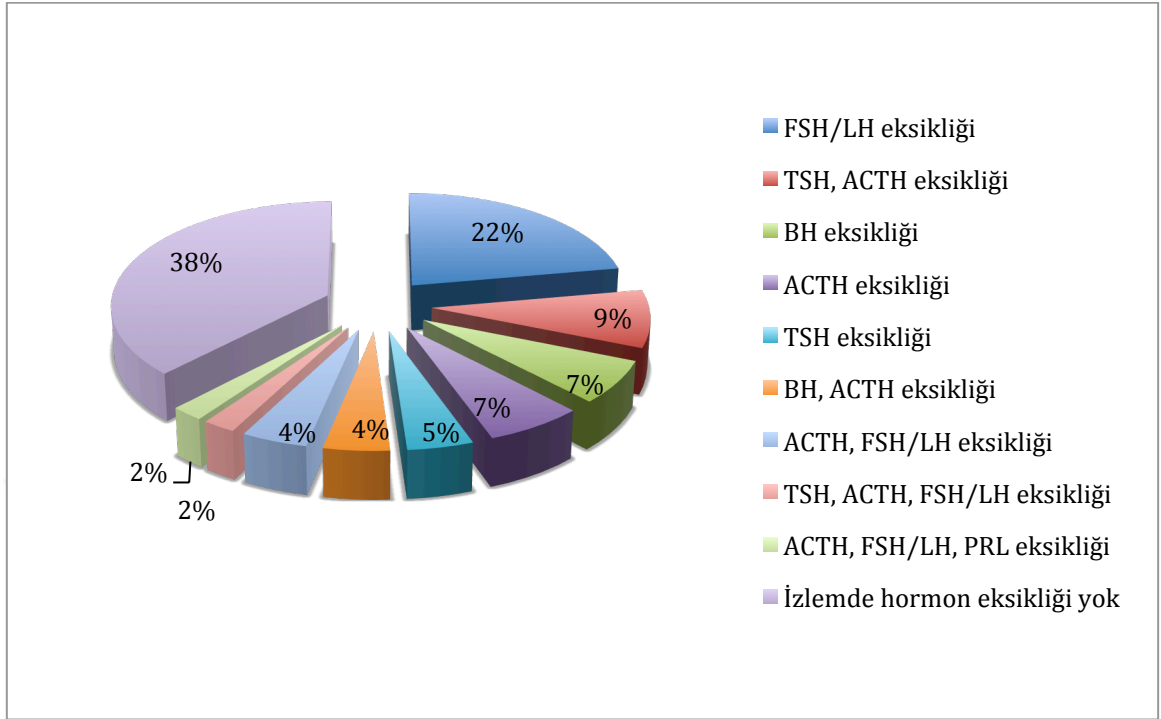
Başvuru anında, 12 olguda (% 27) BH, TSH eksikliği; sekiz olguda (% 18) BH eksikliği; sekiz olguda (% 18) BH, TSH, ACTH eksikliği; dört olguda (% 9) BH, TSH, PRL eksikliği; üç olguda (% 7) BH, TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği; iki olguda (% 5) BH, TSH, FSH/LH eksikliği; iki olguda (% 4) TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği ve birer olguda (% 2) TSH eksikliği; BH, FSH/LH eksikliği; TSH, ACTH eksikliği; TSH, FSH/LH, PRL eksikliği; BH, ACTH, FSH/LH, PRL eksikliği; BH, TSH, FSH/LH, PRL eksikliği mevcuttu (Şekil 4).



Şekil 4. Başvuru Anında Hormon Eksiklikleri

4.6.2. İzlem

İzlemde, 10 olguda (% 22) FSH/LH eksikliği; dört olguda (% 9) TSH, ACTH eksikliği; üç olguda (% 7) BH eksikliği; üç olguda (% 7) ACTH eksikliği; iki olguda (% 5) TSH eksikliği; iki olguda (% 4) BH, ACTH eksikliği; iki olguda (% 4) ACTH, FSH/LH eksikliği; bir olguda (% 2) TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği; bir olguda (% 2) ACTH, FSH/LH, PRL eksikliği saptandı. 17 olguda ise (% 38) izlemde hormon eksikliği görülmedi (Şekil 5).



Şekil 5. İzlemde Hormon Eksiklikleri

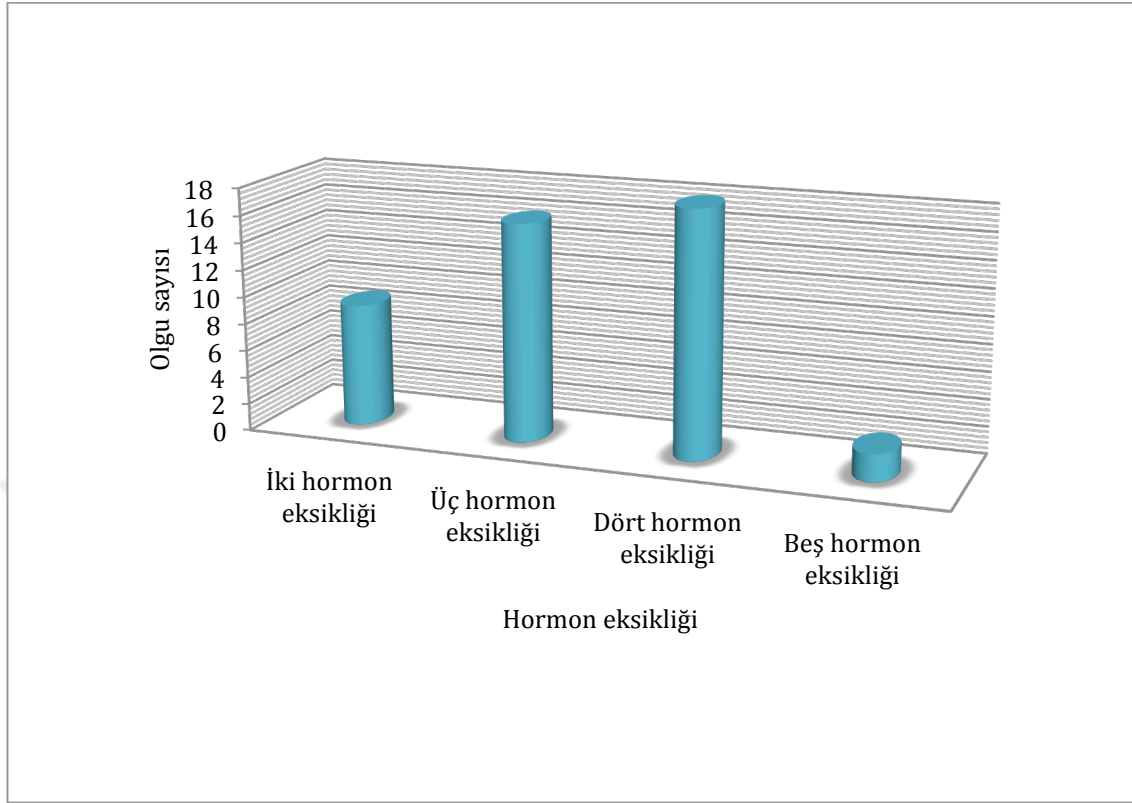
Olguların izlemlerinde BH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $5,2 \pm 3,5$ yıl, TSH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $11,8 \pm 3,8$ yıl, ACTH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $12,4 \pm 2,6$ yıl, FSH/LH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $13,5 \pm 0,9$ yıl idi.

Olgularda, başvuru ve izlem sonrası, ön hipofiz hormon eksiklikleri gruplandırıldığında; 14 olguda (% 31,2) BH, TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği; dokuz olguda (%20) BH, TSH, ACTH eksikliği; yedi olguda (% 15,6) BH, TSH eksikliği; dört olguda (% 8,9) BH, TSH, FSH/LH eksikliği; üç olguda (% 6,7) BH, TSH, PRL eksikliği; iki olguda (% 4,4) BH, TSH, ACTH, FSH/LH, PRL eksikliği; iki olguda (% 4,4) BH, TSH, FSH/LH, PRL eksikliği ve birer olguda (% 2,2) BH, ACTH; BH, FSH/LH; BH, TSH, ACTH, PRL; BH, ACTH, FSH/LH, PRL eksiklikleri olduğu görüldü. Bu hormonal eksiklikler, olası genetik mutasyonlar ile ilişkilendirildi ve Tablo 7’de sunuldu (Tablo 7) (50). Tüm olgularda, BH eksikliğinin mevcut olduğu görüldü.

Tablo 7. Olguların Ön Hipofiz Hormon Eksikliklerinin Dağılımı

Hormon Eksikliği	Sayı (n=45)	Yüzde (%)	Olası Mutasyon
BH, TSH, ACTH, FSH/LH	14	31,2	
BH, TSH, ACTH	9	20	
BH, TSH	7	15,6	
BH, TSH, FSH/LH	4	8,9	
BH, TSH, PRL	3	6,7	POUF-1?
BH, TSH, ACTH, FSH/LH, PRL	2	4,4	HESX1? LHX4? SOX3?
BH, TSH, FSH/LH, PRL	2	4,4	PROP-1? LHX3?
BH, ACTH	1	2,2	
BH, FSH/LH	1	2,2	
BH, TSH, ACTH, PRL	1	2,2	
BH, ACTH, FSH/LH, PRL	1	2,2	

Olgular endokrin kliniğimizde hipofiz hormon eksiklikleri açısından değerlendirildiğinde; dokuz olguda (% 20) iki, 16 olguda (% 36) üç, 18 olguda (% 40) dört hormon eksikliği, iki olguda (% 4) beş ön hipofiz hormon eksikliği olduğu saptandı (Şekil 6).



Şekil 6. Olguların Hipofiz Hormon Eksikliklerinin Sayı Olarak Grafiksel Sunumu

4.7. Olguların Başvuru Anlarındaki BH Aksı ile İlgili Laboratuvar Değerlendirme

Sonuçları

Olguların başvuru anında ortalama IGF-1 değerleri 25,5 (3,26-140) ng/ml, ortalama IGFBP-3 değerleri 1,25 (0,4-3,5) µg/ml idi. Olguların başvuru anındaki IGF-1 SDS değerleri 16 kız (%100) ve 15 erkek (% 88,2) olguda -2 SDS'nin altında; iki erkek olguda (% 11,8) ise -2 ile -1 SDS arasında idi (Tablo 8). IGFBP-3 SDS değerleri ise 10 kız (% 62,5) ve dokuz erkek (% 52,9) olguda -2 SDS'nin altında; üç kız (% 18,75) ve bir erkek (% 5,9) olguda -2 ile -1 SDS arasında; üç kız (% 18,75) ve altı erkek (% 35,3) olguda -1 SDS ile mean arasında; bir erkek olguda (% 5,9) ise mean ile +1 SDS arasında idi (Tablo 9).

Tablo 8. Olguların Başvuru IGF-1 SDS Değerleri

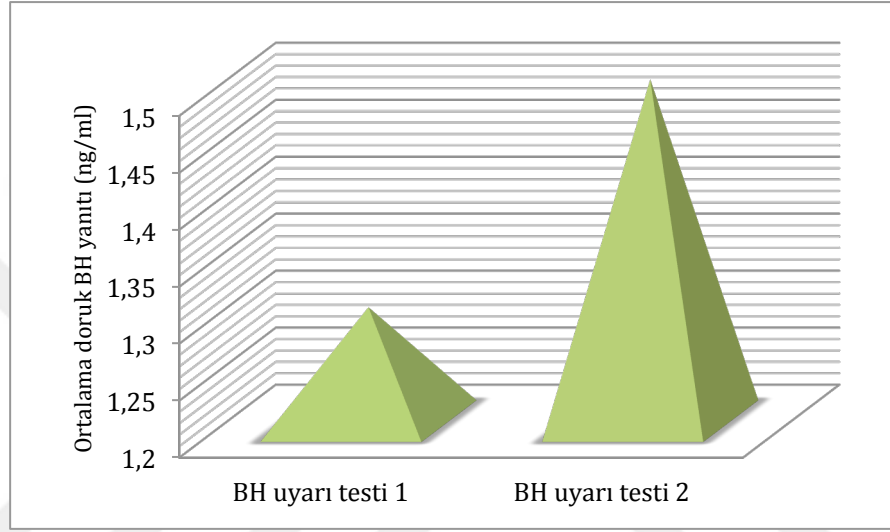
IGF-1 SDS Değerleri	Kız (n=16) n, %	Erkek (n=17) n, %	Toplam (n=33) n, %
<-2 SDS	16 (%100)	15 (%88,2)	31 (%93,6)
-2 SDS ile -1 SDS	0	2 (%11,8)	2 (%6,1)
-1 SDS ile Mean	0	0	0
Mean ile +1 SDS	0	0	0
+1 SDS ile +2 SDS	0	0	0
>+2 SDS	0	0	0

Olguların IGF-1 değerlerine göre; %93,6'sı -2 SDS'nin altında, %6,1'i ise -2 SDS ile -1 SDS arasında idi.

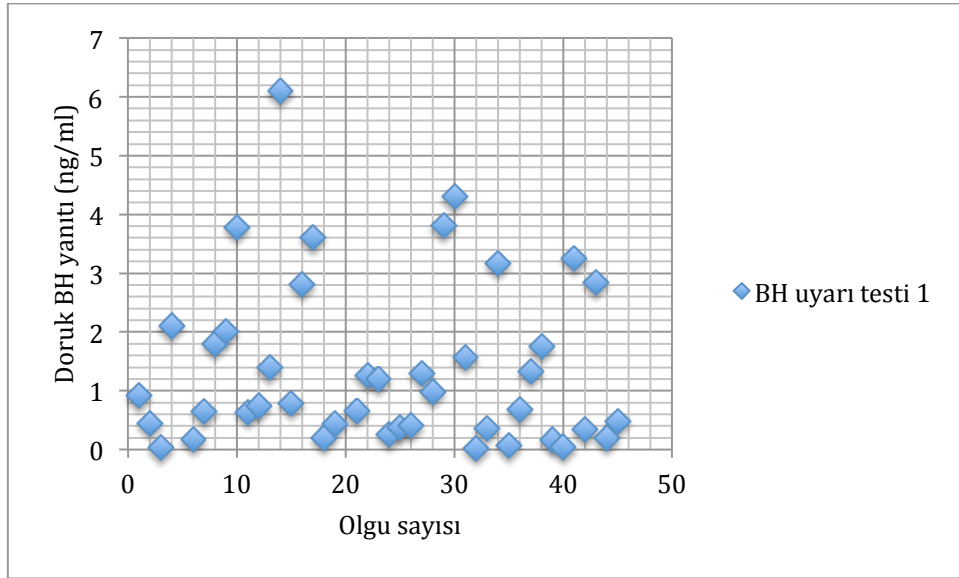
Tablo 9. Olguların Başvuru IGFBP-3 SDS Değerleri

IGFBP-3 SDS Değerleri	Kız (n=16) n, %	Erkek (n=17) n, %	Toplam (n=33) n, %
<-2 SDS	10 (%62,5)	9 (%52,9)	19 (%57,6)
-2 SDS ile -1 SDS	3 (%18,75)	1 (%5,9)	4 (%12,1)
-1 SDS ile Mean	3 (%18,75)	6 (%35,3)	9 (%27,3)
Mean ile +1 SDS	0	1 (%5,9)	1 (%3)
+1 SDS ile +2 SDS	0	0	0
>+2 SDS	0	0	0

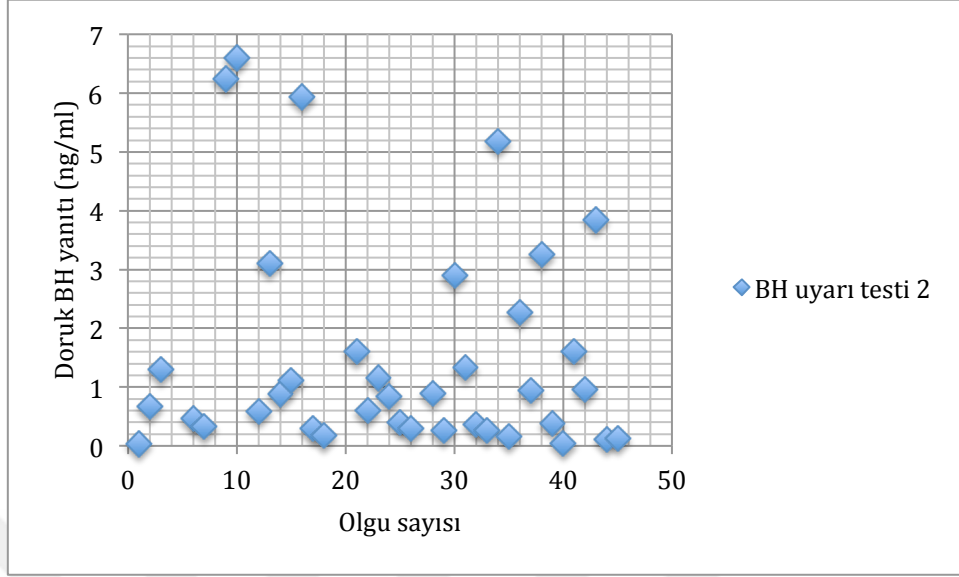
Yapılan BH uyarı testlerinde, ortalama doruk BH yanıt değerleri sırasıyla $1,3 \pm 1,4$ (0,02-6,1) ng/ml ve $1,5 \pm 1,8$ (0,03-6,6) ng/ml idi (Şekil 7). Olguların, BH uyarı testlerindeki doruk BH yanıtları da grafiksel olarak verilmiştir (Şekil 8-9).



Şekil 7. Olguların BH Uyarı Testlerindeki Ortalama Doruk BH Yanıt Değerleri



Şekil 8. Olguların İlk BH Uyarı Testlerindeki Doruk BH Yanıt Değerleri



Şekil 9. Olguların İkinci BH Uyarı Testlerindeki Doruk BH Yanıt Değerleri

Büyüme hormonu uyarı testlerindeki yanıtlarına göre 38 olgu (% 84,4) komplet eksiklik, beş olgu (% 11,1) parsiyel eksiklik lehine idi. Dosya verilerinden iki olgunun (% 4,5) BH uyarı test yanıtına ulaşamadı.

4.8. Olguların BH Tedavi Yanıtları

Büyüme hormonu eksikliği saptanan olguların BH tedavisi öncesi ortalama yıllık uzama hızları $3,1 \pm 1,5$ (0-5,5) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $-2,9$ [-0,1-(-6,6)] idi.

Olgulara BH tedavisi başladıktan sonra:

Birinci yıl ortalama uzama hızları $11,4 \pm 3,1$ (7,9-23) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+5,3$ [+1,1-(+14,3)];

İkinci yıl ortalama uzama hızları $7,8 \pm 2,2$ (3,8-12) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,2$ [-2,4-(+10,2)];

Üçüncü yıl ortalama uzama hızları $7,4 \pm 2,1$ (2,6-13,9) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+2$ [-3,6-(+11,6)];

Dördüncü yıl ortalama uzama hızları $6,7 \pm 1,7$ (3,6-10,6) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri +1,9 [-2,7-(+6,6)];

Beşinci yıl ortalama uzama hızları $6,5 \pm 1,5$ (3,8-10) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri +1,1 [-1,5-(+4,8)];

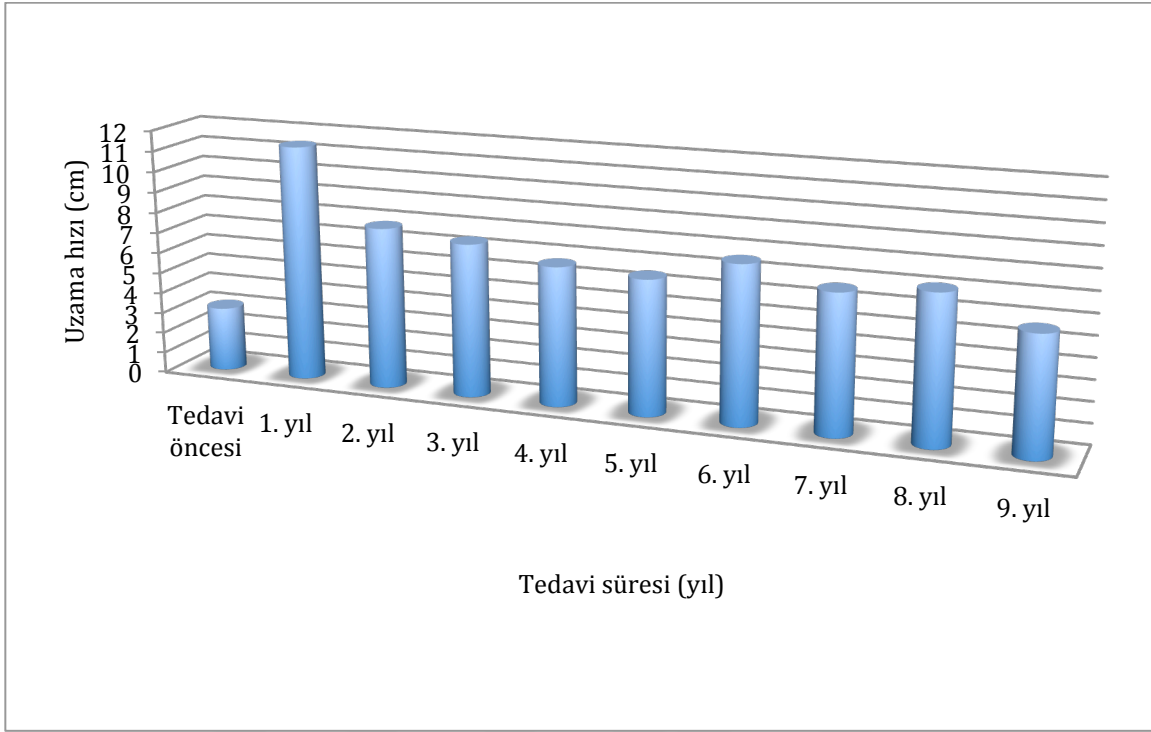
Altıncı yıl ortalama uzama hızları $7,6 \pm 1,9$ (4,7-11,1) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri +2,1 [-1-(+6,8)];

Yedinci yıl ortalama uzama hızları $6,7 \pm 2,1$ (3-10,2) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri +1,6 [-0,8-(+4,9)];

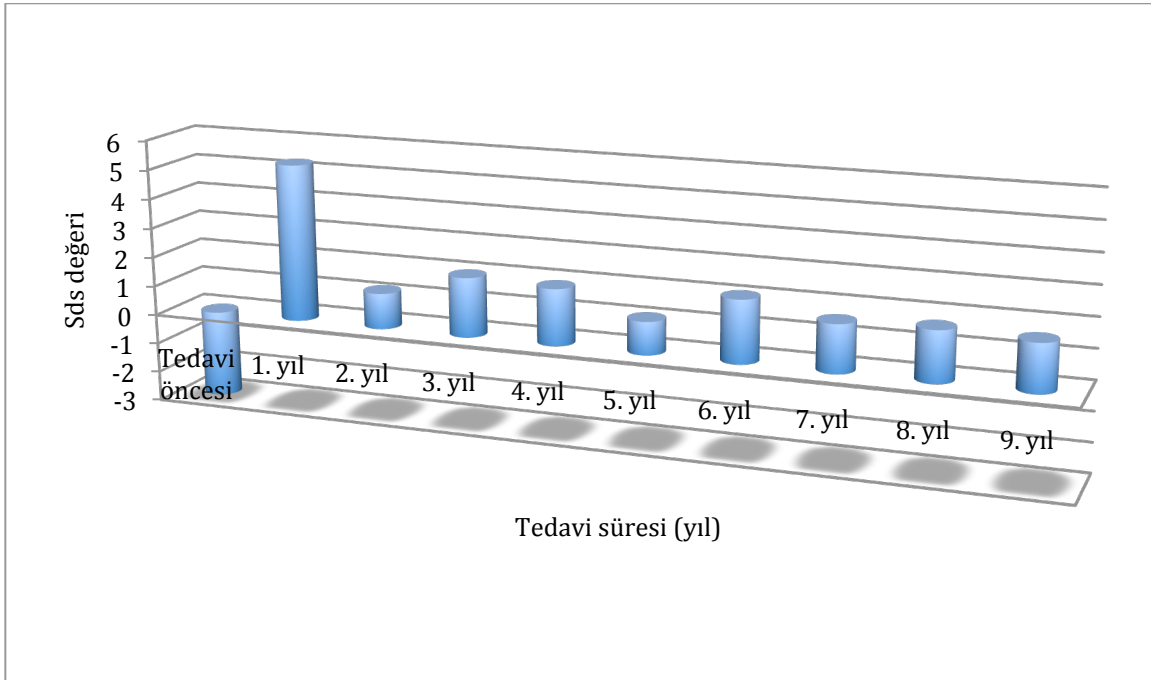
Sekizinci yıl ortalama uzama hızları $7,1 \pm 1,1$ (5,6-8,5) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri +1,7 [+0,1-(+3,1)];

Dokuzuncu yıl ortalama uzama hızları $5,7 \pm 0,1$ (5,7-5,8) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri +1,6 [-0,6-(+3,9)] idi (Şekil 10-11).

Bu bulgularla, BH tedavisinin ilk yılındaki büyüme yanıtının en iyi büyüme yanıtı olan yıl olduğu saptandı.



Şekil 10. Olguların BH Tedavisi Öncesi ve Sonrası Uzama Hızı Yanıtları



Şekil 11. Olguların BH Tedavisi Öncesi ve Sonrası Büyüme Hızı SDS Değerleri

Olguların tedavi başlangıcındaki puberte durumlarına göre, ilk dört yıldaki ortalama büyüme hızı SDS'leri değerlendirildi.

Birinci yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $5,5 \pm 2,9$ [$+1,1$ - $(+14,3)$], pubertal olgularda $6,7 \pm 2,7$ [$+3,8$ - $(+10,5)$];

İkinci yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $1,8 \pm 2,3$ [$-2,4$ - $(+6,4)$], pubertal olgularda $4,5 \pm 4,2$ [$-0,3$ - $(+10,2)$];

Üçüncü yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $1,7 \pm 2,2$ [$-3,6$ - $(+6,8)$], pubertal olgularda $5,5 \pm 3,9$ [$0,2$ - $(+11,6)$];

Dördüncü yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $1,7 \pm 2,6$ [$-2,7$ - $(+6,6)$], pubertal olgularda $2,4 \pm 3,5$ [$-2,4$ - $(+5,5)$] idi.

Pubertal olan olgularda, tedavinin üçüncü yılındaki büyüme hızı SDS değeri, prepubertal olan olgulara göre anlamlı olarak daha iyi idi ($p < 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Pubertal Durum ile Yıllara Göre Büyüme Hızı SDS'leri Arasındaki İlişki

Tedavi Süresi	Prepubertal	Pubertal	p
1. yıl büyüme hızı SDS	$5,5 \pm 2,9$	$6,7 \pm 2,7$	0,249
2. yıl büyüme hızı SDS	$1,8 \pm 2,3$	$4,5 \pm 4,2$	0,125
3. yıl büyüme hızı SDS	$1,7 \pm 2,2$	$5,5 \pm 3,9$	0,018
4. yıl büyüme hızı SDS	$1,7 \pm 2,6$	$2,4 \pm 3,5$	0,670

4.9. Olguların Hipofiz MR Bulguları

Olguların hipofiz MR bulguları değerlendirildi. Altı olgunun (% 14) hipofiz MR bulguları normaldi. 12 olguda (% 27,9) hipofizer hipoplazi, iki olguda (% 4,7) ektopik nörohipofiz, 10 olguda (% 23,2) hipofizer hipoplaziyle beraber ektopik nörohipofiz, beş

olguda (% 11,6) hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz ve infundibulum agenezisi, beş olguda (% 11,6) boş sella, iki olguda (% 4,7) hipofizer mikroadenom, bir olguda (% 2,3) septum pellicidum yokluğu, korpus kallosum atrofisi, infundibulum agenezisi ve ektopik nörohipofiz vardı (Tablo 11). Ön hipofiz yüksekliği ölçümünde ortalama değer $3,3 \pm 1,7$ mm bulundu.

Tablo 11. Olguların Hipofiz MR Bulguları Dağılımı

Hipofiz MR Bulguları	Sayı (n=43)	Yüzde (%)
Normal	6	14
Hipofizer hipoplazi	12	27,9
Ektopik nörohipofiz	2	4,7
Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	10	23,2
Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz, infundibulum agenezisi	5	11,6
Boş sella	5	11,6
Hipofizer mikroadenom	2	4,7
Septum pellicidum yokluğu, korpus kallosum atrofisi, infundibulum agenezisi, ektopik nörohipofiz (SOD)	1	2,3

4.10. Olgulara Eşlik Eden Anomaliler

Olgular, eşlik eden anomalilere göre üç gruba ayrıldı. Çoklu hipofiz hormon eksikliğine bağlı hastalıklar/komplikasyonlar olan 18 olgu, çoklu hipofiz hormon eksikliği yapan hastalıklar olan bir olgu, çoklu hipofiz hormon eksikliğine eşlik eden diğer hastalıklar 12 olgu idi. İlk grupta, bir olgu (% 5,6) santral diyabet insipit, beş olgu (% 27,7) opere kriptorşidizm, altı olgu (% 33,4) osteoporoz, beş olgu (% 27,7) dislipidemi, bir olgu (% 5,6) kronik karaciğer hastalığı tanılı idi. İkinci grupta, bir olgu (% 100) SOD tanılı idi. Üçüncü grupta, üç olgu (% 25) epilepsi, bir olgu (% 8,33) opere tiroglossal kist, bir olgu (%

8,33) opere patent duktus arteriosus, iki olgu (% 16,69) ailevi akdeniz ateşi, bir olgu (% 8,33) auralı migren, bir olgu (% 8,33) non-atopik astım, bir olgu (% 8,33) glokom, bir olgu (% 8,33) aort yetmezliği, bir olgu (% 8,33) Henoch Schönlein purpurası nefriti tanıdı. Olgularda, çoklu hipofiz hormon eksikliğine eşlik eden anomaliler Tablo 12’de sunulmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Olgularda Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliğine Eşlik Eden Anomaliler

Eşlik Eden Anomaliler	Sayı (n=31)	Yüzde (%)
Osteoporoz	6	20
Opere kriptorşidizm	5	16,5
Dislipidemi	5	16,5
Epilepsi	3	10
Ailevi akdeniz ateşi	2	7
Santral diyabet insipit	1	3
Kronik karaciğer hastalığı	1	3
SOD	1	3
Opere tiroglossal kist	1	3
Opere patent duktus arteriosus	1	3
Auralı migren	1	3
Non-atopik astım	1	3
Glokom	1	3
Aort yetmezliği	1	3
Henoch Schönlein purpurası nefriti	1	3

4.11. Olguların Son Kontrol Antropometrileri

Son kontrol tarihinde, olguların ortalama takvim yaşları, $14,1 \pm 4,8$ (3-25) yıl idi. Erkeklerde $14,5 \pm 5,1$ (3-25) yıl, kızlarda ise $13,7 \pm 4,7$ (5-22) yıldır. Buna göre, son kontrol

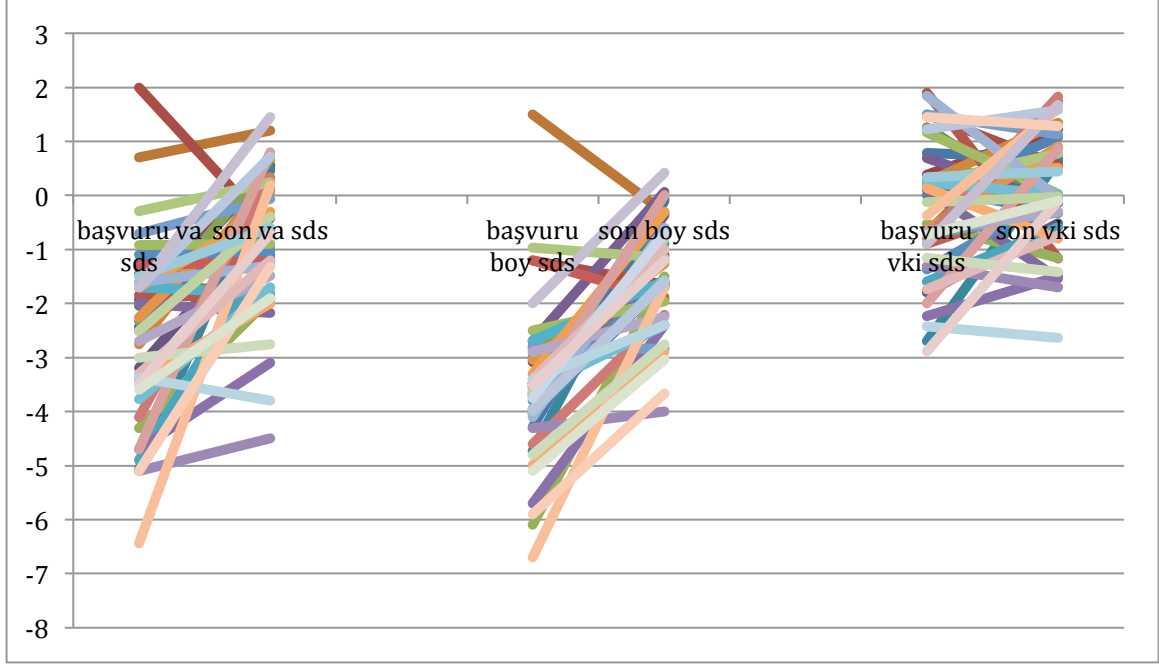
takvim yaşları açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,579$) (Tablo 13).

Son kontrol tarihinde, olguların ortalama boy SDS'si $-1,4\pm1$ $[-4-(+0,4)]$, vücut ağırlığı SDS'si $-0,8\pm1,2$ $[-4,5-(+1,4)]$ ve VKİ SDS'si $0,1\pm1$ $[-2,6-(+1,8)]$ idi. Olgular cinsiyete göre iki gruba ayrıldığında, son kontrol tarihinde, boy SDS'si erkeklerde $-1,4\pm1$ $[-3,6-(+0,1)]$, kızlarda $-1,5\pm0,9$ $[-4-(+0,4)]$; vücut ağırlığı SDS'si erkeklerde $-0,7\pm1,1$ $[-3,8-(+1,2)]$, kızlarda $-0,9\pm1,4$ $[-4,5-(+1,4)]$ ve VKİ SDS'si erkeklerde $0,1\pm1$ $[-2,6-(+1,7)]$, kızlarda $0,1\pm1$ $[-1,7-(+1,8)]$ idi. Buna göre, son kontrol anındaki boy, vücut ağırlığı ve VKİ SDS'leri açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,669$, $p=0,544$, $p=0,966$) (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların Son Kontrol Takvim Yaşı ve Antropometri Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırması

Antropometrik Özellikler	Kız	Erkek	p
Son kontrol takvim yaşı	13,7 $\pm$ 4,7	14,5 $\pm$ 5,1	0,579
Son kontrol boy SDS	-1,5 $\pm$ 0,9	-1,4 $\pm$ 1	0,669
Son kontrol vücut ağırlığı SDS	-0,9 $\pm$ 1,4	-0,7 $\pm$ 1,1	0,544
Son kontrol VKİ SDS	0,1 $\pm$ 1	0,1 $\pm$ 1	0,966

Tüm olguların, başvuru ve son kontrollerindeki vücut ağırlığı, boy ve VKİ SDS değerlerinin değişimi grafiksel olarak verilmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. Olguların Başvuru ve Son Kontrollerindeki Vücut Ağırlığı, Boy ve VKİ SDS Değerlerinin Değişimi

4.12. Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliği Tanısı Alma Süreci Geciken Olgular

Başvurusunu hastanemize ve/veya dış merkeze yapmış, çoklu hipofiz hormon eksikliği lehine yakınması olmasına rağmen, endokrin sorun olmadığı düşünülerek endokrin konsültasyonu planlanmayan ve ancak izleminde endokrin sorun olduğu anlaşılan iki olgu mevcuttu:

İlk olguda; altı aylıkken generalize nöbet nedeni ile çocuk nöroloji bölümü tarafından değerlendirilerek, anti-epileptik tedavi başlanan ve nöbetlerinin hipoglisemiye bağlı olduğu anlaşılıp, endokrinoloji danışımı yapıldığı dönemde ailesinin konsültasyona

gitmediği ve takibi bıraktığı dosya bilgilerinden öğrenildi. Bu olgu, 10 yıl sonra boy kısalığı nedeni ile olan başvurusunda çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı alabilmişti.

İkinci olguda ise; sekiz günlükken sarılık nedeniyle getirildiğinde, hiperbilirubinemisi saptanarak, plazma değişimi yapıldığı, kronik karaciğer hastalığı nedeni ile çocuk gastroenteroloji bölümünce değerlendirildiği ve Allagille sendromu düşünülerek karaciğer biyopsisi yapıldığı, beraberinde dirençli hipoglisemik nöbetlerinin farkedildiği, kernikterus sekeli tanısı ile çocuk nöroloji bölümünde izlenirken çekilen kranial MR incelemesinde ektopik nörohipofiz saptanarak endokrin kliniğine danışıldığında çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı aldığı dosya bilgilerinden öğrenildi. Bu olgunun tanı süreci ortalama dört yıl idi.

4.13. Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliği Tanısı Alma Süreci Gecikmeyen Olgular

4.13.1. Yenidoğan Kliniği

Yenidoğan bölümüne olan başvurularda, endokrin sorun olduğu düşünülerek, endokrin konsültasyonu planlanan dört olgu mevcuttu.

İlk olguda; doğum sonrası ikinci saatte morarmasının olduğu, yenidoğan servisine yatışı sonrasında hipoglisemik nöbete kolestazın eşlik etmesi nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edilerek çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı aldığı görüldü.

İkinci olguda; 32 haftalık prematürite özgeçmişinin olduğu ve düzeltilmiş yaşı üç aylıkken mikropenis nedeni ile endokrinoloji bölümüne danışıldığında çoklu hipofiz hormon eksikliği tanı aldığı görüldü.

Üçüncü olguda; hipoglisemik nöbet nedeni ile yenidoğan servisinde yatışı esnasında mikropenis saptandığı, yapılan tetkikler sonucunda tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ve

hiperbilirubinemi saptanması nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edildiğinde çoklu hipofiz hormon eksikliği tanı aldığı görüldü.

Dördüncü olguda; hiperbilirubinemi nedeni ile tetkik edilirken tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edildiğinde çoklu hipofiz hormon eksikliği tanı aldığı görüldü.

4.13.2. Bebek Servisi

Bebek servislerinde yatışı esnasında, endokrin sorun olduğu düşünülerek, endokrin konsültasyonu planlanan iki olgu mevcuttu.

İlk olguda; kolestaz etyolojisinin aydınlatılması nedeni ile bebek servisine yatışının gerçekleştiği, yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsünün mevcut olduğu ve ön hipofiz hormonlarında bozukluk saptanması nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edilerek çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı aldığı görüldü.

İkinci olguda; hipoglisemik nöbet nedeni ile bebek servisine yatışının gerçekleştiği, fizik muayene bulgularından mikropenis ve bilateral kriptorşidizm saptanması nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edilerek çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı aldığı görüldü.

4.13.3. Genel Pediatri Polikliniği

Hastanemiz ve/veya dış merkez genel pediatri polikliniğine olan başvurularda, endokrin sorun olduğu düşünülerek, endokrin konsültasyonu planlanan 20 olgu mevcuttu. Bu olgulardan boy kısalığı şikayeti ile başvuran ve yapılan değerlendirme sonucu endokrinoloji bölümüne konsülte edilerek tanı alması sağlanan 16 olgu mevcuttu. Diğer olgulara bakıldığında; adolesan bir kız olgu, primer amenore şikayeti ile; kreş/okul çağında

bir olgu, poliüri-polidipsi yakınması ile; kreş/okul çağında başka bir olgu, konuşmada bozukluk ve etrafa ilgisizlik nedeni ile olan başvurusunda hipoglisemi saptanması ile; doğumdan itibaren ağlarken morarma, emerken yorulma şikayeti olan süt çocukluğu dönemindeki diğer bir olgu, tetkik edilirken tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması ile genel pediatri polikliniğindeki değerlendirme sonucu endokrinoloji bölümüne yönlendirilerek tanı almıştı.

4.13.4. Çocuk Nöroloji Kliniği

Çocuk nöroloji bölümüne olan başvurularda, endokrin sorun olduğu düşünülerek, endokrin konsültasyonu planlanan bir olgu mevcuttu. Mental retardasyon nedeni ile tetkik edilen olgunun tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edildiğinde çoklu hipofiz hormon eksikliği tanı aldığı görüldü. Dosya verilerinden, olgunun ne kadar süredir nöroloji bölümünde izlemde olduğu bulunamadı.

4.13.5. Çocuk Cerrahi Kliniği

Çocuk cerrahi bölümüne olan başvurularda, endokrin sorun olduğu düşünülerek, endokrin konsültasyonu planlanan bir olgu mevcuttu. Bu olgunun, üç buçuk yaşında iken bilateral kriptorşidizm nedeni ile başvurduğu ve endokrinoloji bölümüne danışımı sonrasında çoklu hipofiz hormon eksikliği tanı aldığı görüldü.

Tüm olgulara ait veriler Tablo 14’de sunulmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. Tüm Olgulara Ait Veriler

Olgu	Cinsiyet	Doğum şekli	Doğum ağırlığı (kg)	Doğum boyu (cm)	Başvuru yaşı (yıl)	Başvuru şikayeti	Başvuru vücut ağırlığı SDS	Son vücut ağırlığı SDS	Başvuru boy SDS	Son boy SDS	Başvuru VKİ SDS	Son VKİ SDS	Hipofiz MR	Başvuru hormon eksikliği	İzlemde eklenen hormon eksikliği
E.K.	K	C/S	4,2	50	1,08	Boy kısalığı	-2,43	0,08	-3,66	-0,7	0,12	0,63	Hipofiz aplazisi	TSH, FSH/LH, PRL	BH, ACTH
M.E.	K				8,83	Boy kısalığı	-1,93	0,56	-3,08	-1,11	0,39	1,23	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH, ACTH, FSH/LH, PRL	
S.K.	K	NSVY	3,5		3	Boy kısalığı	-1,45	-2	-3,48	-1,2	1,26	-0,31	Normal	BH, TSH, FSH/LH	
M.A.C.	E	NSVY	1,8		0,33	Mikropenis	-3,19	-0,42	-3,7	-0,36	-1,8	-0,52	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	TSH, ACTH, FSH/LH	BH
E.A.	E	C/S	2,85		1,25	Hipoglisemi	-5,07	0,5	-4,73	-0,1	-2,7	0,65	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH, TSH, FSH/LH, PRL	
E.C	E	NSVY	3,33		0	Hipoglisemi	0,7	1,2	1,5	-0,31	-0,7	1,75	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	TSH, ACTH, FSH/LH	BH
M.Ö.	E				6,5	Boy kısalığı	-2,04	0,45	-4,29	-0,06	0,79	0,68	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH, FSH/LH	ACTH
O.P.	E	C/S	4,13		0,08	Kolestaz	2	-0,63	-1,2	-1,65	1,5	0,56	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz, infundibulum agenezisi	BH, TSH, ACTH, FSH/LH	
Ö.K.K.	E		2,65		3,25	Boy kısalığı	-2,33	0,67	-2,79	-1,88	0,28	-0,13	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH	ACTH
B.S.	E		2,5		7,5	Boy kısalığı	-1,25	-1,12	-2,7	0,06	0,69	-0,14	Normal	BH	TSH, ACTH
S.Ç.	E	NSVY	3,25	50	5,25	Poliüri/polidipsi	-1,7	-1,1	-3,95	-1,6	0,16	-0,33	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH	TSH, ACTH
F.Ş.	K	NSVY			6,92	Boy kısalığı	-2,76	0,34	-3,54	-1,66	0,24	1,34		BH, TSH	ACTH, FSH/LH

S.C.	E	NSVY	4,2		10,33	Boy kısalığı	-2,5	0,12	-4,04	-1,6	0,01	1,08	Boş sella	BH, TSH, ACTH, FSH/LH	
Ö.Y.	K	NSVY	3,6	53	2,42	Boy kısalığı	-1,84	-1,9	-3,48	-1,7	1,9	-1,17	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH	ACTH
N.Ş.	E	NSVY			8,92	Boy kısalığı	-4,3	-1,9	-6,1	-1,5	-0,53	-1,16	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH	ACTH, FSH/LH, PRL, BH, ACTH
Y.Ç.	E				5,25	Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk	-2	-2,17	-3	-1,64	0,1	-1,54	Normal	TSH	
F.Ö.	K		2		14,42	Primer amenore	-4,9	-0,93	-3,8	-0,89	-1,59	-0,59	Normal	BH, FSH/LH	
Ö.D.	K		3,45		10,75	Boy kısalığı	-2,26	0,09	-3,04	-1,26	-0,64	0,9	Hipofizer hipoplazi	BH	TSH, ACTH
A.H.G.	E	NSVY			5,33	Boy kısalığı	-1,1	-1,02	-3,54	-1,7	-1,37	0,02	Ektopik nörohipofiz	BH	TSH, ACTH
N.Ş.	K		2,7	47	0	Hipoglisemi	-1,3	-1,22	-1,2	-1,92	-0,9	-0,07	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH, TSH, ACTH, FSH/LH	
A.Ş.A.	K		3,75	55	2,08	Boy kısalığı	-0,92	-0,9	-2,5	-1,96	1,17	0,03	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz, infundibulum agenezisi	BH, TSH	
M.E.	K	NSVY	5		12,75	Boy kısalığı	-4,7	-3,1	-5,7	-2,4	-2,23	-1,5	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz, infundibulum agenezisi	BH	TSH, ACTH, FSH/LH
B.O.	K	C/S	3,8		5,5	Hipoglisemi	-1,7	-1,82	-2,69	-1,58	-0,72	-0,31	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH, TSH	
L.B.	E		3,7		8,92	Boy kısalığı	-1,7	-0,3	-3,3	-0,3	0,28	0,52	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH, ACTH	FSH/LH
B.K.	E		2,5		3,42	Mikropenis/inmemiş testis	-0,7	-0,06	-2,83	-2,84	1,5	1,13	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz, infundibulum agenezisi	TSH, ACTH	BH
B.T.	K	NSVY	3		0,83	Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk	-4,1	0,31	-4,6	-2,21	-0,79	1,83	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH,	

G.G.	E	NSVY	3,5		3,92	Hipoglisemi	-0,29	0,24	-0,96	-1,16	0,22	0,78	Septum pellicidum yokluğu, korpus kallosum atrofi, infundibulum agenezisi, ektopik nörohipofiz (SOD)	BH, TSH, ACTH	
B.B.	K	NSVY	2,7		6	Boy kısalığı	-5,1	-4,5	-4,3	-4	-1,31	-1,7	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz, infundibulum agenezisi	BH, TSH, ACTH	FSH/LH
D.Y.	K				1,67	Boy kısalığı	-3,77	-1,7	-3,6	-2,4	0,24	0,02	Hipofizer mikroadenom	BH, TSH, PRL	
A.S.Y.	K		0,9		5,83	Boy kısalığı	-3,42	-2	-4,99	-2,9	0,13	-0,8	Ektopik nörohipofiz	BH, TSH, ACTH	
B.K.	K	C/S	3,04		2,33	Boy kısalığı	-1,61	-1,3	-4,1	-0,6	1,84	-0,04	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH	
B.E.	E	NSVY			8,17	Boy kısalığı	-4,7	0,8	-3,7	0,01	-2	0,87	Boş sella	BH, TSH	ACTH, FSH/LH
F.Y.	E	NSVY	3,7	51	7,75	Boy kısalığı	-2,5	-0,4	-3,62	-0,8	-0,13	-0,03	Normal	BH, TSH	FSH/LH
F.E.Ç.	E		3,25		3,5	Boy kısalığı	-2,7	-1,49	-2,9	-2,25	-0,66	-0,3	Hipofizer hipoplazi	BH	TSH
H.A.	E		4		9,92	Boy kısalığı	-1,5	-0,6	-4	-1,57	0,34	0,44	Normal	BH, TSH, ACTH	FSH/LH
İ.E.D	E	NSVY	3	51	4,75	Boy kısalığı	-6,44	0,18	-6,7	-1,69	-0,37	1,6	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH, TSH	
M.Y.	K	NSVY	2,9		5,25	Boy kısalığı	-1,7	0,72	-3,96	-1,6	1,23	1,58	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH, PRL	FSH/LH
M.A.	K		3,1		4,33	Boy kısalığı	-3,3	-1,2	-3,4	-1	-1,74	-0,74		BH, TSH	
M.G.	E	C/S	1,5		12,42	Boy kısalığı	-3	-2,76	-4,8	-2,76	-1,16	-1,42	Hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz	BH, TSH, ACTH	FSH/LH
S.A.	K	C/S	2,6	45,5	0	Kolestaz	-1,7	1,45	-2	0,42	-0,9	1,68	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH,	

T.Ç.	E	NSVY	2,02	6,5	Boy kısalığı	-3,37	-3,8	-3,4	-2,4	-2,42	-2,64	Hipofizer hipoplazi	PRL BH	TSH
O.Ş.	E	NSVY	2,4	6,08	Boy kısalığı	-5,1	-1,32	-5,9	-3,67	1,45	1,28	Boş sella	BH, TSH	FSH/LH
A.E.	K	NSVY	3,4	3	Boy kısalığı		0,1	-3,75	-0,7		0,62	Hipofizer mikroadenom	BH, TSH	FSH/LH
H.Ö.	E	NSVY	3,3	12,5	Boy kısalığı	-3,5	-0,7	-3,5	-1,2	-2,88	-0,1	Boş sella	BH, TSH, ACTH	FSH/LH
İ.T.	E	NSVY	4	13,08	Boy kısalığı	-3,6	-1,9	-5,1	-3,04	-0,73	-0,1	Hipofizer hipoplazi	BH, TSH, ACTH	FSH/LH

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, kliniğimizde izlenmekte olan çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olgularımızın tanı alma süreçlerini, klinik, laboratuvar ve izlemlerinin değerlendirilmesini, elde ettiğimiz bilgilerle öncelikle genel pediatri hekimlerinin bu hastalıkla ilgili farkındalığının artmasını, erken zamanda uygun tedavinin başlanmasını ve izlemde önemli olabilecek durumları belirlemeyi amaçladık.

Ortalama başvuru yaşları $5,6\pm3,9$ yıl olan 45 olgunun dahil edildiği bu çalışmada, olguların doğumda genellikle normal ağırlık ve boya sahip oldukları; ilk aylardan itibaren giderek belirginleşen büyüme gerilikleri olduğu, özgeçmiş sorgularında, sarılık, kolestaz ve hipoglisemi öyküsünün değerli olduğu, başvuru yakınmalarının son derece değişkenlik gösterebileceği, başvuru anında mevcut olan hormonal eksikliklerine, izlemde yeni hormon eksikliklerinin eklenebileceği, % 86 oranında hipofizer anatomik bozukluk saptandığı, BH eksikliğinin tüm pan/hipopituitarizm olgularında varolduğu, BH eksikliği olan ve BH tedavisi alan olgularda en iyi uzamanın ilk yılda olduğu, klinik tanı ve izlemin hekimin farkındalığı ve tecrübesi ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda, erkek/kız oranı 1,25 olan, toplam 45 olgu mevcuttu. Literatüre bakıldığında, Lee ve arkadaşlarının 4582 olgu içeren çalışmalarında, % 63'ü erkek, % 37'si kız cinsiyette olmak üzere, çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı 272 olgu mevcuttu (147). Darendeliler ve arkadaşlarının 2327 olgu içeren çalışmalarında, % 65'i erkek, % 35'i kız cinsiyette olmak üzere, çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı 554 olgu mevcuttu (148). Haim-Pinhas ve arkadaşlarının İsrail, Tel Aviv Üniversitesi, Schneider Çocuk Tıp Merkezi'nde yaptıkları çalışmada, 1958-1992 yılları arasında hastanelerine başvuran, 15'i (% 51,7) kız, 14'ü (% 48,3) erkek olmak üzere toplam 29 olguluk bir seride, çoklu hipofiz

hormon eksikliği tanılı olgularda, belirgin cinsiyet farklılığı bulunmadığı bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda, olguların % 49'u NSVY ile, % 15 sezaryen ile doğduğu bilgisine dosya verilerinden ulaşılmıştı. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının, 29 olgu içeren retrospektif çalışmasında, % 72 NSVY ile, iki olgunun % 7 sezaryen ile komplikasyonsuz doğduğu bildirilmiştir. Olguların yüksek oranda NSVY ile doğduğu gözlemlendi (149). Literatürde makat geliş ve doğum travmasına bağlı çoklu hipofiz hormon eksikliği gelişimi bildirilmiştir. Öcal ve arkadaşlarının 2000 yılında İstanbul Üniversitesi'nin BH eksikliği olgularını sundukları bir çalışmada, makat geliş %19, NSVY ile doğum %73'dür (150). Burada da NSVY ile doğum oranı yüksektir. Son yıllarda genetik nedenlerin aydınlatılması, doğum travması ile ilgili tartışmaları geri plana itmiştir (151).

Çalışmamızda, olguların ortalama doğum ağırlıkları ve doğum boyları normal aralıkta idi. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında da olguların ortalama doğum ağırlıkları ve doğum boyları normal aralıkta olmasına karşın; doğum boyları, çalışmamızdaki olguların doğum boylarından geri idi (149). Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların doğum boyları açısından, cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması, çalışmanın yapıldığı toplumun ırksal özelliklerine, normal boy eğrilerinin farklı olmasına ve yıllar içinde boyda seküler değişim etkisi olabileceğine bağlanmıştır (152). Bu durum dışında veriler değerlendirildiğinde, prematüre olgular haricinde, diğer olguların doğumda normal ağırlık ve boya sahip oldukları görülmektedir. Literatürde, çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olguların, doğumda genellikle normal ağırlık ve boya sahip oldukları; ilk aylardan itibaren ise, giderek belirginleşen büyüme geriliği olduğu belirtilmiştir (153).

Tüm olguların özgeçmiş sorgularında; 11 olguda sarılık, beş olguda kolestaz, 12 olguda ise hipoglisemi öyküsü mevcuttu. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında, üç olguda hipoglisemi, iki olguda sarılık öyküsü bildirilmiştir (149). Cavarzere ve arkadaşlarının yapmış olduğu beş olguluk çalışmada ise, tüm olguların özgeçmişlerinde erken başlangıçlı ve ciddi neonatal hipoglisemi öyküsü bildirilmiştir. İki olguda sarılık, iki olguda da kolestaz eşlik etmektedir (154). Cavarzere ve arkadaşlarının çalışmasında, klinisyenlerin olguları bu bulgular eşliğinde, metabolik hastalık açısından tetkik ettikleri, endokrinolojik testler açısından geç kaldıkları vurgulanmıştır. Sadece iki olgunun bu bulgularla yenidoğan döneminde tanı aldığı ve tedavi başladığı; diğer üç olgunun ise iki, beş ve sekiz yaşlarında boy kısalığı nedeni ile başvurularında tanı aldıkları görülüyor. Çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı, yenidoğan döneminde zordur; ancak çalışmalarda gösterildiği gibi, hipoglisemi, kolestaz ya da sarılık görülmesi durumunda altta yatan etyolojiyi belirlemek amacı ile akılda olması gereken ayırıcı bir tanıdır. Erken tanı ile, mortalite riskinde azalma görülebilir. Yapılan bir çalışmada, altı yaş altında hipoglisemi öyküsü olan olguların, yılda 31-54 vakadan birinin, mortalite nedeninin adrenal yetmezlik olduğu belirlenmiştir (155). Ayrıca, İngiltere, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmada, hipotalamo-hipofizer hastalığı olan olguların mortalite nedeninin, % 12-25 oranında hipoglisemi ve/veya santral adrenal yetmezlik olduğu gösterilmiştir (156-158).

Olguların ortalama başvuru yaşları 5,5 yıl idi. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama başvuru yaşları erkeklerde $9,5 \pm 7$ yıl, kızlarda ise $6,7 \pm 3,5$ yıl olduğu bildirilmiştir (149). Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olguların başvuru takvim yaşları, çalışmamızdaki olguların ortalama başvuru yaşlarına göre iki yıl ileride idi (148). Çalışmamızda, olguların başvuru takvim

yaşları, diğer çalışmadaki olgulara göre daha düşüktür. Bu durum, ailenin farkındalığı, sosyoekonomik durumu, eğitim durumu, sağlık hizmetlerine ulaşım imkanı, aile hekimleri ve pediatri hekimlerinin farkındalığının artışı, mikropenis, inmemiş testis gibi başka sebeplerle izleme gelmiş olgularda, aile tarafından farkedilmeyen ve şikayet olarak belirtilmeyen durumların, hekimler tarafından erken saptanması ile ilişkili olabilir.

Olguların başvuru şikayetleri yenidoğan, süt çocukluğu, kreş/okul çağı ve adolesan dönem olmak üzere dört grupta incelendi. Yenidoğan dönemindeki başvurular hipoglisemi ve kolestaz ile iken; süt çocukluğunda büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, kolestaz, mikropenis, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ile; kreş/okul çağında büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, mikropenis ve inmemiş testis, poliüri-polidipsi ile; adolesan dönemde büyüme geriliği/boy kısalığı ve primer amenore ile idi. Büyüme geriliği ve boy kısalığı en erken süt çocukluğu döneminde farkedilmiş olup, kreş/okul çağı ve adolesan dönemde ilk sıradaki başvuru yakınması idi. Aynı hastalığın farklı klinik bulguları, hipofizer fenotiplerin son derece değişken olabileceğini ve zamanla ortaya çıkabileceğini gösterir (159). Cavarzere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yenidoğan dönemindeki bir olguda, ilk bulgu hipoglisemi olmasına rağmen, fizik muayenede mikropenis saptandığı bildirilmiştir (154). Mikropenis, çoklu hipofiz hormon eksikliğinden şüphelenilmesi için ilk klinik bulgu olabilir. Penis büyümesi, intrauterin dönemde, fetal hipofizer gonadotropinlerin salınımı ile olur. Mikropenis, fetal gelişim esnasında hipotalamo-hipofizer-gonad ekseninde bir bozukluk olduğunu gösterir (160).

Çalışmamızda, başvuru anında, boy ortalama SDS değerleri, kız ve erkeklerde -3,5 SDS değerinin altında idi. Ortalama vücut ağırlığı SDS değerleri de kız ve erkeklerde -2,4 SDS değerinde idi. Ortalama VKİ SDS değerleri ise ortalama değerlerde idi. Büyüme

hormonu, vücut kompozisyonunu, lipid metabolizmasını, kardiyovasküler sistemi ve kemik metabolizmasını düzenleyici anabolik etkilere sahiptir. Aynı şekilde, tiroid hormonlarının da bazal metabolizma, iştah, ağırlık, lipid metabolizması, kardiyovasküler sistem ve kemik metabolizması üzerine etkileri mevcuttur. Büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm varlığında, vücut yağ dağılımı bozulur ve boy kısa olmasına rağmen, boya göre ağırlık normal veya normalin üzerinde bulunur (161). Bu durumu, VKİ SDS değerlerinin olgularda patolojik olmaması, boya göre ağırlığın dengeli olması ve asıl olarak boy kısalığının patolojik olması ile görebiliriz. Darendeliler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, başvuru anındaki boy SDS değeri çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularda -3,8 [-5,8-(-2,3)] olarak bildirmiştir (148). Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında, başvuru anında ortalama boy SDS değerleri -2,8 olarak bildirilmiştir (149). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise başvuru anındaki boy SDS değeri çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularda $-2,0 \pm 1,5$ olarak bildirilmiştir (147). Bizim çalışmamız ile Darendeliler ve arkadaşlarının çalışmasındaki veriler, diğer iki çalışma ile kıyaslandığında, olguların başvuru anındaki boy SDS değerlerinin daha geride olduğu görülmüştür. Başvuru anındaki boy SDS değeri, cinsiyet, puberte durumu, yaş, genetik potansiyel, çoklu hipofiz hormon eksikliğinin genetik tipleri gibi faktörlerden etkilenmektedir. Çalışmamızdaki boy SDS değerlerinin, diğer çalışmaya göre daha geride olmasının nedeni bu faktörler olabilir.

Başvuru anında ortalama kemik yaşları, kızlarda ve erkeklerde yaklaşık 2-2,5 yıl kadar geri idi. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında da, olguların kemik yaşlarının yaklaşık 2,5-3 yıl geri olduğu bildirilmektedir (Tedavi öncesi ortalama kemik yaşları, erkeklerde $6 \pm 4,4$ (0-12) yıl, kızlarda $8 \pm 2,2$ (3,5-11,3) yıl olarak bildirilmiştir) (149). Bu veriler, her iki çalışmada da, başvuru takvim yaşlarına göre kemik yaşlarının geri olduğunu

göstermektedir. Büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm varlığında, kemik yaşının takvim yaşına göre geri kalması, klasik fizyoloji bilgisi ile uyumludur (34).

Başvuru anında mevcut olan hormonal eksikliklerine, izlemde yeni hormon eksikliklerinin eklendiğini saptadık (hipotiroidizm, hipokortizolizm, hipogonadizm). Yalnızca olguların yaklaşık 1/3'ünde izlemde hormon eksikliği görülmedi. Olguların, izlemde ön hipofiz hormon eksikliklerinin değerlendirilmesi büyük öneme sahiptir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi yarıdan fazla olguda yeni hormon eksiklikleri takipte tanı almaktadır. Olguların, izlemde periyodik olarak diğer ön hipofiz hormon fonksiyonları değerlendirilmeli ve bu takip hayat boyu olmalıdır. İlave hormon eksiklikleri zamanla gelişebilir ve buna bağlı olarak da klinik bulgular dinamik olabilir (162). Bazen de, başvuru anında FSH/LH eksikliği olmasına rağmen, bu hormon eksikliklerinin saptanması pubertal döneme kayabilmektedir. Özellikle bazı genetik defektlerde, zaman içinde, ek hormonal eksiklikler beklenmektedir (PROP1 gibi).

Olgularda başvuru ve izlem sonrası ön hipofiz hormon eksiklikleri gruplandırıldığında; vakaların 1/3'ünde BH, TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği; 1/5'inde BH, TSH, ACTH eksikliği; yaklaşık 1/6'sında BH, TSH eksikliği olduğu görüldü. Bu dağılım, POUF 1, PROP-1, LHX3 mutasyonlu hastalarımızın, daha fazla sayıda olduğu olasılığına işaret etmekteydi. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında, ön hipofiz hormon eksiklikleri gruplandırıldığında; olguların yaklaşık yarısında BH, TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği; 1/3'ünde BH, TSH, FSH/LH eksikliği bildirilmiştir (149). Her iki çalışmada da en sık, BH, TSH, ACTH, FSH/LH eksikliği saptanmıştır.

Olguların başvuru anındaki IGF-1 SDS değerleri, iki erkek olgu dışında -2 SDS'nin altında idi. Başvuru IGFBP-3 SDS değerleri ise değişkenlik göstermekte idi. Bu durum, parsiyel/komplet eksiklik açısından anlamlı bulundu. Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada, başvuru anındaki IGF-1 SDS değeri çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularda, $-2,3 [-4,8-(-0,5)]$ olarak gösterilmiştir (148). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında, başvuru anındaki IGF-1 SDS değeri, çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularda, $-3,2 (\pm 1,5)$ olarak bulunmuştur (147). Çalışmamızdaki IGF-1 SDS değerlerinin, diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Bu dağılım aralığının genişliği, olguların hormon eksiklik derecelerine bağlı bir özellik taşımaktadır. Başlangıçta, BH eksikliği açısından IGF-1 düzeyi bakmak iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Büyüme hormonu eksik hipotiroidizmlilerde, IGF düzeylerinin geri olması, beklenen bir durumdur. İnsüline benzer büyüme faktörü ve IGFBP-3, gün içinde dalgalanma yapmadıklarından dolayı, dolaşımdaki BH durumunu iyi monitörize etmektedirler. İnsüline benzer büyüme faktörü-1 ve IGFBP-3'ün spesifisimleri iyi; fakat sensitiviteleri kötüdür (145,163). Büyüme hormonu tedavisi alan olgularda, IGF-1/IGFBP-3 oranı bakılmasının daha önemli olduğu yönünde görüşler de vardır (164).

Çalışmamızda yapılan BH uyarı testlerinde, ortalama doruk BH yanıt değerleri 5 ng/ml'nin altında idi [sırasıyla $1,3 \pm 1,4 (0,02-6,1)$ ng/ml ve $1,5 \pm 1,8 (0,03-6,6)$ ng/ml]. Darendeliler ve arkadaşlarının çalışmasında, çoklu hipofiz hormon eksikliği olan olgularda, ortalama doruk BH yanıtı $2,4 (0,5-7,5)$ ng/ml olarak bildirilmiştir (148). Buna göre bizim çalışmamızda ortalama doruk BH yanıtı, diğer çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklılık, BH uyarı testlerinin aynı hastada dahi tekrarlanabilirliğinin iyi olmamasına ve BH ölçüm metodunun sonucu değiştirebilmesine bağlanmıştır (165,166).

Büyüme hormonu eksikliği saptanan olguların BH tedavisi öncesi yıllık uzama hızları ortalama $3,1 \pm 1,5 (0-5,5)$ cm idi. Olgulara BH tedavisi başladıktan sonra: birinci yılında ortalama uzama hızları $11,4 \pm 3,1 (7,9-23)$ cm, ikinci yılında ortalama uzama hızları $7,8 \pm 2,2 (3,8-12)$ cm idi. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında, BH tedavi öncesi

uzama hızı erkeklerde $4\pm2,7$ cm, kızlarda $3,8\pm1,2$ cm; BH tedavisinin birinci yılında ortalama uzama hızları erkeklerde $9,1\pm2,8$ cm, kızlarda $8,2\pm2,2$ cm; BH tedavisinin ikinci yılında ortalama uzama hızları erkeklerde $7,2\pm2,7$ cm, kızlarda $6,2\pm2,9$ cm olarak bildirilmiştir (149). Her iki çalışmada da, BH tedavisinin ilk yılındaki büyüme yanıtının, en iyi büyüme yanıtı olan yıl olduğu görülmektedir. Boy kazancı, SDS olarak bakıldığında, cm/yıl'a göre, her ne kadar cinsiyet ve yaştan daha az etkilense de, büyüme hızı SDS'si tamamen yaştan bağımsız değildir (167). Bazı araştırmalara göre, BH tedavisinin ilk yılında, büyüme hızında belirgin bir artış görülse de, kontrol grubuna göre final boy belirgin olarak değişmemektedir (168-170). Büyüme hormonu eksikliğinin yanında hipotiroidizm saptanan olgularda, tiroid hormonu yerine koyma tedavisi sonrası uzama hızı yanıtının daha iyi olduğu bilinmektedir (147). Rosenbloom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BH ve LT4 birlikte replase edildiğinde uzama hızının daha iyi olduğu görülmüştür (171).

Çalışmamızda, olguların % 86'sının hipofiz MR bulgularında anatomik bozukluk mevcuttu. Altı olgunun (% 14) ise hipofiz MR bulguları normaldi. Haim-Pinhas ve arkadaşlarının çalışmasında kranial görüntüleme X ray, BT ya da MR ile değerlendirilmiş olup, 20 olgunun (% 74,1) görüntülemesi normal olarak bildirilmiştir. Beş olguda (% 18,5) hipofizer hipoplazi, bir olguda (% 3,7) boş sella, bir olguda da (% 3,7) infundibulum kesisi saptanmıştır (149). Başka bir çalışmada, çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olguların %79'unda, hipofizer anatomik bozukluk gösterilmiştir (172). Jagtap ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olguların %93,5'inde, hipofiz MR'da anatomik bozukluk olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, izole BH eksikliği tanılı ve anormal MR bulguları olan olguların % 5,4'ünde, dört buçuk yıllık izlem sürecinde çoklu hipofiz hormon eksikliği geliştiği de bildirilmiştir (173). Çoklu hipofiz hormon

eksikliği tanımlı olgularda, etyolojiyi saptamak adına mutlaka hipofizer görüntüleme yapılmalı, tercihen hipofiz MR istenmelidir (174). Manyetik rezonans bulguları, klinik yorum, tedavi ve takip için önemlidir. Ayrıca, belirli MR fenotiplerinin tanımlanması, genetik analiz ve danışmanlık açısından önemlidir. Hastalığın gelişimi, muhtemel zaman içinde diğer ön hipofiz hormon eksikliklerini de içerebileceği için, genetik analiz bu olguların izleminde dikkate alınmalıdır (175,176). Ektopik nörohipofiz ve infundibulum anomalisinin, çoklu hipofiz hormon eksikliği ile aralarında bir ilişki mevcuttur. Özellikle bu hastalarda, BH, TSH ve ACTH eksikliği gösterilmiştir (173).

Olgular, eşlik eden anomalilere göre incelendi. Bir olguda, çoklu hipofiz hormon eksikliğine, santral diyabet insipit eşlik etmekteydi. Maghnie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, idiyopatik santral diyabet insipit tanımlı olguların % 49'una ön hipofiz hormon eksikliği eşlik ettiğı bildirilmiştir (177). Buna göre, hipofiz yetmezliği şüphesi duyulduğunda, ön ve arka hipofiz hormonları birlikte denetlenmelidir.

Tedavi komplikasyonları incelendiğinde, altı olguda (% 33,4) osteoporoz, beş olguda (% 27,7) dislipidemi, bir olguda da (% 5,6) kronik karaciğer hastalığı geliştiğı görüldü. Bu nedenle, tedavi boyunca, olası komplikasyonlar açısından, hekimler dikkatli olmalı ve izlemde gerekli tetkikleri istemelidirler.

Tüm olguların, başvuru ve son kontrollerindeki antropometri değerleri grafiksel olarak incelendi. Büyüme hormonu tedavisi sonrası, son kontroldeki boy SDS değerlerinin, başvuru anındaki boy SDS değerlerine göre artış olması beklenirken; bu değerlerde gerileme gözlenen dört olgu mevcuttu. Bu durum, iki olgunun yenidoğan döneminde başvurmasına, bir olgunun 35 günlükken başvurmasına, diğer olgunun ise tanı alma sürecinin dört yıl gecikmesine ve bu süre zarfında dirençli hipoglisemik nöbetlerinin

olmasına, yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi nedeni ile plazma değişimi yapılmasına rağmen kernikterus sekeli olmasının engellenememesine bağlanmıştır.

Olguların hastanemiz ve/veya dış merkez başvuru ve izlemleri değerlendirildiğinde, iki olgunun tanı alma sürecinde gecikme olduğu görülmektedir. İlk olgunun, çocuk nöroloji bölümünce nöbetlerinin hipoglisemiye bağlı olduğu anlaşıp, endokrinoloji danışımı yapıldığı dönemde ailesinin konsülte edilen bölüme gitmediği ve takibi bıraktığı dosya bilgilerinden öğrenilmişti. Bu olgu, 10 yıl sonra boy kısalığı nedeni ile olan başvurusunda çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı alabilmişti. Bu durumda, hekim tarafından aileye uygun bilgilendirme yapılması, tanının gecikmemesi açısından büyük öneme sahiptir. İkinci olgunun ise, yenidoğan döneminde hiperbilirubinemisinin olması, kronik karaciğer hastalığı nedeni ile gastroenteroloji bölümünce izlemde olması, ancak kolestaz lehine bulgularının ACTH eksikliğine bağlı olduğunun anlaşılamayıp; dirençli hipoglisemik nöbetlerinin saptanmasına rağmen nöroloji bölümünün kranial MR incelemesinde ektopik nörohipofiz saptandığında endokrin kliniğine danışması ve tanı alma sürecinin dört yıl gecikmesi yandal kliniklerinin de ayırıcı tanı konusunda titiz olmaları gerektiğini göstermektedir.

Yenidoğan kliniğinin yardımı ile tanı alan dört olgu mevcut. İlk olguda, hipoglisemi ve kolestaz birlikteliği mevcut olduğundan; prematüre olan ikinci olgunun fizik muayene bulgusunda, mikropenis saptandığından; üçüncü olguda, hipoglisemik nöbet nedeni ile tetkik edilirken fizik muayenede mikropenis saptandığından; dördüncü olguda, hiperbilirubinemi nedeni ile tetkik edilirken tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptandığından dolayı yenidoğan kliniği tarafından hipofizer yetmezlik ayırıcı tanıda yer aldı ve olgular endokrin bölümüne konsülte edildi. Ülkemizde, yenidoğan dönemi topuk kanı taramasında sadece TSH bakıldığından dolayı, santral hipotiroidi tanısı

atlanabilmektedir. Bu nedenle, ideal tarama programlarında TSH ve serbest T4'ün birlikte taranması önerilmektedir (178,179). Hastanemizin 1963 yılından bu yana hizmet veren, Türkiye'nin köklü ve tecrübeli merkezlerinden biri olmasının bu süreçte katkısı önemlidir. Çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olgular, tüm klinik bölümleri ilgilendirebilecek farklı yakınmalarla başvurabilirler. Tanı sürecinde çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısının akla gelmesi hem mortalite, hem morbidite açısından önemlidir.

Bebek servisi ve genel pediatri polikliniklerinde olguların uygun tetkiklerle değerlendirildiği, zamanında endokrin bölümüne danışılarak olguların tanı aldığı ve uygun tedavi başlandığı görülmektedir. Hastanemiz, yaklaşık 1989 yılından bu yana endokrin kliniği bulunan, endokrin patolojisi olan olguların yaklaşımı konusunda tecrübeli bir ekibe sahip olan ve yalnızca çocuk hastalara hizmet veren bir dal hastanesi olması nedeni ile, bu olgular hastanemizde gözden kaçmamaktadır. Bunun aksine, endokrin yaklaşımın bilinmediği, endokrin hekiminin olmadığı merkezlerde tanı atlanabilir veya aileler uyarıldığı halde, konunun önemini kavrayamadıkları için takibe devam etmeyebilirler. Bu durumda, hekimlere önemli sorumluluklar düşmektedir.

Çocuk nöroloji bölümünce, mental retardasyon nedeni ile tetkik edilen olgunun tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması nedeni ile endokrinoloji bölümüne konsülte edildiğinde çoklu hipofiz hormon eksikliği tanı aldığı görülmüştü. Buradan yola çıkarak, mental retarde olduğu tespit edilen hastalarda, ilk başvuru anında, tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

Çocuk cerrahi kliniğine, üç buçuk yaşında iken bilateral kriptorşidizm nedeni ile başvuran olgunun da endokrinoloji bölümüne danışımı sonrasında çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı aldığı görülmüştü. Bu nedenle, bilateral kriptorşidizm, endokrin açıdan tetkik edilmesi gereken patolojik bir bulgudur.

Genel pediatri polikliniğine başvuru şikayetinin özellikle boy kısalığı olduğu; yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde ise sarılık, kolestaz ve hipogliseminin ön plana çıktığı görölmektedir. Yandal kliniklerine başvurularda ise, özgül bir yakınmadan söz edilemeyeceğinden dolayı, tanı atlamamak adına, hekimlerin çok dikkatli olması gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, hastanemizde çoklu hipofiz hormon eksikliği tanısı ile izlenmekte olan 45 olgu incelendi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi;

1. Erkek/kız oranı 1,25 idi.
2. Olguların yaklaşık %50 kadarının NSVY ile doğduğu, doğum ağırlıklarının ve doğum boylarının normal olduğu saptandı.
3. Olguların özgeçmişlerinde; sarılık, kolestaz, hipogliseminin yenidoğan döneminde bulunduğu farkedildi.
4. Olguların ortalama başvuru yaşlarının ilkokula başlama zamanlarına denk geldiği saptandı.
5. Çoklu hipofiz hormon eksikliği tanılı olguların büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, kolestaz, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması, poliüri-polidipsi, mikropenis, inmemiş testis, primer amenore yakınmaları ile başvurabileceği gözlemlendi.
6. Olguların yaklaşık 3/4'ünün kreş/okul çağı ve adolesan dönemde, 1/5'inin yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde tanı aldığı saptandı. Büyüme geriliği ve boy kısalığı, en erken süt çocukluğu döneminde farkedilmiş olup, okul çağı ve adolesan dönemde ilk sıradaki başvuru yakınması idi.
7. Yenidoğan dönemindeki başvurular hipoglisemi ve kolestaz ile iken; süt çocukluğunda büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, kolestaz, mikropenis, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ile; kreş/okul çağında büyüme geriliği/boy kısalığı, hipoglisemi, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk, mikropenis ve inmemiş

testis, poliüri-polidipsi ile; adolesan dönemde büyüme geriliği/boy kısalığı ve primer amenore ile başvurdıkları saptandı.

8. Başvuru anında vücut ağırlıkları yaşlarına göre geri, boyları yaşlarına göre daha belirgin geri, ancak VKİ değerleri normal idi. Başvuru anındaki vücut ağırlığı, boy ve VKİ SDS'leri açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
9. Olguların, başvuru anında takvim yaşlarına göre kemik yaşları yaklaşık 2,5 yıl kadar geri idi.
10. Olguların, başvuru anında saptanmayan ön hipofiz hormon eksikliklerinin (santral hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm, santral adrenal yetmezlik) izlemde eklendiği gözlemlendi. Olguların % 38'inde ise izlemde yeni hormon eksikliği saptanmadığı belirlendi.
11. Olguların izlemlerinde BH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $5,2 \pm 3,5$ yıl, TSH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $11,8 \pm 3,8$ yıl, ACTH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $12,4 \pm 2,6$ yıl, FSH/LH eksikliğinin geliştiği ortalama yaş $13,5 \pm 0,9$ yıl idi.
12. Olgular endokrin kliniğimizde hipofiz hormon eksiklikleri açısından değerlendirildiğinde; %50 kadarında panhipopituitarizm, geri kalanında hipopituitarizm olduğu saptandı.
13. Olguların başvuru anındaki IGF-1 SDS değerleri iki olgu hariç < -2 SDS idi. İki olguda ise -1 ile -2 SDS değer aralığında idi. Bu panhipopituitarizmli olgularda sıklıkla tama yakın BH eksikliği olması lehine değerlendirildi. IGFBP3 değerleri ise; % 48 < -2 SDS, % 12 -1 ile -2 SDS arasında, % 27 -1 ile ortalama SDS arasında

idi. IGFBP3 düzeylerinin panhipopituitarizmli olgularda tanı açısından bilgi verici olmadığı saptandı.

14. Yapılan BH uyarı testlerinde, %85 oranında ortalama doruk BH yanıt değerleri 5 ng/ml'nin altında bulundu. Bu değerlere göre, olguların yaklaşık % 85'inde komplet eksiklik, kalan olgularda ise parsiyel eksiklik saptandı. Bu sonuç 13. sonuç ile uyumlu bulundu.
15. Büyüme hormonu eksikliği saptanan olguların BH tedavisi öncesi yıllık uzama hızları ortalama $3,1 \pm 1,5$ (0-5,5) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $-2,9$ [-0,1-(-6,6)] idi.
16. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, birinci yıl sonu ortalama uzama hızları $11,4 \pm 3,1$ (7,9-23) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+5,3$ [+1,1-(+14,3)] idi.
17. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, ikinci yıl ortalama uzama hızları $7,8 \pm 2,2$ (3,8-12) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,2$ [-2,4-(+10,2)] idi.
18. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, üçüncü yıl ortalama uzama hızları $7,4 \pm 2,1$ (2,6-13,9) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+2$ [-3,6-(+11,6)] idi.
19. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, dördüncü yıl ortalama uzama hızları $6,7 \pm 1,7$ (3,6-10,6) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,9$ [-2,7-(+6,6)] idi.
20. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, beşinci yıl ortalama uzama hızları $6,5 \pm 1,5$ (3,8-10) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,1$ [-1,5-(+4,8)] idi.
21. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, altıncı yıl ortalama uzama hızları $7,6 \pm 1,9$ (4,7-11,1) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+2,1$ [-1-(+6,8)] idi.
22. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, yedinci yıl ortalama uzama hızları $6,7 \pm 2,1$ (3-10,2) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,6$ [-0,8-(+4,9)] idi.

23. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, sekizinci yıl ortalama uzama hızları $7,1 \pm 1,1$ (5,6-8,5) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,7$ [$+0,1$ - $(+3,1)$] idi.
24. Olgulara BH tedavisi başlandıktan sonra, dokuzuncu yıl ortalama uzama hızları $5,7 \pm 0,1$ (5,7-5,8) cm, büyüme hızı SDS ortanca değerleri $+1,6$ [$-0,6$ - $(+3,9)$] idi.
25. Büyüme hormonu tedavisinin, ilk yılındaki büyüme yanıtının, en iyi büyüme yanıtı olan yıl olduğu saptandı.
26. Olguların BH tedavisi başlandıktan sonra, birinci yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $5,5 \pm 2,9$ [$+1,1$ - $(+14,3)$], pubertal olgularda $6,7 \pm 2,7$ [$+3,8$ - $(+10,5)$] idi.
27. Olguların BH tedavisi başlandıktan sonra, ikinci yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $1,8 \pm 2,3$ [$-2,4$ - $(+6,4)$], pubertal olgularda $4,5 \pm 4,2$ [$-0,3$ - $(+10,2)$] idi.
28. Olguların BH tedavisi başlandıktan sonra, üçüncü yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $1,7 \pm 2,2$ [$-3,6$ - $(+6,8)$], pubertal olgularda $5,5 \pm 3,9$ [$0,2$ - $(+11,6)$] idi.
29. Olguların BH tedavisi başlandıktan sonra, dördüncü yıl büyüme hızı SDS ortanca değerleri prepubertal olgularda $1,7 \pm 2,6$ [$-2,7$ - $(+6,6)$], pubertal olgularda $2,4 \pm 3,5$ [$-2,4$ - $(+5,5)$] idi.
30. Pubertal olan olgularda, tedavinin üçüncü yılının sonundaki büyüme hızı SDS değeri, prepubertal olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0,018$).
31. Olguların % 86'sının hipofiz MR bulgularında anatomik bozukluk saptandı (% 27,9 hipofizer hipoplazi, % 23,2 hipofizer hipoplaziyle beraber ektopik nörohipofiz, % 11,6 hipofizer hipoplazi, ektopik nörohipofiz ve infundibulum agenezisi, % 11,6

boş sella, % 4,7 ektopik nörohipofiz, % 4,7 hipofizer mikroadenom, % 2,3 septum pellicidum yokluğu, korpus kallosum atrofisi, infundibulum agenezisi ve ektopik nörohipofiz).

32. Ön hipofiz yüksekliği ölçümünde ortalama değer $3,3 \pm 1,7$ mm bulundu.
33. Yenidoğan döneminde tanı ve tedavi başlanan üç olguda doğum boyları normal SDS'de olduğundan, BH tedavisi sonrası SDS değerinde düşme olması yönünde bir sonuç elde edildi. Ancak diğer olgularda; BH tedavisi sonrası, son kontroldeki boy SDS değerlerinin, başvuru anındaki boy SDS değerlerine göre arttığı gözlemlendi.
34. Eşlik eden anomalilere göre olgular incelendiğinde, bir olguda, çoklu hipofiz hormon eksikliğine, santral diyabet insipit eşlik etmekte olduğu görüldü (% 0,02).
35. Tedavi öncesi döneme ait komplikasyonlar; hipoglisemi, hipoglisemiye sekonder epilepsi, kronik karaciğer hastalığı ve mental retardasyon iken, tedavi kesimi sonrası osteoporoz, dislipidemi olarak saptandı.
36. Çoklu hipofiz hormon eksikliğine eşlik eden diğer hastalıklar; tiroglossal kist, patent duktus arteriosus, ailevi akdeniz ateşi, auralı migren, non-atopik astım, glokom, aort yetmezliği, Henoch Schönlein purpurası nefriti idi.
37. Olguların, son kontrol tarihinde, ortalama takvim yaşları $14,1 \pm 4,8$ (3-25) yıl idi. Erkeklerde $14,5 \pm 5,1$ (3-25) yıl, kızlarda ise $13,7 \pm 4,7$ (5-22) yıldır. Son kontrolde olguların ortalama vücut ağırlığı SDS değerleri başlangıçtaki değerlere göre normal aralığa geldiği, VKİ SDS değerlerinin başlangıçtaki ile benzer olarak ortalama değerlerde olduğu, boy SDS değerlerinin ise patolojik değerlerden normal aralığa gelebildiği gözlemlendi.
38. Olguların yenidoğan, bebek servisi, genel pediatri polikliniği, gastroenteroloji polikliniği, nöroloji polikliniği, çocuk cerrahi polikliniği kontrollerinde çoklu

hipofiz hormon eksikliği düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları olması nedeniyle endokrin kliniğine yönlendirildikleri ve tanı aldıkları saptandı. Yenidoğan kliniğine olan başvurularda, hekimlerde hipofizer yetmezlik düşündüren bulgular; hipoglisemi, kolestaz, mikropenis, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması iken, bebek servisi ve genel pediatri polikliniklerinde hipoglisemik nöbet, inmemiş testisin saptanması, çocuk nöroloji bölümünce, mental retardasyon nedeni ile tetkik sırasında tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması, çocuk cerrahi bölümünce, bilateral kriptorşidizm saptanmasının tanı için uyarıcı olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 735–740.
2. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2009, (homepage on the internet). Available from: <http://www.turkendokrin.org/files>.
3. Altun BU. Endokrinolojide Temel ve Klinik ve Temel Bilgiler. Nobel Tıp Kitapevleri, 2011; 2-10.
4. Ozata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul 2011; 51-69.
5. Kurtoğlu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi 2011, 350.
6. Neurovascular Surgery. Carter P, Spetzler Rf and Hamilton M (ed). New York, St. Louis, Madrid, Sydney, Toronto, Tokyo. McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division. 1995: 43.
7. WT, Spetzler Rf, Pendl G, Perneczky A, Lang J. Color atlas of microneurosurgery, Stuttgart. New York: Georg Thieme Verlag, 1985: 27-36.
8. History of Neurosurgery Scientific and Professional Contexts. Greenblatt Sh, Dagi TF and Epstein MH (ed) Illinois: American Association of Neurological Surgeons, 1977: 186, 381.
9. Lang J. Skull base and related structures. Atlas of clinical anatomy. Önsöz M. Samii, Stuttgart, New York: 1995: 175-210.
10. Netter F. The Ciba Collection of Medical Illustrations, Volum 1; Part 1; Anatomy and Physiology. CIBA 1983: 97.

11. Lyons AS, Petrucelli RJ: Medicine: An Illustrated history, New York: Harry N. Abrams, Inc., 1987: 260.
12. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 1169-1172.
13. Poggi M, Monti S, Lauri C, et al. Primary empty sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications. Ann Ist Super Sanita 2012; volume 48, part 1: 91-96.
14. Manelfe C. Normal Imaging of the Sella and Parasellar Region (homepage on the internet). Available from: <http://www.star-program.com/resource.ashx/abstract/649>.
15. Dyson M. Endocrine System in: Williams PC, Bannister LH, Berry MH. Gray's anatomy 38th ed. Newyork: Churchill Livingstone 1995; 1882-1891.
16. Hald JK, Brunberg JA, Chong BW. Pituitary gland and parasellar region in: Edelman RR, Hesselink RJ Zlatkin BM, Cruess VJ. Clinical magnetic resonance imaging. Volume 2, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 1181-1186.
17. Thibodeau GA, Patton KT, Anatomy-Physiology. 4th ed. St Louis Missouri: Mosby. 1999; 492-498.
18. Stanfield JP. The blood supply of the human pituitary gland. J Anat 1960; 94: 257-273.
19. Osborn AG, Diagnostic Neuroradiology: 1st ed. St. Louis: Mosby 1994; 461-464.
20. Tetiker N. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet. İstanbul, 2006, 39-40.
21. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology: 5th ed. New York: Informa Healthcare USA. 2007; 135.
22. Frohman LA, Burek L, Stachura MA. Characterization of growth hormone of different molecular weights in rat, dog and human pituitaries. Endocrinology 1972; 91: 262-269.

23. Bilezikjian LM, Seifert H, Vale W. Desensitization to growth hormone releasing factor (GRF) is associated with down regulation of GRF-binding sites. *Endocrinology* 1986; 118: 2045-2052.
24. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep* 1998; 21: 553-566.
25. 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.
26. 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.
27. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth regulation in: Griffin JE and Ojeda SR (eds) *Textbook of Endocrine Physiology* (4th ed) Oxford: Oxford University Press, 2002: 1001-1008.
28. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 1981; 50: 465-495.
29. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 1998; 19: 673- 716.
30. Fenger M, Johnsen AH. Alpha-amidated peptides derived from proopiomelanocortin in normal human pituitary. *Biochem J* 1988; 250: 781-788.
31. Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. *Endocr Rev* 1990; 11: 177-199.
32. Lewis UJ, Singh RN, Sinha YN, Vanderlaan WP. Glycosylated human prolactin. *Endocrinology* 1985; 116: 359-363.
33. Junqueira LC, Carneiro J., Kelley RO *Basic Histology*. Çev.ed.Aytekin Y.İstanbul: Barış kitapçılık Ltd. Şti. 1998; 380-385.

34. Guyton AC, Hall JE, Textbook Of Medical Physiology.Çev.ed.Çavuşoğlu H. İstanbul: Nobel tıp kitabevi. 1996; 933-1045
35. Carpenter CJ, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil Essentials Of Medicine 5th Ed.Philadelphia: The Curtis Center. 2001; 545-550.
36. Ergun Longmire B, Wajnrajch MP. Chapter 1a. Growth and Growth Disorders. In: New M, Ed. Pediatric Endocrinology (homepage on the internet) available from:<http://www.endotext.org/chapter/growth-and-growthdisorders>.
37. Mullis PE. Genetic control of growth. Eur J Endocrinol 2005; 152: 11-31.
38. Bach I, Rhodes SJ, Pears RV, Heinzl T, Gloss B, Scully KM, Sawchenko PE, Rosenfeld MG. P-Lim, a LIM homeodomain factor, is expressed during pituitary organ and cell commitment and synergizes with PIT-1. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 2720–2724.
39. Kelberman D, Dattani MT. The role of transcription factors implicated in anterior pituitary development and in the aetiology of congenital hypopituitarism. Ann Med 2006; 38: 560–577.
40. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers Av, Goossens M, Grüters A, Amselem S. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 2000; 25(2): 182-186.
41. Sloop KW, Walvoord EC, Showalter AD, Pescovitz OH, Rhodes SJ. Molecular analysis of LHX3 and PROP-1 in pituitary hormone deficiency patients with posterior pituitary ectopia. J Clin Endocr Metab 2000; 85: 2701-2708.
42. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, Dastot-Le Moal F, Duquesnoy P, Abitbol M, Czernichow P, Amselem S. Syndromic short stature in

- patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001; 69(5): 961–968.
43. Cohen RN, Cohen LE, Botero D, Yu C, Sagar A, Jurkiewicz M, Radovick S. Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4832–4839.
44. Carvalho LR, Woods KS, Mendonca BB, Marcal N, Zamparini AL, Stifani S, Brickman JM, Arnhold IJ, Dattani MT. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction. *J Clin Invest*. 2003; 112: 1192–1201.
45. Dattani MT, Robinson IC. HESX1 and Septo optic dysplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 289–300.
46. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, Hirsch W, Kiess W, Blum WF, Pfaffle RW. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5256–5265.
47. De Graaf LCG. PROP1-Related Combined Pituitary Hormone Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., Eds. *GeneReviews*, (homepage on the internet) available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116>.
48. Parks JS, Brown MR, Abdul-Latif H, Kinoshita E. Abnormalities of the pituitary-specific transcription factor-1 gene and protein. *Clin Pediatr Endocrinol* 1995; 4: 33–39.
49. Aarskog D, Eiken HG, Bjerknes R, Myking OL. Pituitary dwarfism in the R271W PIT-1 gene mutation. *Eur J Pediatr*. 1997; 156: 829–834.

50. Lammoglia JJ, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, Codner E, Cassorla F, Mericq V. Congenital hypopituitarism. Report of 23 cases. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 996-1006.
51. Steiner MM, Boggs JD. Absence of pituitary gland, hypothyroidism, hypoadrenalism and hypogonadism in a 17-year-old dwarf. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965; 25: 1591-1598.
52. Moncrieff MW, Hill DS, Archer J, Arthur LJ. Congenital absence of pituitary gland and adrenal hypoplasia. *Arch Dis Child.* 1972; 47: 136-137.
53. Go KG, Hew JM, Kamman RL, Molenaar WM, Pruim J, Blaauw EH. Cystic lesions of the brain. A classification based on pathogenesis, with consideration of histological and radiological features. *Eur J Radiol.* 1993; 17: 69-84.
54. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I. Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *Acta Radiologica* 2002; 43: 556-559.
55. Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, et al. Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis. *J Neurosurg* 2015: 1.
56. Bartlett JR. Craniopharyngiomas summary of 85 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1971; 34: 37- 41.
57. 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: McGraw- Hill; 2004: 2196.
58. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med* 1989; 70: 145.
59. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, et al. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med* 1986; 81: 457.

60. Charbonnel B, Chupin M, Le Grand A, Guillon J. Pituitary function in idiopathic haemochromatosis: hormonal study in 36 male patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 98: 178.
61. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med* 1984; 101: 629.
62. Emral R. Ön Hipofiz Bezi Yetersizliğinin Nedenleri. *Ankara Üniversitesi Mecmuası*. Cilt 57, sayı:1, 2004; 45-52.
63. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1971.
64. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1048.
65. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, et al. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2302.
66. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis. Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 240.
67. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: a short review. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 245.
68. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, et al. Diagnosis of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3841.
69. Powrie JK, Powell M, Ayers AB, et al. Lymphocytic adenohypophysitis: magnetic resonance imaging features of two new cases and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 315.
70. Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 7. Baskı 2014.

71. Vargas G, Gonzalez B, Guinto G, et al. Pituitary apoplexy in nonfunctioning pituitary macroadenomas: a case-control study. *Endocr Pract* 2014; 20: 1274.
72. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 179.
73. Jain KC, Varma A, Mahapatra AK. Pituitary abscess: a series of six cases. *Br J Neurosurg*. 1997; 11: 139- 143.
74. 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.
75. 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* 2008; 68: 573-579.
76. Mehta A, Hindmarsh PC, Dattani MT. An update on the biochemical diagnosis of congenital ACTH insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 307-314.
77. Grumbach MM, Gluckman PD. The human fetal hypothalamus and pituitary gland: the maturation of neuroendocrine mechanisms controlling the secretion of fetal pituitary growth hormone, prolactin, gonadotropin, adrenocorticotropin-related peptides and thyrotropin. In: Tulchinsky D, Little AB, eds. *Maternal-fetal endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 1994: 193-261.
78. Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Turton JP, Cole TJ, Preece MA, et al. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 223-231.

79. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003, 107-108.
80. Kamel N. Adenohipofiz. Erdogan G, Koloğlu S (eds). Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. MN Medikal & Nobel; 2005: 70-99.
81. Holmes SJ, Shalet SM. Characteristics of adults who wish to enter a trial of growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42: 613-618.
82. Toogood A, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis, and Management, Endocrinol Metab Clin N Am 37 (2008) 235-261.
83. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, et al. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. Eur J Endocrinol 1997; 137: 240-245.
84. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten Jr B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3350-3359.
85. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia and congenital hypopituitarism. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14: 426-430.
86. Gönç EN, Kandemir N, Andıran N, Ozon A, Yordam N. Cholestatic hepatitis as a result of severe cortisol deficiency in early in infancy: report of two cases and review of literature. Turk J Pediatr, 2006, 48: 376-379.
87. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20: 695-702.

88. Karnsakul W, Sawathiparnich P, Nimkarn S, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Aanpreung P. Anterior pituitary hormone effects on hepatic functions in infants with congenital hypopituitarism. *Ann Hepatol* 2007; 6: 97-103.
89. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321: 492.
90. Cleveland WW, Green OC, Migeon CJ. A case of proved adrenocorticotropin deficiency. *J Pediatr* 1960; 57: 376.
91. Melvin M. Grumbach. Commentary: A Window of Opportunity: The Diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3122-3127.
92. Saygılı F, Zengi A. Hipopituitarizm. *Türkiye Klinikleri* 2006, 2 (37): 19-25.
93. Bundak R. Normal Büyüme. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editör. *Pediatric Endocrinoloji*. 1st ed. Ankara: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1; 2003: 39-64.
94. Brook CGD and Hindmarsh PC. Growth assessment Purpose and interpretation. In: Brook CGD and Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001. 115-123.
95. Darendeliler F, Bundak R. Boy Kısıtlılığına Yaklaşım. *Güncel Pediatri* 2005; 1: 78.
96. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2001; 120-131.
97. Rosenfelt RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin like growth factor secretion and action IN: sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Third edition. Philadelphia, Saunders, 2008: 254-335.
98. Kandemir N. Büyüme hormonu uyarı testleri. In: Yordam N, Alikashioglu A, Bideci A, Çocuk ve adolesanlarda endokrin testler. Ankara, Güneş Kitapevi, 2006: 49-63.

99. Lazar L, Philip M. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still appropriate. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 299-302.
100. Tenenbaum-Rakover Y, Hujeriat Y, Admoni O, et al. Can auxology, IGF-1 and IGFBP-3 measurements followed by MRI and genetic tests replace GH stimulation tests in the diagnosis of GH deficiency in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 387-394.
101. Shah A, Stanhope R, Mathew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ*, 1992; 304: 173-174.
102. Bolu ŞE. Hipofiz hastalıkları tanısında kullanılan testler. *Türkiye Klinikleri* 2006; 2 (37): 5-18.
103. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P et al. Comparison between insulin induced hypoglycemia and growth hormone (GH) releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(5): 1615-1618.
104. Carillo AA, Bao Y. Hormonal dynamic tests used in pediatric endocrinology. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*, Newyork, Informa, Healthcare, 2007: 737-767.
105. Hall R, Ormston BJ, Besser GM, Cryer RJ. The thyrotrophin-releasing hormone test in diseases of pituitary and hypothalamus. *Lancet* 1972; 8: 759-763.
106. Gruneiro de Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola MA, Heinrich JJ, Bergada C. Patterns of TSH response to TRH in children with hypopituitarism. *J Pediatr* 1982; 100: 387-392.
107. Milner RD, Herber SM. Response to TRH in suspected hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1983; 58: 195-197.

108. Crofton PM, Tepper LA, Klenar CJ. An evaluation of the TRH stimulation test in pediatric clinical practise. *Horm Res* 2008; 69: 53-59.
109. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
110. Salvatori R. Adrenal insufficiency. *Jama* 2005; 294: 2481-2488.
111. Stewart PM, Corrie J, Seckl JR, Edwards CRW, Padfield PL. A rational approach for assessing the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Lancet* 1988; 1: 1208-1210.
112. Clayton RN. Short synacten test versus insulin stress test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: controversy revisited. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 147-149.
113. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. Comprasion of the low-dose SST (1 mg), the conventional-dose SST (250 mg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 838-843.
114. Cemeroğlu AP, Kleis L, Postellon DC, Wood MA. Comprasion of the low-dose and high-dose cosyntropin stimulation testing in children. *Pediatr Int.* 2011; 53: 175-180.
115. Weintrob N, Sprencer E, Josefsberg Z et all. Standart and low-dose short ACTH test compared with insulin induced hypoglycemia for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with idiopathic multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 88-92.
116. Liddle GW, Estep HL, Kendall JW jr, Williams WC jr, Townes AW. Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 875-894.
117. Forest MG. Adrenal function tests. In: Ranke MB (ed). *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Basel, Karger, 2003: 372-426.

118. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. *Pituitary* 2008; 11: 171-180.
119. Brito VN, Batista MC, Borges MF et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3539-3544.
120. Adamsbaum C, Chaussain JL. Diagnostic strategies in pediatric imaging. *Horm Res* 1996; 46: 165-169.
121. Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993; 187: 1-14.
122. Molitch ME. *Cecil Medicine*. 23. Edition, Ch.242, Anterior Pituitary Anatomy and Embryology, Goldman L. Ve Ausiello D, 2011: 1674-1691.
123. Çorapçioğlu D. Nöroendokrinoloji. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2012; 2: 1923-1925.
124. Mocan BÖ, Oğuz KK. Hipofiz Adenomlarının Görüntülemesi, Hipofiz Adenomları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2008; 116-135.
125. Castillo M. Pituitary gland: development, normal appearances and magnetic resonance imaging protocols. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16: 256-268.
126. Lurie SN, Doraiswamy PM, Husain MM, et al. In vivo assessment of pituitary gland volume with magnetic resonance imaging: the affect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 505-508.
127. Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F, et al. Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children. *Pediatirc Radiol* 1991; 21: 147-249.
128. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, et all. Magnetic resonance imaging in the diagnossi of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992; 120: 886-891.
129. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, et al. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-relasing

- hormone plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1574-1579.
130. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A et al. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 500-516.
131. Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2002; 2: 27-52.
132. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and cotreatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol* 2006. 226-233.
133. De Zegher F, Ong KK, Ibanez L et al. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65: 145-152.
134. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatr Ann* 1992; 29: 32-39.
135. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G & Beck-Peccoz P 1999 Evaluation of the adequacy of LT4 replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 924–929.
136. Costi G, Kershner AK, Kogut MD et al. Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty. *Pediatrics* 1972; 50: 881.
137. Miller WL, Acherman JC, Flück CE. The adrenal cortex and its disorder. In: Sperling MA, ED. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc., 2008; 444-511.
138. Dökmetaş HS. Adrenal yetmezlik. Özata M, Yöner A (eds). *Endokrinoloji metabolizma ve diabet*. 1. baskı, İstanbul, 2006; 443-452.
139. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(2):251-270.

140. Hellstrom JGW, Pinsky MR. Hypogonadism, ADAM, and hormone replacement. *Ther. Adv Urol.* 2010; 2 (3): 99-104.
141. Yang L, Zhang SX, Dong Q, Xiong ZB, Li X. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol.* 2011, 12.
142. Powe CE, Allen M, Puopolo KM, Merewood A, Worden S, Johnson LC, Fleischman A, Welt CK. Recombinant human prolactin for the treatment of lactation insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 645.
143. Neyzi O, Günöz H, Furman H. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
144. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 12-23.
145. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol* 2002; 57: 161-167.
146. Elmlinger MW, Zwirner M, Kühnel W. Stability of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 measured by the IMMULITE automated chemiluminescence assay system in different blood specimens. *Clin Lab.* 2005; 51 (3-4): 145-152.
147. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, Snajderova M, Rakov V, Pedersen BT, Christesen HT. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency:

- combined results from two large observational studies. *Int J Pediatr. Endocrinol* 2012; 22.
148. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to Growth Hormone Treatment in Isolated Growth Hormone Deficiency versus Multiple Pituitary Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 (suppl 1): 42–46.
149. H. Haim-Pinhas et al. Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies. *Growth Hormone & IGF Research* 27 (2016) 46–52.
150. Öcal C, Minareci Ö, Darendeliler F, Şükür M, Baş F, Saka N, Bundak R, Günöz H. Büyüme hormonu eksikliğinde manyetik rezonans görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000; 63 (4): 387-391.
151. Pintu G, Netchine J, Sohrier ML, Brunella F, Sourberbielle JC, Brauner R: Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assesment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997): 3450.
152. R. Navadauskaita, P. Dusatkova, B. Obermannova, R.W. Pfaeffle, W.F. Blum, D. Adukauskienė, N. Smetanina, O. Cinek, R. Verkauskienė, J. Lebl, High prevalence of prop1 defects in Lithuania: phenotypic findings in an ethnically homogeneous cohort of patients with multiple pituitary hormone deficiency, *J. Clin. Endocrin. Metab.* 99 (2014) 299–306.
153. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A et al (1992) Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Pediatr* 121:920–923.

154. P. Cavarzere, P. Biban, R. Gaudino, S. Perlini, L. Sartore, L. Chini, D. Silvagni, F. Antoniazzi, Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism, *J Endocrinol Invest* (2014) 37:1201–1209.
155. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF (2007) Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 119: 484-494.
156. Buchanan CR, Preece MA, Milner RD (1991) Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt–Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom. *BMJ* 302: 824–828.
157. Taback SP, Dean HJ (1996) Mortality in Canadian children with growth hormone (GH) deficiency receiving GH therapy 1967–1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1693–1696.
158. Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK et al (2004) Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr* 144: 430–436.
159. Alatzoglou KS, Dattani MT (2009) Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* 85: 705–712.
160. Salisbury DM, Leonard JV, Dezateux CA, Savage MO (1984) Micropenis: an important early sign of congenital hypopituitarism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288: 621–622.
161. Rasmussen MH. Obesity, growth hormone and weight loss. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25; 316 (2): 147-153.
162. Alatzoglou KS, Turton JP, Kelberman D et al (2009) Expanding the spectrum of mutations in GH1 and GHRHR: genetic screening in a large cohort of patients with

- congenital isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3191–3199.
163. Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 1997; 130(2): 197–204.
164. Sıklar Z, Öcal G, Berberoğlu M, Bilir P. Combined evaluation of IGF-1 and IGFBP-3 as an index of efficacy and safety in growth hormone treated patients. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009; 1(5): 240-243.
165. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, Faedda A, Tzialla C, Autelli M, Casini MR, Cappa M. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002; 140: 445–449.
166. Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, Cassio A, Zucchini S, Colli C, Tassinari D. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1663– 1669.
167. Frindik JP, Baptista J. Adult height in growth hormone deficiency: historical perspective and examples from the national cooperative growth study. *Pediatrics* 1999; 104: 1000–1004.
168. Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 483-503.
169. Lanes R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 53-66.

170. Loche S, Casini MR, Ubertaini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone deficient short children. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 193-198.
171. Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR, Fisher DA, Baumbach L, Parks JS. Clinical and Biochemical Phenotype of Familial Anterior Hypopituitarism from Mutation of the PROP1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1), 50-57.
172. Acharya SV, Gopal RA, Lila A, Sanghvi DS, Menon PS, Bandgar TR, Shah NS. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr* 2011; 78(1): 49-54.
173. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, Lila AR, Budyal SR, Kasaliwal R, Sankhe SS, Bangdar TR, Menon PS, Shah NS. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary* 2012; 15(2): 243-250.
174. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 th Ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 2046- 2048.
175. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H et al (2009) Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71: 376–382.
176. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F et al (2012) The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 161–176.
177. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 998-1007.
178. Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006: 1291-1298.

179. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-2303.

