



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**EMPTY SELLA (BOş SELLA) SENDROMLU
HASTALARDA TİROİD OTOİMMÜNİTESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulmuttalip ARSLAN

ERZURUM

2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**EMPTY SELLA (BOŞ SELLA) SENDROMLU
HASTALARDA TİROİD OTOİMMÜNİTESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulmuttalip ARSLAN

**Danışman
Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU**

ERZURUM

2017

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan çok değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe Çarlıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım uzmanlık eğitimi süresince hem eğitim hem öğretim adına kendisinden çok şey öğrendiğim, değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli Doç. Dr. Doğan Nasır Binici hocam başta olmak üzere Uzm. Dr. Doğan Gezdirici hocama teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana yardımcı olan Uzm. Dr. Emine Kartal Baykan'a, Dr. Habip Mutlu'ya ve tıp hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen çok değerli dostum Uzm. Dr. Özerhan Özer'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince sunmuş olduğu bilimsel, verimli ve destekleyici ortam ile gelişimimde çok önemli rolü olan ve değerli katkılarını benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim saygı değer hocam Uzm. Dr. Can Sevinç'e ve Uzm. Dr. Mustafa Utlu'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve mutluluğumu olduğu kadar üzüntümü de paylaşan uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Eğitimim süresince birlikte olduğum hemşire ve hastane çalışanlarına dostlukları için teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan saygı değer ablam Yurdagül Arslan'a ve destekleri ile bana her zaman yardımcı olan Nevzat Önder'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Abdulmuttalip ARSLAN

Erzurum 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 HİPOFİZ.....	3
2.1.1 HİPOFİZ TARİHÇESİ	3
2.1.2 HİPOFİZ ANATOMİSİ.....	3
2.1.3 HİPOFİZ EMBRİYOLOJİSİ.....	6
2.1.4 HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSININ FİZYOLOJİSİ	7
2.1.4.1 HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS.....	10
2.1.4.2 GH-IGF-1 AKSİ	11
2.1.4.3 TİROİD HORMON ve GONADAL AKS.....	11
2.1.5 HİPOFİZ BEZİ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	12
2.1.5.1 Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme.....	12
2.1.5.2 Magnetik Rezonans Görüntüleme.....	13
2.1.6 HİPOFİZ YETMEZLİĞİ.....	15
2.1.6.1 Hipopituitarizm Tanımı ve Nedenleri	15
2.1.6.2 Hipopituitarizmin Gelişimsel ve Genetik Nedenleri.....	16
2.1.6.3 Hipopituitarizmin Edinsel Nedenleri	17

2.1.6.4 Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları	20
2.1.6.5 Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı.....	21
2.1.6.5.1 Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler	23
2.1.6.6 Hipofizer Yetmezlikte Tedavi.....	25
2.2 TİROİD	26
2.2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Histolojisi.....	26
2.2.2 Tiroid Hormon Sentezi	27
2.2.3 Tiroiditler	29
2.2.3.1 Hashimoto Tiroiditi (OtoimmünTiroidit).....	30
2.2.3.2 Etiyopatogenez ve Prevalans.....	32
2.2.3.3 Predispozan Faktörler	33
2.2.3.4 Histopatolojisi ve Patofizyoloji.....	33
2.2.3.5 Klinik Bulgular.....	34
2.2.3.6 Laboratuvar Testleri	35
2.2.3.6.1 Anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO).....	36
2.2.3.6.2 Anti-tiroglobulin antikor (Anti-TG).....	37
2.2.3.6.3 Sodyum-iyot simporter (NIS) antikor	37
2.2.3.6.4 Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikor.....	37
2.2.3.7 Tiroid Ultrasonografisi.....	38
2.2.3.8 Tiroid Sintigrafisi	38
2.2.3.9 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi(İİAB).....	38
2.2.3.10 Tanı	39
2.2.3.11 Hashimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar	39
2.2.3.12 Hashimoto Tiroiditi ve Malignite	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	43

5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri.....	16
Tablo 2. Tiroid dokusunun Otoimmün hastalıkları	30
Tablo 3. Tiroid Otoantijenleri.....	36
Tablo 4. Tiroid otoantikörlerinin prevalansı ve immünopatogenezdeki rolleri	38
Tablo 5. Hashimoto Tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar.....	40
Tablo 6. Grupların Klinik ve Demografik Özellikleri-I	43
Tablo 7. Grupların Klinik ve Demografik Özellikleri-II.....	43
Tablo 8. Grupların bazı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması	44
Tablo 9. Grupların hormon profiline göre karşılaştırılması	46
Tablo 10. Empty Sella Sendromlu Hastaların ve Kontrol Grubunun Tiroid Profiline Göre Karşılaştırılması	48
Tablo 11. Anti-TPO ile diğer parametrelerin korelasyon değerlendirilmesi.....	51
Tablo 12. Anti-TG ile diğer parametrelerin korelasyon değerlendirilmesi.....	52
Tablo 13. TPO antikör ve Anti-TG için Multipl lojistik regresyon analizi.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kavernöz sinüs anatomisi	4
Şekil 2. Hipofiz bezi ve anatomisi	6
Şekil 3. Pitüiter eksenlerin diyagramı	10
Şekil 4A: Normal hipofiz bezinin MR görüntüsü.....	14
Şekil 4B: Total empty sella olgusunun MR bulguları	15
Şekil 5. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini.....	28
Şekil 6. Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı ...	29
Şekil 7. Grupların Kreatinin Düzeyi	45
Şekil 8. Grupların HDL Düzeyi	45
Şekil 9. Grupların Kortizol Düzeyi.....	47
Şekil 10. Grupların Tiroid Otoantikor Düzeyleri.....	50
Şekil 11. Anti-TPO'nun ROC eğrisi.....	54
Şekil 12. Anti-TG'nin ROC eğrisi	55

KISALTMALAR

A	: Androstenedion
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
AES	: Androgen Excess Society
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
Anti-TG	: Anti Tiroglobulin
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedionsülfat
DM	: Diyabetes Mellitus
ESHRE	: European Society of Human Reproduction
E1	: Östron
E2	: Östradiol
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
IL-6	: İnterlökin-6
İD	: İnsülin Direnci
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Globulin-1
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-C	: Düşük Yoğunluktaki Lipoprotein Kolesterol
MFG	: Modifiye Ferriman Gallwey
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	: National Institutes of Health
NIS	: Sodyum-İyot Simporter
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T	: Testosteron
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TG	: Trigliserid
Tg	: Tiroglobulin
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TPO	: Tiroid Peroksidaz
T4	: Tirosin
T3	: Tiroiyodotirozin
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
17-OHP	: 17 –Hidroksiprogesteron

ÖZET

EMPTY SELLA (BOŞ SELLA) SENDROMLU HASTALARDA TİROİD OTOİMMÜNİTESİ

Amaç: Empty sella sendromu olan hastalarda tiroid otoimmünitesi birlikteliği ve sıklığının değerlendirilmesi ve tiroid otoantikorlarının empty sella sendromlu hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniğine Ocak 2010- Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran, ortalama yaşı $55,51 \pm 14,82$ olan 93 kadın ve 22 erkek empty sella saptanan hasta alınmıştır. Sağlıklı, vücut kitle indeksi (VKİ) normal değerlerde 105 birey (%84,8'i kadın) alındı ve kontrol grubu olarak tanımlandı. Empty sella teşhisi, hipofiz manyetik rezonans (MR) sonuçlarına göre konuldu. Ötiroid Hashimoto Tiroiditi kriteri olarak; hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin normal olması, tiroid oto-antikorlarının pozitif olması ve ultrasonografik olarak Hashimoto Tiroiditi ile uyumlu radyolojik görünümü olan hastalar kabul edildi. Empty sella ve kontrol grubunu oluşturan katılımcıların demografik özellikleri, VKİ, biyokimya, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, hormonal parametrelerin düzeyleri, tiroid oto-antikorları ve tiroid ultrasonografi (USG) bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında VKİ, TSH, prolaktin, ACTH, GH bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Kortizol düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda ($8,37 \pm 5,37$ µg/dl) kontrol grubuna ($10,37 \pm 6,45$ µg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak bulunmuştur ($p = 0,037$). Empty sella ve kontrol grupları ötiroid Hashimoto hastalığının birlikteliği açısından değerlendirilmiştir. Empty sella grubunda 41 (%35,6), kontrol grubunda 1 (%0,95) vakada ötiroid Hashimoto Tiroiditi tanısı konmuştur ($p < 0,001$). Anti-TPO ve Anti-TG ile empty sella sendromu arasında anlamlı yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,65$, $p = 0,000$; $r = 0,63$, $p = 0,000$, sırasıyla). Parametrelerin Anti-TPO ve Anti-TG ilişkisi spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup; Anti-TPO ile Anti-TG, ötiroid Hashimoto varlığı, yaş, VKİ, sağ tiroid volümü, sol tiroid volümü, FT3 ve FT4

arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$). ROC analizinde, Empty sella öngörüsünde Anti-TPO $\geq 9,5$ için sensitivitesi %94,5 ve spesifitesi %72'dir. Anti-TG $\geq 10,5$ için sensitivitesi %80 ve spesifitesi %79 olarak bulunmuştur. Anti-TPO'nun AUC değeri %87,9 ($p<0,001$) ve Anti-TG'nin AUC değeri %86,4'tür ($p<0,001$).

Sonuç: Tiroid otoantikörleri ile empty sellanın klinik ve laboratuvar bulguları arasında pozitif bir ilişki vardır. Sonuç olarak idiopatik empty sella sendrom olgularının bir kısmının Hashimoto Tiroiditi aracılığıyla oluşması muhtemeldir. Empty sella sendromlu olgularda Hashimoto Tiroiditi varlığı araştırılması önerilir. Bundan dolayı, kontrollü klinik çalışmalar ile desteklendiğinde gelecekte ötiroid Hashimoto tiroiditi, empty sella için bir risk faktörü olabileceği daha netlik kazanacaktır. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Empty Sella, Hashimoto Tiroiditi, Hipopitüitarizm

ABSTRACT

THYROID AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH EMPTY SELLA SYNDROME

Purpose: The aim of this study was to evaluate the association and frequency of thyroid autoimmunity in patients with empty sella syndrome and to evaluate the possible effects of thyroid auto-antibodies on clinical and laboratory findings in patients with empty sella syndrome.

Material and Method: We recruited 93 patients (female) and 22 male patients (mean age 55.51 ± 14.82) who were admitted to the Endocrinology Clinic of Erzurum Regional Training and Research Hospital between January 2010 and December 2016. 105 healthy individuals (84.8% female) were included in the healthy, body mass index (BMI) normal values and defined as the control group. Empty sella diagnosis was based on pituitary magnetic resonance (MR) results. As a criterion of euthyroid Hashimoto Thyroiditis; Patients with normal thyroid function tests, positive thyroid auto-antibodies and radiologic appearance compatible with Hashimoto's Thyroiditis were accepted as patients. The demographic characteristics, BMI, biochemistry, lipid profile, thyroid function tests, levels of hormonal parameters, thyroid autoantibodies and thyroid ultrasonography (USG) were compared in the participants of empty sella and control group.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of BMI, TSH, prolactin, ACTH, GH ($p > 0.05$). Cortisol levels were significantly lower in the patients with empty sella syndrome ($8,37 \pm 5,37 \mu\text{g} / \text{dl}$) than in the control group ($10,37 \pm 6,45 \mu\text{g} / \text{dl}$) ($p = 0,037$). Empty sella and control groups were evaluated for the association of euthyroid Hashimoto's disease. Euthyroid Hashimoto Thyroiditis was diagnosed in 41 (35.6%) of the empty sella group and 1 (0.95%) of the control group ($p < 0.001$). There was a significant positive correlation between Anti-TPO and Anti-TG and empty sella syndrome ($r = 0.65$, $p = 0.000$, $r = 0.63$, $p = 0.000$, respectively). Anti-TPO and Anti-TG correlations were evaluated by Spearman correlation analysis; There was a statistically significant positive correlation between Anti-TPO and Anti-TG, euthyroid Hashimoto presence, age, BMI, right thyroid

volume, left thyroid volume, FT3 and FT4 ($p < 0,05$). In ROC analysis, sensitivity for Anti-TPO ≥ 9.5 was 94.5% and specificity 72% for empty sella. For Anti-TG ≥ 10.5 , the sensitivity was 80% and the specificity was 79%. The AUC value of Anti-TPO was 87.9% ($p < 0.001$) and the AUC value of Anti-TG was 86.4% ($p < 0.001$).

Discussion: There is a positive relationship between thyroid auto-antibodies and the clinical and laboratory findings of the empty sella. As a result, it is possible that some of the idiopathic empty sella syndrome cases occur via Hashimoto Thyroiditis. It is advisable to investigate the presence of Hashimoto Thyroiditis in patients with empty sella syndrome. Therefore, when supported by controlled clinical trials, it will be clear that future euthyroid Hashimoto Thyroiditis may be a risk factor for empty sella. Further work is needed.

Key words: Empty Sella, Hashimoto Thyroiditis, Hypopituitarism

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Empty sella içi kısmen ya da tamamen serebrospinal sıvı ile dolmuş geniş ya da deforme olmuş olan sella tursikanın radyolojik görüntüsüne verilen isimdir. İlk olarak 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsilerde tespit edilmiştir. Normal popülasyonda %5,5 oranında görülür. Daha çok bayanlarda tespit edilmektedir (1). Subaraknoid alan sella tursikanın içine herniye olur sellanın bu şekilde genişlemesi sonucunda hipofiz sapı gerilir ve hipofiz glandı komprese olur. Boş sella gelişimi için ön koşul sella diyaframında yetersizliktir (2). Diğer faktörler intraserebral subaraknoid herniasyona predispozisyon yaratan durumlardır (3). Bunlar sonucunda çeşitli derecelerde hipofizer disfonksiyon ve baş ağrısı, görme bozuklukları ve beyin omurilik sıvısı rinoresi gibi semptomlar oluşabilir (4).

Tiroid hormonları insan fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tiroid hormonları insan metabolizması, büyüme ve normal gelişim için zorunludur. Tüm hücreler tiroid hormonları için hedeftir (5). Otoimmün hastalıklar içerisinde yer alan otoimmün tiroidit fertil çağıdaki kadınlarda sık gözlenmektedir. Hashimoto Tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda toplumda %2’lik görülme sıklığı olmakla beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış Hashimoto Tiroiditi prevalansı %13,4 olarak saptanmıştır (6). Genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda Hashimoto Tiroiditi’nin geliştiği düşünülmektedir. Tiroid otoimmünitesinde genetik faktörlere ek olarak, seks hormonları, glukokortikoidler, düşük doğum ağırlığı, radyasyon ve ilaçların rol oynayabileceği düşünülmektedir (7, 8).

Hashimoto Tiroidit’li hastaların çoğunda tiroid antijenlerinden (tiroglobulin, tiroid peroksidaz) en az birine karşı antikorlar saptanır. Antitiroid antikorların varlığı tanıda önemlidir. Olguların %20-50’sinde Anti-TG pozitifliği, %90’ında ise Anti-TPO pozitifliği saptanır. Hastalığın erken döneminde antitiroid antikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini tekrarlamak gereklidir (9).

Hashimoto Tiroid’li, ötiroid hastalar, tiroid otoantikor ve hafif guatr (tiroid bezlerinin şişmesi) haricinde aşikar klinik belirtile olmaksızın normal hormon

seviyelerine sahiptirler (10). Hashimoto Tiroiditi birkaç yıl içinde kademeli olarak gelişmekte ve hastanın tiroid hormon seviyesi bazal seviyeden kademeli olarak azalmaktadır. Bundan dolayı, pek çok Hashimoto Tiroiditi hastası erken evrede belirti göstermez ve ilk hastalık dönemlerinde normal hormon seviyesine sahiptirler ve toplumda Hashimoto Tiroiditi'nin teşhisi gizli kalmaktadır (11).

Empty sella tanısı konmuş hastaların laboratuvar incelemelerinde Hashimoto Tiroiditi ile birlikteliği tarif edilmiş olup tiroid oto-antikorların normalden yüksek bulunması hipopituiter hastalarda, hipofizer yetmezliğin altta yatan nedeninin otoimmün bir hastalık olabileceğini belirtmiştir. Empty sellası olan hastalara, tiroid otoantikorlarından Anti-TPO ve Anti-TG'nin çalışılması gerektiğini vurgulamıştır (12).

Tiroid otoantikorları ile empty sellanın klinik ve laboratuvar bulguları arasında pozitif bir ilişki vardır. Empty sella sendrom olgularının bir kısmının Hashimoto Tiroiditi aracılığıyla oluşması muhtemeldir. Empty sella sendromlu olgularda Hashimoto Tiroiditi varlığı araştırılması önerilir (12). Biz de bu çalışmada, Endokrinoloji Bölümündeki empty sella sendromlu hastalarda ötroid Hashimoto Tiroiditi birlikteliğinin sıklığını ve tiroid otoantikorlarının klinik ve laboratuvar bulgularına olası etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HİPOFİZ

2.1.1 HİPOFİZ TARİHÇESİ

Hipofiz beziyle ilgili bilinen en eski tanım Galen tarafından yapılmıştır. Galen, M.S. 150 yıllarında hipofizin beyin ile burun arasındaki phlegma (müküs) yolları üzerine yerleşmiş bir yapı olduğunu ve müküs salgıladığını öne sürmüştür. Kullanmakta olduğumuz glandula pituitaria terimi, phlegma salgılayan bez anlamını taşımaktadır (13, 14). 18. yüzyıl başlarında De Haen ilk defa hipofiz tümörü olan bir hastada amenoreden bahsetmiştir. 1742’de hipofizial portal sistem Joseph Lieutaud tarafından anlatılırken, 1772 yılında Saucerotte akromegaliye değinmiştir. 1838 yılında Rathke ise hipofiz bezinin embriyolojisini tarif etmiştir (13, 15). 20. yüzyılın başlarında ise Pierre Marie ve Cushing çalışmaları ile hipofiz hormonlarını izole etmişlerdir(16).

16 Mart 1907’de Avusturya’da Hermann Schloffer ilk transsfenoidal yolla adenoma eksizyonu operasyonunu gerçekleştirmiştir (15). 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 (17, 18).

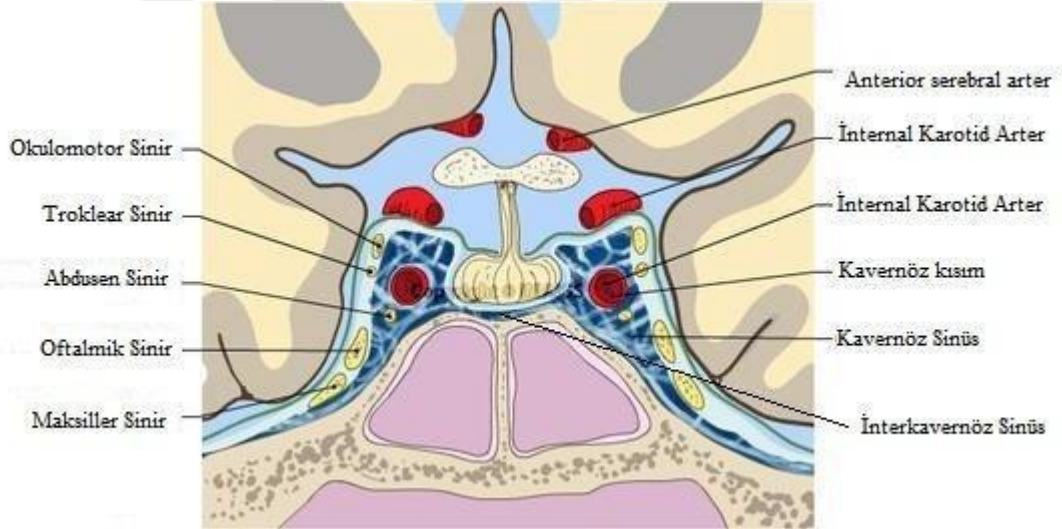
2.1.2 HİPOFİZ ANATOMİSİ

Hipofiz bezi anatomik olarak sfenoid kemiğin intrakranial yüzündeki sella turcica’nın fossa hipofizialis adı verilen kısmı içerisinde yerleşmiştir. Sella bölgesi önde tuberkulum sella ve orta klinoid süreçler, arkada dorsum sella ve arka klinoid süreçler ile sınırlıdır. Yanlarda karotik sulkuslar, daha ön yanlarda optik kanallar ve ön klinoid süreçler yer alır (15, 19).

Hipofiz bezi gri-kırmızı renkte, ortalama ön arka çapı 10 mm, eni 12 mm, yüksekliği 6 mm’dir. Ağırlığı 600 miligram (mg) olup, oval şekillidir (20). Bezin üst kısmındaki dura mater, klinoidler hizasında birleşerek diafragma sella adı verilen çatıyı oluşturur. Dura materin sella içerisine uzanan tek tabakası periostal örtüdür. Hipofiz bezi ekstradural bir dokudur ve serebrospinal sıvı ile doğrudan ilişkisi yoktur. Diaphragma sellanın ortasında foramen diaphragmaticus adını alan bir açıklık

mevcuttur ve buradan hipofiz sapı geçer. Bu yapı genellikle orta hattan değil, dorsum sellaya daha yakın olacak şekilde yatık seyrederek. Diyaframın ortasındaki açıklıktan geçen hipofiz sapı (infundibulum) aracılığı ile hipofiz bezi tuber cinerum düzeyinde hipotalamusa bağlanır (13, 15, 20, 21).

Kavernöz sinüs, sfenoid sinüsün lateralinde bulunan venlerin oluşturduğu bir pleksustur. Kavernöz sinüsün medial duvarı, sfenoid kemiği çeviren periosteum tarafından oluşturulur. Kavernöz sinüsün lateral duvarı iki tabakadan meydana gelir. Dış tabaka temporal dura tarafından oluşturulur. İç tabaka ince konnektif dokudan ve 3. 4. ve 5. kranial sinirlerin kılıfları tarafından oluşturulur (22). Karotis arter ve 6. kranial sinir kavernöz sinüs içerisinde bulunur (Şekil 1). Kavernöz sinüsleri birleştiren sirkülöz sinüsler, gerek hipofiz bezine olan yakın komşulukları, gerekse de bağlantıları ve gösterdikleri varyasyonlar açısından cerrahide, özellikle transsfenoidal yaklaşımlarda dura diseksiyonu sırasında kanamalara neden olabileceğinden ayrı bir önem taşır (23).



Şekil 1. Kavernöz sinüs anatomisi

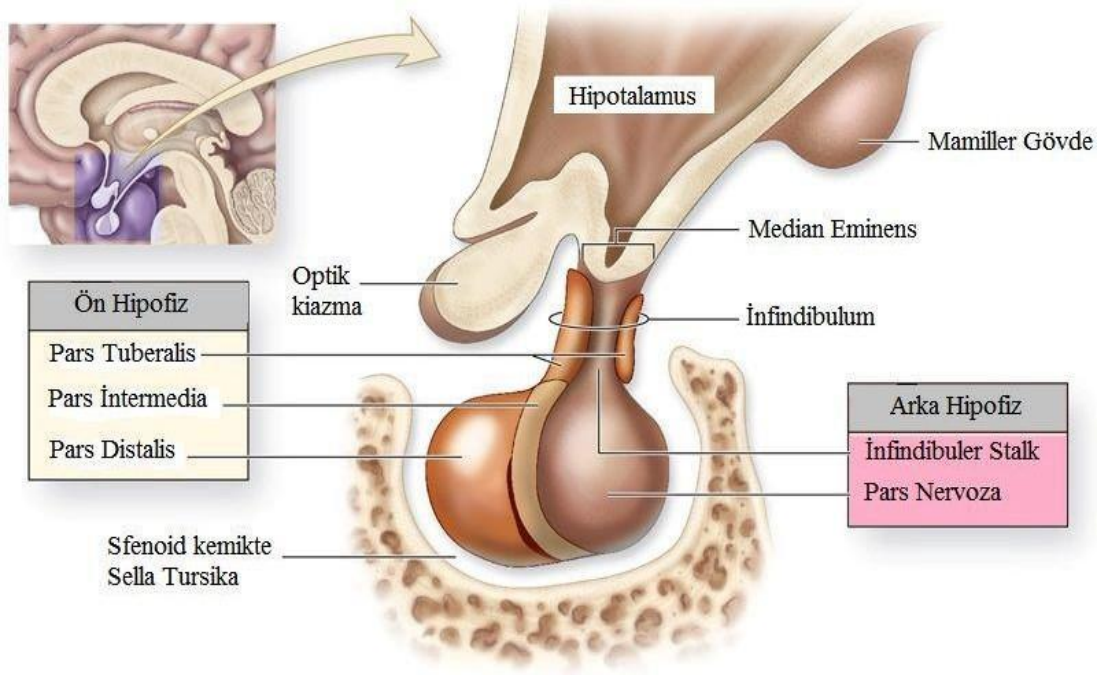
(Sepahi, M.A., B. Baraty, and F.K. Shooshtary. Iranian journal of pediatrics, 2010. p. 123)

Hipofiz bezinin kanlanması süperior ve inferior hipofizeal arterler tarafından sağlanır. İnterior hipofizeal arterler sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir ve direkt olarak internal karotid arterden ayrılır. Süperior hipofizeal arterler ise her iki

tarafı bir den fazla sayıda bulunur; internal karotid arter, süperior cerebral arter ve posterior cerebral arterden ayrılır. İnferior hipofizeal arterler nörohipofiz çevresinde, süperior hipofizeal arterler ise infundibulumun çevresinde birer arter ağı oluşturur. Süperior hipofizeal arter'den çıkan dallar genellikle eminentia mediana ve infundibulum'un üst kısımlarındaki sinuzoidlerde, inferior hipofizeal arterden çıkan dallar ise genellikle infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinuzoidlerde sonlanır. İnfundibulumdaki sinuzoidler, hipofizial portal venler ve adenohipofizdeki sinuzoidlerin oluşturduğu sisteme hipofizin portal sistemi denir (15, 20, 23).

Adenohipofiz kavernöz sinüslere drene olur. Hipofizer portal sistem ile bağlantılı olan kavernöz sinüs petrozal sinusa drene olur. Hormon örnekleme amacıyla petrozal sinüs kataterize edilebilmektedir. Adenohipofiz ve nörohipofizdeki sinuzoidler, inferior hipofizial ven aracılığıyla beyin venöz sinüslerine direne olur (13, 20).

Hipofiz bezi fonksiyon ve embriyolojik orijin açısından birbirinden farklı olmak üzere adenohipofiz (ön lob) ve nörohipofiz (arka lob) olmak üzere iki lobdan oluşur (16). Anterior lob bezin %80'ini oluşturur ve gebelik sırasında hacmi iki katına kadar artabilir (20, 22). Adeno hipofiz kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Parsdistalis, parstuberalis ve parsintermedia'dır. Parsdistalis, ön hipofiz bezinin büyük bir kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur. Pars intermedia, pars distalis ile posterior hipofiz arasında uzanır ve hipofizial kleft ile pars distalisten ayrılır. Pars tuberalis ise infundibulumu sarar. Nörohipofiz de kendi içinde 3 subgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminans ve infundibulumdur. Pars nervosa, arka hipofizin büyük bölümüdür (20, 23).



Şekil 2. Hipofiz bezi ve anatomisi

(Jawadi, M.H., Archives of internal medicine, 1978. 138(10): p. 1555-1557)

2.1.3 HİPOFİZ EMBRİYOLOJİSİ

Hipofiz bezi intrauterin hayatın dördüncü ve beşinci haftalarında iki ayrı ektodermal yapı olan Rathke kesesi (hipofizeal divertikulum) ve infundibulumdan (nörohipofizeal divertikulum) gelişir. İki farklı kaynaktan köken alarak geliştiği için de iki farklı doku tipinden oluşmaktadır. Hipofizin glandüler bölümü olan adenohipofiz orofarinksin ektodermal uzantısı olan Rathke kesesinden meydana gelir. Rathke kesesi ilkel ağız olan stomodeumun ektodermal tavanının yukarı doğru uzamasıyla oluşur (24, 25). Pluripotent kök hücrelerde eksprese edilen transkripsiyon faktörleri ile lokal büyüme faktörlerinin etkileşimiyle adenohipofize farklılaşır. Transkripsiyon faktörü Pit- 1, somatotroplarda, laktotroplarda ve tirotroplarda GH, PRL ve TSH'nin hücreye özgü ekspresyonunu belirler. Transkripsiyon faktör Prop-1, Pit-1 spesifik soylarının olduğu kadar gonadotroplarında gelişimini indükler. Gonadotrop hücre gelişimi, nükleer reseptörlerin, steroidogenik faktörün ve DAX-1'in ekspresyonları ile de ayrıca tanımlanır (26, 27). Nörohipofizise, 3. Ventrikülden dışa doğru çıkan diensefalona ait bir keseden oluşur. Diensefalunun nöroektoderminden

aşağı doğru olan bir uzantı olan infundibulum nörohipofize farklılaşır (25). Ön hipofiz hormonlarının yapımı büyük ölçüde intrauterin 9. haftadadır. 17. haftada hipotalamo-hipofizer sistem aktif hale geçer (28).

2.1.4 HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSİNİN FİZYOLOJİSİ

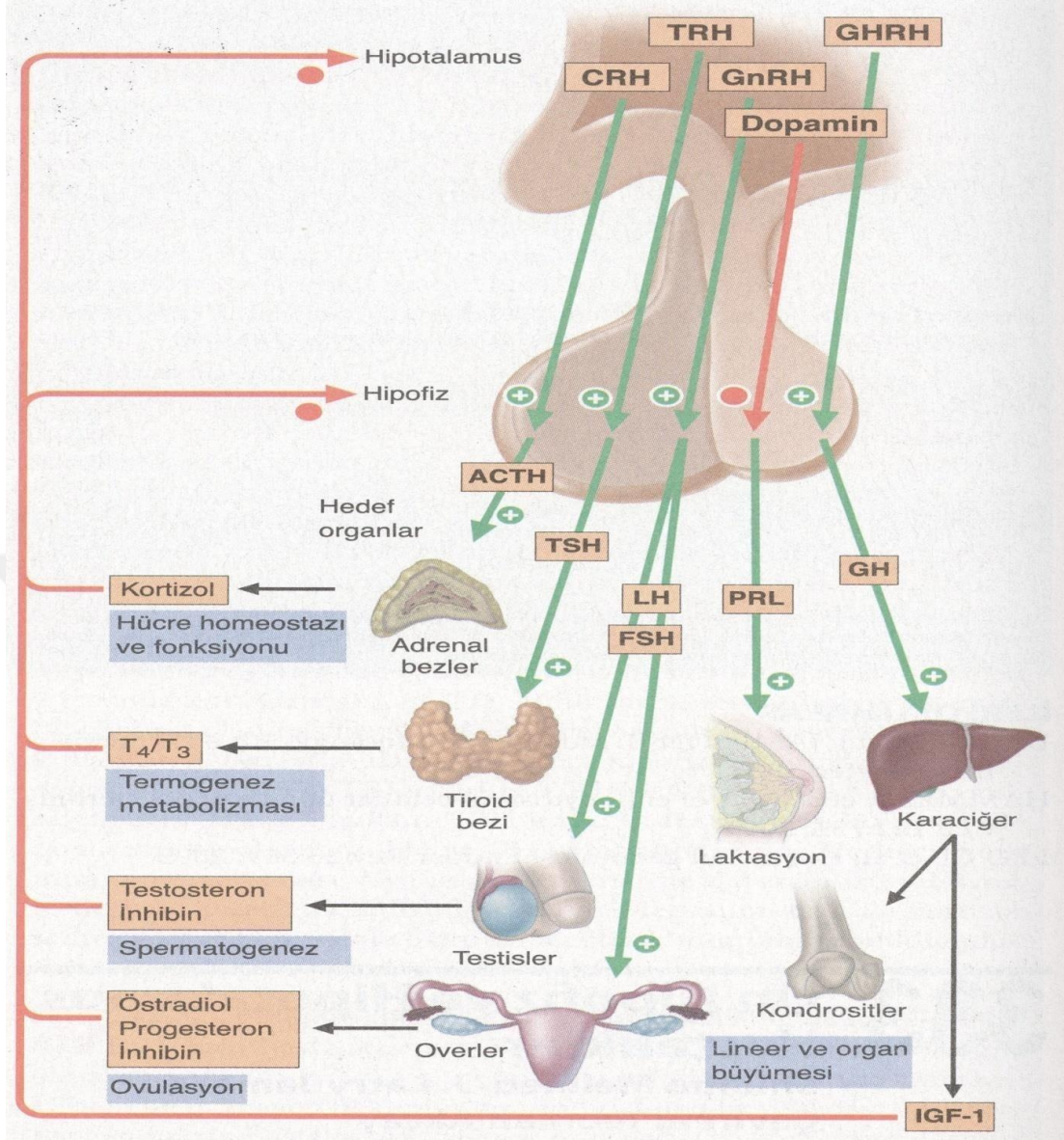
Santral sinir sistemi hipotalamus ve hipofiz aracılığıyla hormon yapımını düzenler. Hipofiz bezinin hemen hemen tüm sekresyonu ve salgılama fonksiyonu hipotalamusdan, hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla ön hipofize ulaşan salgılatıcı ve/veya baskılayıcı diğer hormonların kontrolünde olmaktadır (22, 29). Fizyolojik açıdan hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır; adenohipofiz ve nörohipofiz. Hipofiz ön lobundan altı adet ve arka lobundan iki adet olmak üzere toplam sekiz adet peptid hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde çok önemli role sahiptirler. Ön hipofizin immünohistokimyasal incelemesinde beş ayrı hücre grubundan bahsedilebilir. Bu hücre grubunun yaklaşık %30-40'nı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar oluşturur ve anterior hipofizin lateralinde yerleşirler. %20 kadarı Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salgılayan kortikotroplar oluşturur ve adeno hipofizin santral kısmında yerleşmişlerdir. Gonadotroplar, pitüiter hücrelerin %10'unu oluşturur hem FSH hem de LH salgılarlar. Gonadotropların küçük bir kısmı yalnızca birini salgılar. Hipofiz hücrelerinin yalnızca %5'i tirotroplardır. Ayrıca hipofizer hormon salgılamayan ancak parakrin fonksiyon gösterdikleri düşünülen follikülostellat hücreler de vardır. Follikülostellat hücrelerin fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve follistatin gibi büyüme faktörlerini salgıladıkları gösterilmiştir (10, 22, 29).

Genel olarak hipofiz hormon düzeyleri gün içinde dalgalanma gösterir ve salgılanmaları hedef organdan salgılanan hormonların feedback inhibisyonuna bağlıdır. Prolaktin salgılanması istisna olarak dopaminin sürekli tonik inhibisyonu altında düzenlenir. Büyüme hormonu (BH-somatotrop hücre), vücuttaki birçok metabolik fonksiyonları, özellikle protein yapımını etkileyerek büyümeyi sağlar. Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler), bazı adrenokortikal hormonların sekresyonunu kontrol ederek, glikoz, protein ve yağ metabolizmasını düzenler. Tiroid stimülan hormon (TSH-tirotrop hücreler), tiroid bezinden tiroksin hormonunun salgılanma hızını kontrol eder, tiroksin de tüm vücuttaki kimyasal reaksiyonlardan

çoğunun hızını ayarlar. Prolaktin (PRL-laktotrop hücreler), meme bezlerinin gelişmesini ve süt üretimini sağlar. Folikül-stimulan hormon (FSH-gonadotrop hücreler), Luteinizan hormon (LH-gonadotrop hücreler), gonadal fonksiyonları düzenler.

Hipofiz arka lobundan salgılanan 2 hormon ise farklı fonksiyonları yürütürler. Antidiüretik hormon (vazopressin) suyun idrarla atılmasını kontrol ederek, vücuttaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder. Oksitosin, emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder ayrıca gebeliğin sonunda doğuma yardımcı olduğu düşünülmektedir. Hipofiz arka lobundan hormon salgılayan hücrelerin hücre cismi hipofiz arka bezinde bulunmaz, bu hormonlar hipotalamusta bulunan büyük nöronlar olan paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda yapılmaktadır; hormonlar daha sonra, nöron liflerinin eksoplazması içinde hipotalamustan hipofiz arka lobuna taşınırlar. Bununla birlikte, arka hipofizin salgısı hipotalamusdan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinir uyarıları ile kontrol edilir. Buna karşılık ön hipofizin salgısı hipotalamusdan salgılanan ve daha sonra hipotalamo-hipofizer portal damarlarla ön hipofize iletilen ve hipotalamusun serbestleştirici veya inhibe edici hormonları olarak adlandırılan hormonlar tarafından kontrol edilir (22, 30). Bunlardan Kortikotropin serbestletici hormon (CRH), Tirotropin serbestletici hormon (TRH) ve Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH) yalnız stimulator olarak rol oynarlar. GH sekresyonu hipotalamus tarafından yoğun olarak hem stimüle hem de inhibe edici etki altındadır. Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) stimulan etki, somatostatin ise inhibe edici etkiye sahiptir. Prolaktin salınımı primer olarak PIF' in (Dopamin) inhibisyonu ile kontrol edilir. Adenohipofizin sekresyon yapan hücrelerinde hormonlar Endoplazmik Retikulum'da sentez edilir ve veziküllerde depolanır. Bu veziküller hücre membranına yaklaşır ve hipotalamustan salgılanan serbestletici hormonların stimülasyonu ile perisinüzoidal alana ekzozitoz ile atılırlar. Hormon vezikülleri interstisyel sıvıda çözünür ve hipofiz venöz sistemi ile sistemik dolaşıma katılır. Hipofizin posterior lobunda ise hipotalamik olarak sentezlenerek nörohipofizdeki sinüzoidler aracılığıyla sistemik dolaşıma verilirler. Bu çeşit hormonların sekresyonu ve regülasyonu hipotalamus ve hedef organda yapılan hormonlar ile negatif geri bildirim sonucu düzenlenir. Öteki hormonların tersine, büyüme hormonu hedef bezler yoluyla değil, vücudun hemen tüm dokularında doğrudan etkili olur (10, 29, 30).

Hipotalamus, sinir sistemindeki hemen hemen olası tüm kaynaklardan sinyaller alır. Böylece, kişi ağrıyla karşılaştığı zaman ağrı sinyalinin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Aynı şekilde kişinin bazı güçlü deprese edici veya heyecan verici düşünceleri olduğu zaman da sinyallerin bir bölümü hipotalamusa iletilir. Hoş ya da hoş olmayan kokusal uyarılar hipotalamusa doğrudan ve amigdaloid çekirdekler aracılığıyla kuvvetli sinyal bileşenleri iletirler. Kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların konsantrasyonları bile hipotalamusun çeşitli bölümlerini uyarır ya da inhibe eder. Bu nedenle, hipotalamus vücudun iç iyilik durumuyla ilgili bilgiler için toplayıcı bir merkezdir ve bu bilgilerin çoğu, genelde önemli birçok hipofiz hormonunun salgısını kontrol etmek için kullanılır (28).



Şekil 3. Pitüiter eksenlerin diyagramı

(Tascioglu, B., *Sellar Bölge Anatomisi*. Türk Nöroşirürji Dergisi, 2006. 16(2): p. 75-76)

2.1.4.1 HİPOTALAMO-PİTÜİTER-ADRENAL AKS

Hipofizer ACTH sentezinin en önemli düzenleyicisi CRH'dır. CRH 41 aminoasitten oluşur. Salgı nöronları paraventriküler nükleusta yer alır. Hipofizdeki kortikotropik hücreleri uyararak ACTH ve diğer proopiomelanokortin (POMC) türevlerini salgılatır.

Kan kortizol düzeyi negatif geri bildirim mekanizmayla bu etkiyi düzenler (31). AVP ise yine paraventricüler nükleusta sentezlenen ve ACTH salgılanmasında ikincil öneme sahip bir nöropeptittir (32, 33). AVP ayrıca böbrekten su tutulumunda da görevlidir. Eksikliğinde santral diabetes insipidus (Dİ) gelişir. ACTH 39 aminoasitten oluşan adrenal korteksten glukokortikoid sentezini stimüle eden bir polipeptittir. Prekürsörü POMC'dir. ACTH ve kortizol salgılanması; pirojen alımı, vazopresin kullanımı, soğuk, depresyon, cerrahi, ağrı, travma, hipoksi ve ağır hipoglisemi gibi faktörler tarafından uyarılır. ACTH ve kortizol sabah en yüksek seviyedeysen akşama doğru azalır ve uykudan birkaç saat sonra en düşük seviyeye iner (22, 32).

2.1.4.2 GH-IGF-1 AKSI

GHRH ve somatostatin, somatotrof hücrelere etki ederek GH salgısının başlıca stimüle edici ve inhibe edici hormonlardır (22). GH, 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur ve hipofiz bezi somatotrof hücreleri tarafından salgılanır. Somatotrof hücreler, ön hipofiz hücrelerinin %50'sini oluşturur. GH için periferik hedef hormon olan IGF-1, GH sekresyonunu negatif geri bildirim mekanizmasıyla düzenler. GH, büyümedeki bilinen etkisinin dışında birçok metabolik ve fizyolojik olaylarda da yer almaktadır. GH reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir ve başlıca karaciğerde (IGF-1 salgılanması için) yoğunlaşmasına rağmen lenfositler dahil olmak üzere vücudun birçok dokusunda gösterilmiştir. GH'nun büyümeyle ilgili ve diğer metabolik etkilerinin çoğu IGF-1 aracılığı ile olmakla birlikte kendi reseptörü üzerinden direkt etkiye de sahiptir. IGF-1'in %70'i karaciğerde üretilir ve geri kalan kısmı ise GH kontrolü altındaki dokularda lokal olarak üretilerek parakrin etki gösterir (15, 26). GH, yaklaşık her 90 dakikada bir pulsatil şekilde salgılanır. En yüksek düzeyde salınım uykudan 1-4 saat sonra gerçekleşir ve bu toplam salgılanan GH'nun yaklaşık %70-80 kadarını oluşturur (15).

2.1.4.3 TİROİD HORMON ve GONADAL AKS

TSH, 28000 dalton ağırlığında glikoprotein yapıda bir hormondur. Hipofiz bezinde tirotof hücreler tarafından salgılanır. Yapımı hipotalamik TRH tarafından uyarılır, hipotalamik somatostatin ve periferik tiroid hormonları tarafından negatif geri

bildirim mekanizmasıyla baskılanır. TSH, tiroid bezi üzerindeki reseptörüne bağlanarak iyot alımını ve tiroid hormon yapımını artırır.

Erkeklerde ve kadınlarda hipotalamik GnRH etkisi ile ön hipofizden salgılanan FSH ve LH, gonadal fonksiyonları düzenler. Erkeklerde FSH, sertoli hücrelerini uyararak sperm yapımını artırır. FSH, gonadal steroidler ve inhibin tarafından baskılanır. LH ise Leydig hücrelerini uyararak testosteron yapımını artırır. Kadınlarda ise FSH ve LH, ovaryum üzerine etki ederek ovum yapım ve maturasyonunu düzenler, estradiol ve progesteron yapımını uyarır. FSH ve LH salgısı, gonadal hormonlarca negatif geri bildirim mekanizmasıyla kontrol edilir (22, 26, 32).

2.1.5 HİPOFİZ BEZİ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Sella tursika ve parasellar bölgenin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılır. Daha önceleri yaygın olarak kullanılan direkt lateral spot sella grafileri ve pnömosefalografiler günümüzde pek kullanılmamaktadır. Şimdilerde yüksek çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografiler (BT) ve MR ile görüntüleme ön plana çıkmıştır (22, 28). Parasellar ve sellar patolojilerin değerlendirilmesinde en seçkin görüntüleme yöntemi olarak MR kabul edilmektedir (34).

Hipofiz bezi sella tursicanın yaklaşık %80'ini kaplar. Ancak yaşla birlikte özellikle 5. Dekattan sonra bezin volumü azalır. Kadınlarda hormonal aktif dönemler olan adolesan çağ ve gebelik gibi durumlarda hacmi artar. Hipofiz bezi çocukluk ve genç erişkin çağlarda düz ya da suprasellar sisterna içine doğru bombe görülürken, yaşlanmayla birlikte konkav olarak izlenir (34, 35).

2.1.5.1 Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

Sella tursikanın BT incelemeleri yüksek çözünürlüklü (1.5mm), intravenöz kontrast madde kullanılarak ve direkt koronal kesitler alınarak yapılır. Hem yumuşak doku komponentini hem de kemik yapıların (özellikle dorsum sella ve sfenoid sinüs tavanını) yüksek çözünürlükte görüntülenmesine olanak sağlar. Ancak mikroadenomların saptanmasında duyarlılığı düşüktür. Mikroadenomun BT ile teşhis edilme oranı %50 ya da daha azdır. Paramanyetik kontrast ajan (Gadolinium) ile MR'da %70 oranında adenomlar tesbit edilir (34).

Kontrast infüzyonundan sonra normal pituiter doku hemen kontrast tutar. Mikroadenomlar hemen kontrast tutmaz, kontrast madde verildikten yaklaşık 30 dakika sonra kontrast tutar. Otuz dakika sonra yapılan kontrastlı incelemede normal hipofiz bezinin tümörden ayırt edilmesi olanaksızdır. BT’de mikroadenom tipik olarak hipodens bir alan olarak görülür (35). Metalik cisimler, diş dolguları ve hastanın gerekli pozisyonu alamaması görüntüde artefaktlara neden olabilir. BT’de radyasyon maruziyeti MR’a göre daha fazladır.

Başlıca avantajı ise kemik lezyonlarını (destrüksiyon, klival invazyon vs.) gösterebilen en iyi teknik olmasıdır. BT tetkiki günümüzde MR’ın yapılamadığı durumlarda kullanılmakta, ayrıca makro adenomlarda eşlik eden kemik değişikliklerin değerlendirilmesinde, mikro adenomlarda ise cerrahi öncesi planlamada kemik yapıları değerlendirmede kullanılır (22, 28, 35).

2.1.5.2 Magnetik Rezonans Görüntüleme

Günümüzde hipofiz bezinin radyolojik değerlendirilmesinde tercih edilen teknik MR’dır (22). MR multi planar görüntülemeyle, hipofiz bezi ve çevresindeki serebrospinal sıvı, vasküler ve santral sinir sistemi yapılarının görüntülenmesinde mükemmel çözünürlük sağlar. Adenohipofiz, beyin beyaz cevheri ile izointenstir, nörohipofiz ise yüksek sinyal intensitesi gösterir (parlak nokta) (22, 34).

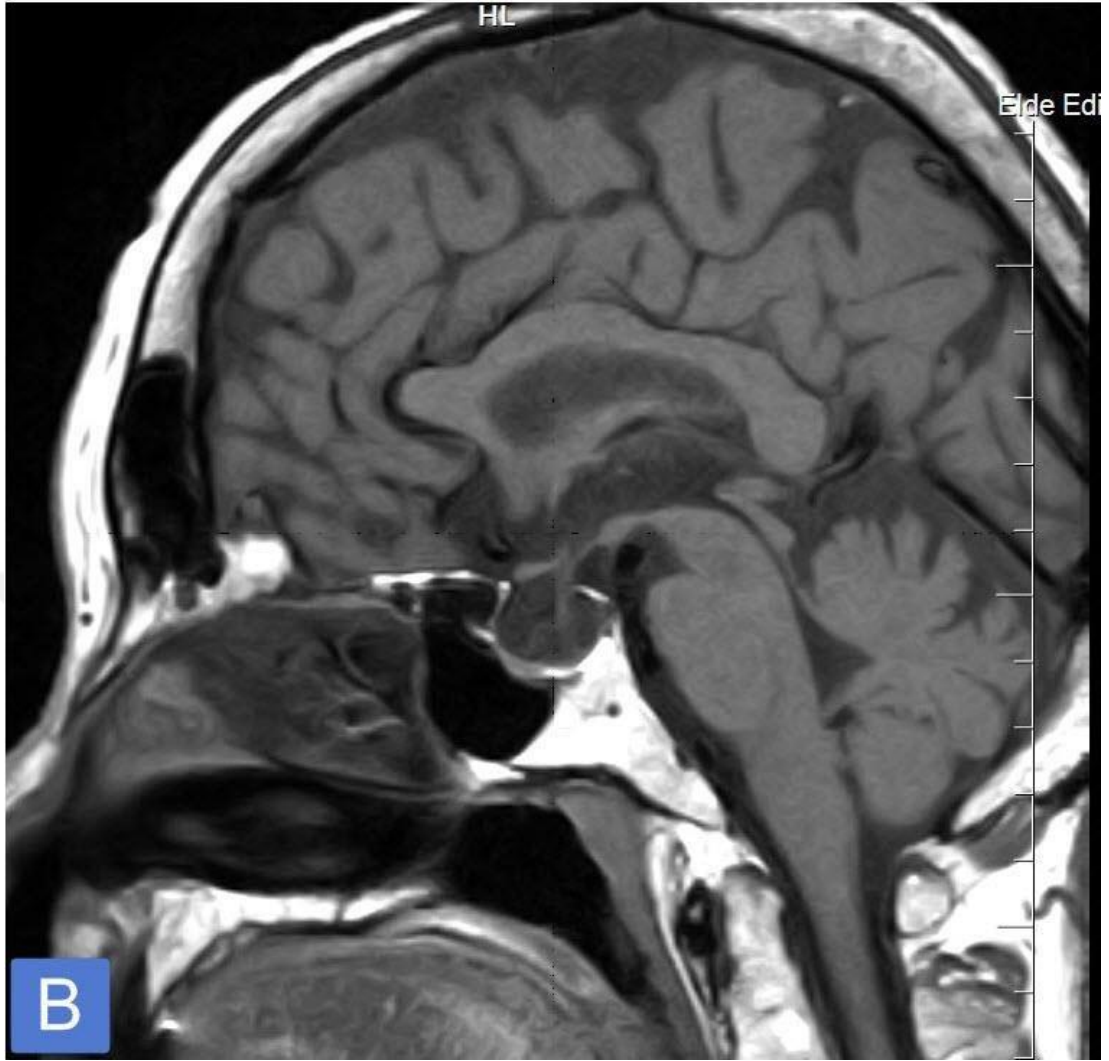
Cerrahi olarak da varlığı kanıtlanmış tümörü olan hastaların hemen hepsinde, MR hipofizer mikroadenomları gösterir. Hipofizer mikroadenomların tipik MR bulguları, intrasellar yerleşimli, oval veya yuvarlak, 10 mm’nin altında, normal hipofiz dokusuna göre azalmış T1 ve artmış T2 sinyali ile karakterizedir. Makroadenomlar 10 mm’den büyük adenomlar olup, MR sinyal özellikleri çoğunlukla mikroadenomlarla benzerlik gösterir, ancak özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde kitle içerisinde kistik dejenerasyon ve kanamaya bağlı heterojenite görülebilir. Hipofizer makroadenomun tipik bulgusu, selladan köken alan, ekstrasellar uzanım gösteren kontrast sonrası T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünümde bir kitledir (36, 37). Hipofiz adenomuna göre daha yoğun kontrastlanma gösteren normal adenohipofiz, yassılaşmış ve deplase görünümündedir. Ancak çoğu makroadenomun sellayı tamamen doldurması nedeniyle hipofiz dokusu ayırt edilemez. Makroadenomlar, mikroadenomlara göre T2A

görüntülerde daha hiperintens olma eğilimi gösterir. Makroadenomlar en sık suprasellar alana doğru büyüme gösterir ve sellar diyafram nedeniyle oluşan orta kesimdeki daralma ile klasik '8' görünümünü oluşturabilir (22, 36, 38).

Hipofiz karsinomları oldukça nadir olup invaziv makroadenomlar şeklinde görülür. Bu kitlelerin benign hipofizer adenomlardan ayırımı görüntüleme bulguları ile mümkün değildir (36-38).



Şekil 4A: Normal hipofiz bezinin MR görüntüsü



Şekil 4B: Total empty sella olgusunun MR bulguları

2.1.6 HİPOFİZ YETMEZLİĞİ

2.1.6.1 Hipopituitarizm Tanımı ve Nedenleri

Hipofiz hormonlarından bir veya daha fazlasında eksiklik olması durumuna hipopituitarizm (hipofiz bezi yetersizliği) denir. Bir veya birkaç hipofiz hormonunun eksikliği kısmi (parsiyel) hipopituitarizm olarak adlandırılırken tüm hipofiz bezi hormonlarında eksiklik olması durumuna panhipopituitarizm denir. Sadece bir hipofiz hormonu eksikliği olması durumu ise selektif veya izole hipopituitarizm olarak adlandırılır (26, 28, 39).

Hipopituitarizmin erişkin toplumdaki insidansı milyonda 8-10 yeni vaka olarak görülmektedirken, Regal ve arkadaşları İspanya'nın kuzeybatısında hipofizer yetmezlik prevalansını Ocak-Aralık 1992'de 29/100 000 ve Ocak-Aralık 1999'da 45.5/100 000 olarak bulmuşlardır. Lamberts ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında ise hipofizer yetmezlik prevalansı 46/100 000 olarak saptanmıştır (40, 41). Hipopituitarizm kalıtsal veya daha sıklıkla edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir (22, 39).

Tablo 1. Hipofiz yetmezliğinin başlıca nedenleri

Nedenler	Hastalıklar
Genetik	Kallmann Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Lawrence-Moon-Biedl Sendromu
Reseptör	Melanokortin reseptörü, GHRH reseptörü, CRH reseptörü
Yapısal	Pituiter aplazi/hipoplazi, SSS kitleleri, Ensefalosel
İnvaziv	Hipofiz tümörleri, Kranyofaringioma, Metastatik tümörler
İnfarktüs	Postpartum nekrozis (Sheehan Sendromu), Hipofizer apopleksi
İnfiltratif/inflamatuvar	Primer hipofizit, Sarkoidoz, Hemokromatozis, Histiositozis X
Travma	Kafa travması, Cerrahi rezeksiyon, Subaraknoid kanama
İyatrojenik	Operasyon, Radyoterapi
İnfeksiyöz	Tüberküloz, Viral

(Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9 ed: W.B. Saunders Company; 2006. p. 918-28)

2.1.6.2 Hipopituitarizmin Gelişimsel ve Genetik Nedenleri

Pituiter displazi; aplastik, hipoplastik veya ektopik hipofiz gelişiminden kaynaklanabilir. Pituiter gelişim için, Rathke kesesinin orta hat hücre migrasyonu gerektiğinden, pitüiter displaziye kraniofasial hastalıklar eşlik edebilmektedir (26).

Septo-optik displazi; septum pellucidum veya korpus kallosum disgenезisi sonucu hipotalamik disfonksiyon ve hipopitüitarizm görülmektedir. Ventral prosefalonun erken gelişiminde rol oynayan HESX1 geninde mutasyon vardır. Hipopitüitarizme, damak yarığı, sindaktili, kulak deformiteleri, hipertelorizm, optik atrofi, mikro penis ve anosmi gibi durumlar eşlik eder (26, 39).

Ön hipofiz hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonu için spesifik transkripsiyon faktörleri olan Pit-1 ve Prop-1 mutasyonları da hipopitüitarizm nedeni olabilmektedir. Pit-1 mutasyonlarında kombine GH, PRL ve TSH eksiklikleri görülür. MRI’da hipofiz bezi hipoplastiktir. Prop-1, hipofiz bezinin erken gelişim döneminde eksprese olur ve Pit-1 fonksiyonu için gereklidir. Familial ve sporadik Prop-1 mutasyonlarında normal ACTH ile birlikte kombine GH, PRL, TSH ve gonadotropin eksikliği görülür (22).

Gelişimsel hipotalamik disfonksiyonun mevcut olduğu Kallman sendromunda defektif hipotalamik gonadotropin-releasing hormon (GnRH) sentezlenir. Kromozom Xp22.3’de lokalize olan KAL genindeki defekler, GnRH nöronlarının hipotalamik olfaktör plaktan hipotalamusa göçünü engeller. Olfaktör bulbus agenezisi veya hipoplazisine bağlı anosmi veya hiposminin yanı sıra renk körlüğü, optik atrofi, sinirsel sağırılık, yarı damak, renal anomaliler, kriptorşidizm ve nörolojik bozukluklar da eşlik edebilir. GnRH eksikliği pubertenin ilerlemesini engeller (26, 28).

Nadir görülen Bardet-Biedl sendromunda da mental retardasyon, obezite ve parmak anomalilerine eşlik eden GnRH eksikliği bulunabilir. Dokuz farklı lokusun genetik bağlantı analizlerinde Bardet-Biedl sendromunun on altı tipi olduğu belirlenmiştir (26).

Baskılanmış SNRPN geninin ve muhtemelen 15q kromozomundaki diğer genlerin paternal kopyasının delesyonundan kaynaklanan Prader-Willi sendromu; hipogonadotropik hipogonadizm, hiperfaji-obezite, kronik kas hipotonisi, mental retardasyon ve erken başlangıçlı diyabetes mellitus görülebilir. Kafatası, gözler, kulaklar, eller ve ayakları etkileyen multipl somatik defektlerinde eşlik edebileceği bu sendromda hipotalamik oksitosin ve vazopressin üreten nükleuslarda azalma bildirilmiştir (22, 26, 28).

2.1.6.3 Hipopitüitarizmin Edinsel Nedenleri

Yetişkilerde edinsel nedenler daha yaygın olarak görölmektedir. Neoplastik lezyonlar, özellikle de hipofizer makroadenomlar edinsel hipopituitarizmin en sık nedenidir (39). Ülkemizde yapılmış olan kesitsel çalışmalarda non-sekretuar hipofiz adenomları ve cerrahisi en sık hipopituitarizm nedeni olarak saptanmıştır (42). Hipofiz adenomları direkt bezin harabiyeti veya bası yoluyla hipopituitarizme neden olabilirler.

Hipofiz sapına bası, hipofizer kan akımını azaltır ve ayrıca hipotalamik hormonların hipofize gelmesine engel olur. Hipofiz sapına bası olması durumunda hafif hiperprolaktinemi ve hiperprolaktinemiye bağlı gonadotropin salgılanmasında bozukluklar görölmektedir. Tümör içerisine kanama pituiter infarktına sebep olabilir (22, 26, 42-44).

Hipofiz apopleksisi, önceden var olan bir adenomda, tümör içine kanama sonucu gelişen genellikle infarktın eşlik ettiği durumdur (18, 26). Apopleksi, ağır hipoglisemi, hipotansiyon, santral sinir sistemi hemorajisi ve ölüm ile sonuçlanabilen endokrin bir acildir (43). Akut semptomlar arasında şiddetli başağrısı, meningeal irritasyon bulguları, bilateral görme değişiklikleri, oftalmoplaji ve ağır vakalarda kardiyovasküler kollaps ve bilinç kaybı olabilir. BT veya MR görüntüleme de tümör içi veya sellar hemoraji ile birlikte hipofiz sapının deviyasyonu ve hipofiz bezinin kompresyonu değerlendirilir. Progresif görme kaybı veya bilinç kaybı olan hastalara acil cerrahi dekompresyon uygulanması gerekirken, görme kaybı ve bilinç değişikliği olmayan hastalar yüksek doz glukokortikoid ile tedavi edilebilir (28, 39).

Travma, gebelik, orak hücreli anemi, diabetes mellitus ve antikoagölan kullanımı sırasında tümör olmaksızın apopleksi gelişebilmektedir (43). Peripartum dönemde obstetrik kanama ve hipovolemiye bağlı hipofizer infarkt Sheehan sendromu olarak isimlendirilir (26). Sheehan sendromu vasküler kollapsla birlikte akut olarak gelişebileceği gibi daha sık olarak postpartum dönemde galaktorenin olmaması, amenore ve adrenal yetmezlik semptomlarını da içeren subakut formda görülür (22, 26, 39). Klinik hipopituitarizm ön hipofiz bezinin %70-75'i nekroz olana dek gelişmez. Komplet hipopituitarizmin gelişmesi içinse bez dokusunun %90'ının tahrip olması gerekir. Sheehan sendromunun obstetrik bakımdaki düzelmelere bağlı olarak görülme

sıklığı günümüzde azalsa da ülkemizde kadın hastalarda halen en sık hipopituitarizm nedenleri arasındadır (42).

Lenfositik hipofizit; başlıca gebe veya postpartum kadınlarda görülen, MRI da adenomu andıran pitüiter kitle ile birlikte hafif yüksek prolaktin değerleri ile prezente olur (26, 45). Hipofiz bezinin lenfositler ve plazma hücreleri tarafından infiltrasyonu ile birlikte parankim harabiyeti vardır. Lenfositik hipofizitte izole ACTH veya TSH ilk eksilen hormonlar olabilir (22). Diffüz lenfositik infiltrasyona bağlı hipofizer yetersizlik geçici veya kalıcı olabilir. Etyolojide spesifik hücre tiplerini hedef alan selektif bir otoimmün süreç düşünülmektedir. Hastaların çoğunda progresif kitle etkisine bağlı baş ağrısı ve görme bozuklukları olabilmektedir (26). Eritrosit sedimentasyon hızları sıklıkla yüksektir. Yeni tanı almış pitüiter kitlesi olan postpartum kadın hastalar nöroşirürjik müdahale öncesi lenfositik hipofizit açısından değerlendirilmelidir. Glukokortikoid tedavisi ile bu enflamatuvar süreç sıklıkla düzelir. Hipofizer fonksiyonlar hasarın genişliğine bağlı olarak normale dönebilir (26, 39, 43).

Radyoterapi esas olarak hipotalamik disfonksiyona neden olarak hipopituitarizme yol açar (22). Ancak yüksek doz radyasyon direkt hipofizer hasara yol açabilir. Adenohipofizde ilerleyici koagülasyon nekrozu gelişirken, nörohipofiz ise radyoterapiden fazla etkilenmez. Radyoterapi sonucu atrofi ve fibrozis gelişerek sekonder empty sella görülebilir. Radyasyonun etkileri yıllar sonra ortaya çıkabileceği için yüksek risk altındaki hastalar radyasyona bağlı hipopituitarizm açısından yıllık aralıklarla takip edilmelidir (26, 30).

Empty sella sendromu, primer veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Araknoid membranların hipofizer fossaya herniye olmasına neden olan, diafragma sella defektleri sonucu gelişmektedir (22). Parsiyel veya total empty sella, sık olarak MR'da rastlantısal olarak karşımıza çıkar. Sella turcica tabanında yassılaşmış hipofiz bezi gösterilebilir. Empty sellalı hastalarda hipofizer fonksiyonlar normal olabilmekle birlikte %10 olguda hafif hiperprolaktinemi gözlenir (30). Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, benign intrakranyal hipertansiyonl birlikte olabilir. Edinsel (sekonder) empty sella olguları cerrahi, radyasyon ve pitüiter infarkt sonucu ortaya çıkabilmektedir (26, 35).

Tüberküloz, histiositoz ve sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar hipotalamus ve hipofizer sapı infiltre ederek hipopituitarizme neden olurlar (43). Hemokromatozisli hastalarda demir ve sistemik amiloidozu olan hastalarda amiloid birikime bağlı hipofizer hasar görülebilir (22). Ciddi sistemik hastalık olması, ciddi psikososyal ve emosyonel yoksunlukta ve özellikle anoreksiya nevrozalı hastalarda değişken derecelerde reversibl hipopituitarizm gelişebilir (18, 22, 26). Ayrıca son yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda hipopituitarizmin edinsel nedenleri arasında travmatik nedenler veya beyin hasarı sık nedenler olarak kabul edilmektedir (42, 44). Travmatik beyin hasarının kronik döneminde %20-25 oranında hipopituitarizm olduğu gösterilmiştir. En sık gelişen hormon eksiklikleri ise GH ve FSH/LH olarak değerlendirilmiştir. Hormon düzeyleri erken dönemde normal olsa da geç dönem bozukluklar oluşabilir. Travmatik beyin hasarının nedeniyle hastaneye başvuranlarda, travma şiddetinden bağımsız olarak hipofizer fonksiyonlar değerlendirilmesi önerilmektedir (26, 39, 42, 44).

2.1.6.4 Hipofiz Yetmezliğinin Klinik Bulguları

Hipopituitarizm; bir veya birden fazla hormonun eksikliği sonucu, etkilenen hormonun düzenlediği fonksiyonların kısmi veya tam yokluğuyla kendini gösteren çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (30). Klinik bulgular eksik olan hormona, hormon eksikliğinin derecesine ve ortaya çıkış zamanına göre değişir. Progresif hipopituitarizmlerde öncelikle GH ve gonadotropinler (FSH, LH) etkilenirken ilerleyen dönemde TSH ve ACTH'da eksilme görülür. PRL en son etkilenir. Ancak bu sırada değişiklik olması nadir değildir. Lenfositik hipofizitte izole ACTH veya TSH ilk eksilen hormonlar olabilir. Travmatik beyin hasarına bağlı hipopituitarizmde de izole hormon eksiklikleri sık görülmektedir. Yetişkinlerde GH eksikliği silik olduğu için ilk belirtiler hipogonadizme aittir (22, 26, 30, 39).

Kortizol, CRH tarafından uyarılan ACTH'nın adrenal bezin zona fasikülata tabakasını stimüle etmesi sonucu salgılanır. Bu aksın herhangi bir aşamasında bir problem olması halinde hipokortizolemi bulguları (halsizlik, güçsüzlük, bulantı, kusma, hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi, kilo kaybı) oluşur (30, 46).

GH, GHRH'nın hipofiz bezini uyarması sonucu salgılanır ve periferik dokularda etkinliğini büyük oranda IGF-1 vasıtasıyla gerçekleştirir (26). GH'nun büyüme ile ilgili bilinen etkilerinin dışında ileri yaşlara kadar mevcut olan önemli metabolik etkileri vardır. Eksikliği durumunda halsizlik, visseral obezite, dislipidemi, kardiyovasküler risk faktörlerinde artma, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve hayat kalitesinde azalma olmaktadır (18).

TSH eksikliğinde, sekonder hipotiroidiye bağlı; halsizlik, yorgunluk, soğuk intoleransı, kasgüçsüzlüğü, konstipasyon, bradikardi, mental fonksiyonlarda bozulma ve diyastolik hipertansiyon görülebilir (29).

FSH, LH eksikliğinde ise; hipogonadotropik hipogonadizme bağlı infertilite, impotans, kas gücü kaybı ve sekonder seks karakterlerinin kaybı görülebilir (30). AVP eksikliğinde santral tip diabetes insipidus oluşur. Prolaktin eksikliği, laktasyon olmaması dışında önemli bir klinik sorun oluşturmaz (26, 39).

Fizik muayene bulguları: hipopituitarizmi olan hastalar genellikle hafif kiloludurlar, zayıf olabilirler ancak kaşektik değillerdir (18). Ciltleri soluk, ince ve pürüzsüzdür. Yüzde, dudaklarda wrinkling denilen ince ışınal tarzda kırışıklıklar, sekonder seks karakterlerinin kaybı, kas gücünde azalma, postural hipotansiyon, bradikardi, azalmış derin tendon refleksleri saptanabilir (22, 28, 30, 39).

2.1.6.5 Hipofiz Yetmezliğinin Tanısı

Hipopituitarizm (hipofizer apopleksi ve Sheehan sendromu gibi durumlar dışında) genellikle yavaş bir gelişim gösterir. Subklinik formlar kolaylıkla gözden kaçabilir (47). Hipofiz yetmezliği tanısı, klinik bulgu ve belirtilerden şüphelenilmesi durumunda, hipofiz bezinden ve hedef organdan salgılanan hormonların ölçülmesi ve çeşitli dinamik testlerin yapılmasıyla konulur. Hedef organdan salgılanan hormonun düşük olmasına rağmen hipofizer hormonda yeterince yükselme olmaması veya düşük olması hipofizer hormon yetmezliği olarak kabul edilir (30, 39, 44).

Hipopituitarizm yönünden yüksek riskli olan; hipotalamik veya hipofizde kitle hikayesi, hipofiz ve komşu bölgelerin cerrahi hikayesi, özellikle şuur kaybına neden olan kafa travması ile geçirilmiş menenjit ve ensefalit öyküsü, kraniyal radyoterapi

almış olmak, doğum sırasında aşırı kanama ve/veya laktasyonun olmaması ve ayrıca kraniofasiyal anomalisi olan kişiler dikkatli sorgulanmalı ve hormon eksiklikleri açısından değerlendirilmelidir (28, 30, 46).

Laboratuvar değerlendirme bazal hipofiz hormonları düzeyi ve hedef endokrin bez hormonlarının eş zamanlı ölçümü ile başlamalıdır (44). Santral hormon eksikliklerinin tanısında hem bazal hipofiz hem de hedef bez hormon düzeylerinin düşük saptanması gereklidir. Ancak özellikle ACTH ve GH eksikliklerinin tanısında bazal hormon düzeyleri genellikle yeterli olmaz. Kesin tanı için stimülasyon testleri uygulanmalıdır (39).

ACTH ve kortizol salınımı pulsatil olup karakteristik bir diurnal ritm izler. Normal bazal koşullarda (sabah saat 06:00 ile 08:00 arası) ölçülen düşük kortizol düzeyine, uygunsuz normal veya düşük ACTH düzeyinin eşlik etmesi, ACTH rezervinin azaldığını gösterir. Normal şartlarda sabah kortizol düzeyi 9-20 mikrogram/desilitre (mcg/dl) civarındadır. Sabah ölçülen serum kortizol değeri 18 mcg/dl ve üzerinde ise hipotalamo- hipofiz aksın intakt olduğu kabul edilir. Bu değer 2-3 mcg/dl'nin altındaysa adrenal yetmezlik düşünülmelidir. 3-18 mcg/dl arasında tespit edilen kortizol değerlerinde dinamik testlerin yapılması önerilir (48, 49). ACTH rezervini değerlendirmek için kullanılan dinamik testler: insülin tolerans testi, ACTH stimülasyon testi, glukagon stimülasyon testi ve metirapon testidir (39).

Serum TSH düzeyi düşük veya normalken sT3 ve sT4 değerlerinin düşük olması sekonder hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. Klinik pratikte TSH eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (46).

Serum FSH ve LH normal veya düşükken erkeklerde total ve serbest testosteron, premenopozal kadınlarda estradiol düzeylerinin düşük saptanması sekonder hipogonadizm olarak tanımlanmaktadır (44). Post menopozal bir kadında uygunsuz düşük FSH ve LH yine gonadotropin yetersizliği lehine değerlendirilebilir. Klinik pratikte gonadotropin eksikliği tanısında stimülasyon testi artık kullanılmamaktadır (26).

Büyüme hormonu epizodik olarak salgılandığı için ideal olan 24 saatlik devamlı ölçüm yapılması kabul edilse de zor ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle

tercih edilmemektedir (50). 1998 yılında “Growth Hormone Research Society” tarafından yayınlanan raporda GH eksikliği tanısının konulabilmesi için bilinen hipofiz patolojisi olan erişkin hastalarda bir stimülasyon testi gerekirken, izole GH eksikliği düşünülenlerde tanı için iki test yapılması önerilmiştir (51).

GH eksikliğin tanısında kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır:

- İnsülin tolerans testi (İTT)
- Kombine GHRH + Arginin testi
- Glukagon stimülasyon testi
- Arginin stimülasyon testi
- Klonidin-levodopa testi

Erişkinde GH eksikliğin tanısında IGF-1 düzeyinin ölçülmesi de yardımcı olabilir. Üç veya daha fazla hipofizer hormon eksikliği ile birlikte IGF-1 seviyesinin <84ng/ml olması GH eksikliği tanısı koymada >%97’de duyarlığa sahiptir. Ancak malnütrisyon, karaciğer hastalıkları, oral östrojen tedavisi, kötü kontrollü diabetes mellitus, hipotiroidizm gibi durumların düşük IGF-1 düzeyine neden olduğu unutulmamalıdır. GH eksikliği tanısında, IGF-1 düzeyi genç erişkinlerde daha yararlıdır. Yaşın ilerlemesi ile IGF-1 düzeyinin GH eksikliğinde azalmış olarak bulunması daha düşük olasılık olduğu ve 65 yaş üzerinde, ağır GH eksikliği olanların sadece % 17’sinde IGF-1 düzeyinin normal değerlerin altında olduğu gösterilmiştir (18, 22, 26, 39).

2.1.6.5.1 Hipofiz Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Dinamik Testler

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

2.1.6.5.1.1 İnsülin Tolerans Testi

Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın ve GH rezervinin değerlendirilmesinde insülin hipoglisemisine kortizol ve serum GH cevabının ölçüldüğü insülin tolerans testi altın standart olarak kabul edilmektedir (26, 46). İleri yaş, serebrovasküler hastalık, epilepsi, koroner arter hastalığı, tedavisiz hipotiroidi, uzun süreli ciddi hipoadrenalizm ve glikojen depo hastalığı gibi durumlarda bu testin kullanılması

kontrendikedir (30, 46). Sekiz saatlik açlığı takiben 0,1-0,15 ünite/kilogram (U/kg) regüler insülin intravenöz (i.v.) olarak yapılır ve hipoglisemi semptomları ile beraber ölçülen kan glukozunun 40 mg/dl (2.2 mmol/L)'nin altına inmesiyle teste başlanır (22). İki saat boyunca belli aralıklarla kortizol veya GH ölçümü için kan alınır. İTT sonrası ölçülen kortizol düzeyi 18 mcg/dl (500 nmol/L)'ye ulaşırsa cevap var kabul edilir (46). Pik GH cevabı 9 mikroIU/litre (3 µg/L)'den düşük olan erişkinlerde GH eksikliği tanısı konulur (26, 46).

2.1.6.5.1.2 ACTH Stimülasyon Testi

HPA aksının değerlendirilmesinde İTT'ye alternatif olarak kullanılmaktadır. Sekiz saat açlığı takiben bazal kan alındıktan sonra 1 mcg veya 250 mcg ACTH i.v. olarak yapılır. Belli aralıklarla kortizol ölçümü için kan alınır. ACTH'nın i.v. veya intramüsküler (i.m.) olarak yapılmasının sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (45). Enjeksiyon öncesi, 30. ve 60. dakikalarda kortizol bakılır. >18ug/dl ve üzerinde ölçülen kortizol değerleri ACTH rezervinin iyi olduğunu gösterir. Ancak ACTH testi, sekonder ACTH eksikliği durumunun erken döneminde yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (46, 52).

2.1.6.5.1.3 Glukagon Testi

Glukagon, karaciğerden glikoz salınımını düzenleyerek normogliseminin devamlılığını sağlayan ve pankreas alfa adacık hücrelerinden sekrete edilen 29 aminoasitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. İnsanlarda i.m. veya subkutan (s.c.) glukagon uygulamasının, kan kortizol ve GH düzeyini artırdığı bilinmektedir (53). Bu etki i.v. uygulamada görülmez (54). Glukagonun HPA aks üzerine olan etkisinin hangi mekanizmayla olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Bu etkinin muhtemelen ACTH bağımlı ve glukagon tarafından indüklenen katekolaminlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (55). Bir diğer hipotezde ise i.m. olarak uygulanan glukagonun proteolizi sonucu oluşan peptit fragmanlarının, GH ve ACTH salgılatıcı özelliği olduğu öne sürülmüştür (56). Bir başka hipotezde ise, glukagonun, hipotalamik somatostatin salınımını inhibe ederek somatotrof ve kortikotrof hücreleri uyardığı öne sürülmüştür (57). Sekiz saat açlığın ardından bazal kortizol ve GH için kan alındıktan sonra 1 mg glukagon s.c. veya i.m. olarak yapılır. Dört saat boyunca belli aralıklarla GH ve kortizol ölçümleri için kan alınır. Bazı hastalarda bulantı, kusma gibi yan etkiler

görülebilmek genel olarak ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. İTT'nin kontrendike olduğu hastalarda, HPA ve GH aksını değerlendirmede basit, güvenilir ve uygun bir alternatif olarak kullanılabilir (58).

2.1.6.5.1.4 Metirapon Testi

Hastane koşullarında yapılması gereken bir testtir. Gece yarısı tek doz 2-3 gr oral metirapon tableti hastaya verilir. Sabah 8'de ACTH, 11- deoksikortizol ve kortizol ölçülür. Serum kortizolünün 10 ug/dl nin altına indiğinde 11- deoksikortizol ≥ 7 ug/dl ve ACTH 200 ng/L'ye yükselmesi durumunda yeterli ACTH rezervinin var olduğu kabul edilir. Akut adrenal yetmezlik riski nedeniyle dikkatli olunmalı, kan örneklerinin alınmasının ardından hastaya 100 mg hidrokortizon ya da türevleri verilmelidir (39, 46).

2.1.6.6 Hipofizer Yetmezlikte Tedavi

Altta yatan nedene yönelik ve hormonal eksikliğe yönelik replasman tedavisi olarak sınıflandırılabilir. Hormon replasman tedavilerinde; fizyolojik hormon üretimini taklit eden tedavi rejimleri, olumlu klinik hemostaza olanak sağlar (22, 46). GH ve fertilité sağlanması için kullanılan gonadotropinler hariç hedef endokrin bez hormonları kullanılır. Glukokortikoid replasmanı alan hastalarda akut hastalık, travma, hospitalizasyon gibi stres durumların da dikkatli doz ayarlaması gerekmektedir. Hipopitüitarizmi olan hastalar hastalığı ve tedavisi konusunda eğitilmeli, hastalıklarını tanıtan bilgiyi içeren kimlik veya kolye taşıması sağlanmalıdır (22, 26, 46).

ACTH eksikliği ile eş zamanlı TSH eksikliği varsa adrenal kriz gelişmemesi için öncelikle ACTH eksikliğinin tedavisi verilmelidir. Akut hastalık ve stres durumlarında doz artırımı yapılmalıdır. Hidrokortizon (10-20 mg sabah; 10 mg akşam), kortizonasetat (25mgsabah;12,5mgakşam), prednizon (sabah5mg;akşam2,5mg), metilprednizolon (4-6 mg/gün) olacak şekilde replase edilebilir (26, 28, 46).

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

Gonadotropin eksikliği sağlanan erkeklerde normal büyüme gelişmenin sağlanması, sekonder seks karakterlerinin, erkek cinsel davranışının, kas ve kemik kitlesinin sağlanması ve idamesi için testosteron replasman tedavisi gerekir. Testosteronenanthane (200 mg im, 2 -3 haftada bir) im enjeksiyonla, testosteron deri bandı (5 mg/gün), testosteron jel (5-10 g/gün) ile replasman sağlanabilir. Fertilitenin sağlanması için 12-18 ay süre ile gonadotropin enjeksiyonları (hCG veya insan menapozal gonadotropini (hMG) uygulanır. Pulsatil GnRH tedavisi (her iki saatte 25-150 ng/kg) de hipogonadotropik hipogonadizmin tedavisinde etkilidir (22, 26, 30, 46).

Premenapozal kadınlarda siklik östrojen ve progesteron replasmanı sekonder seks karakterlerinin idamesi, genito-üriner traktüsün korunması, erken osteoporoz ve koroner arter hastalığı gelişimini önlemek amacıyla kullanılır. Gonadotropin tedavisi ovülasyonun indüksiyonu için kullanılır. Folikül büyüme ve olgunlaşması, hMG veya rekombinan FSH ile başlatılır. Ovülasyonu indüklemek için hCG enjekte edilir. Gonadotropin eksikliğinin hipotalamik nedenlerini tedavi etmek için GnRH tedavisi uygulanabilir (22, 26, 30, 46).

GH replasman tedavisi planlanan hastalarda aktif neoplazm, intrakraniyal hipertansiyon, kontrolsüz diyabet ve retinopati olmadığından emin olunduktan sonra başlanabilir. Başlangıç dozu 0.15-0.3 mg/gün'dür ve IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete uygun düzeylere gelene kadar titre edilmelidir. Kadınların doz gereksinimi erkeklerden daha fazlayken yaşla birlikte daha düşük dozlar yeterli olmaktadır (22).

2.2 TİROİD

Tiroid bezinin görevi; tiroid hormonları olarak bilinen tiroksin (T4) ve daha az miktarda tiroiyodotirozin (T3) salgılamaktır. Tiroid hormonlarının etkileri arasında fetal dönem ve çocukluk çağı büyüme-gelişmesinin sağlanması, kalp hızı ve myokard kontraktilitesinin düzenlenmesi, gastrointestinal motilite ve renal su klirensini ve vücudun enerji tüketimini, ısı üretimini ve kilo durumunun regülasyonu sağlamaktır (5).

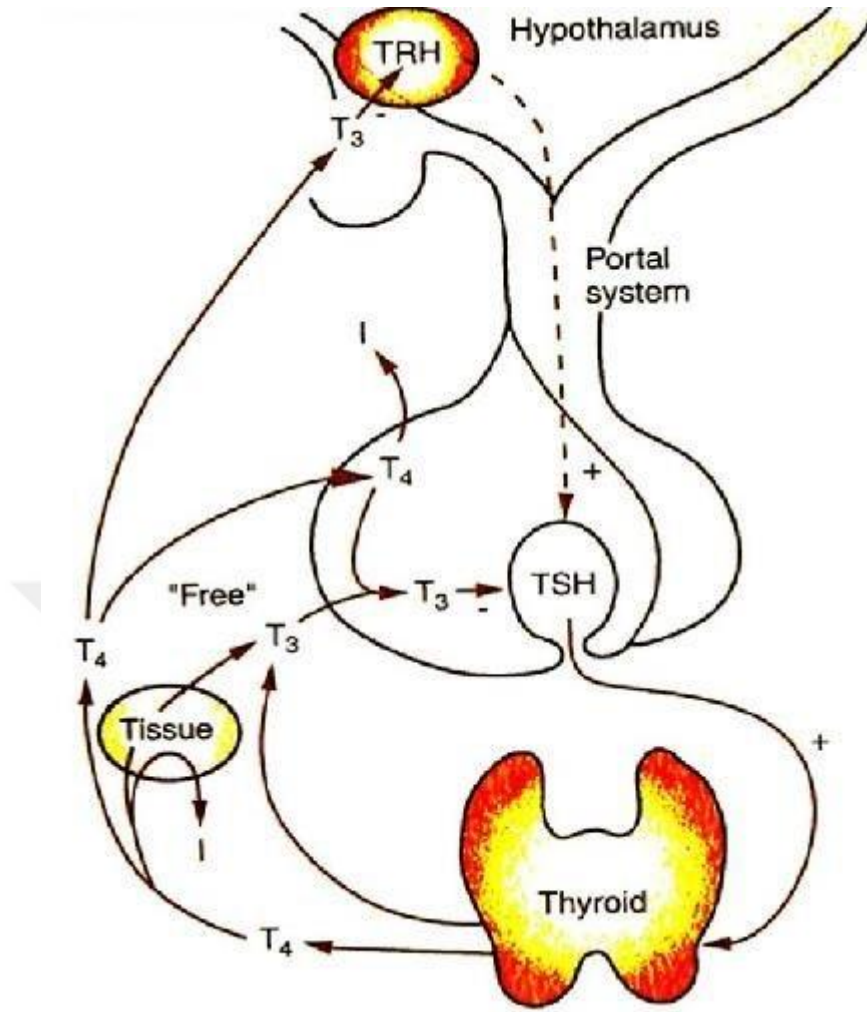
2.2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Histolojisi

Endodermde, birinci farengeal kıvrımın ventralinde ve orta bölümündeki hücreler diferansiye olarak tiroid ana hücrelerini oluşturmaya başlarlar. 10-11. Haftalar kolloid safha olarak isimlendirilir. Hücreler birbirlerine bu safhada yaklaşırlar ve kolloid içerikleri artar, hatta bir kısım kolloidin de hücre dışına çıktığı izlenir. 11. haftadan sonra foliküler safha başlar. İyot alım fonksiyonu 9. haftada başlar. İyot alımı başladıktan 1-2 hafta sonra ise hormon sentezi başlar. Ancak hormon düşük miktarlarda sentez edilir, salgılanmaz ve fonksiyon görmez. 20-24. haftalardan itibaren hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesi, TRH (Tirotropin Salgılatıcı Hormon) ve TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) salgısının etkinleşmesiyle, tiroidden aktif hormon salgısı başlar. Bu andan itibaren fetüs kendi hormon salgısına bağımlı olur (59).

Esas olarak tiroidbezinin yapısı foliküler hücrelerden oluşmaktadır. Foliküllerin çapı 100-300 µm olup, ortası kolloid ile doludur. Tek sıra tirosit (tiroid parankim hücresi) ile çevrelenmişlerdir. Tirositler küboidal veya kolumnar yapıdadır. Aynı folikülü oluşturan hücrelerde de birçok yönden farklılık görülebilir. 15-30 tirosit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile bir ünite oluşturur; buna tiroid lobülü denir (60, 61).

2.2.2 Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormon sentezi hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki hormonal mekanizma ile düzenlenir. Hipotalamus, TRH salgılayarak hipofizin TSH üretmesini sağlar. Bunun sonucunda TSH tiroid bezini uyararak tiroid hormonunun salgılanmasını sağlar. Salgılanan tiroid hormonu hem hipofiz hem de hipotalamus üzerinde negatif etki oluşturarak aksı tamamlar (62, 63).

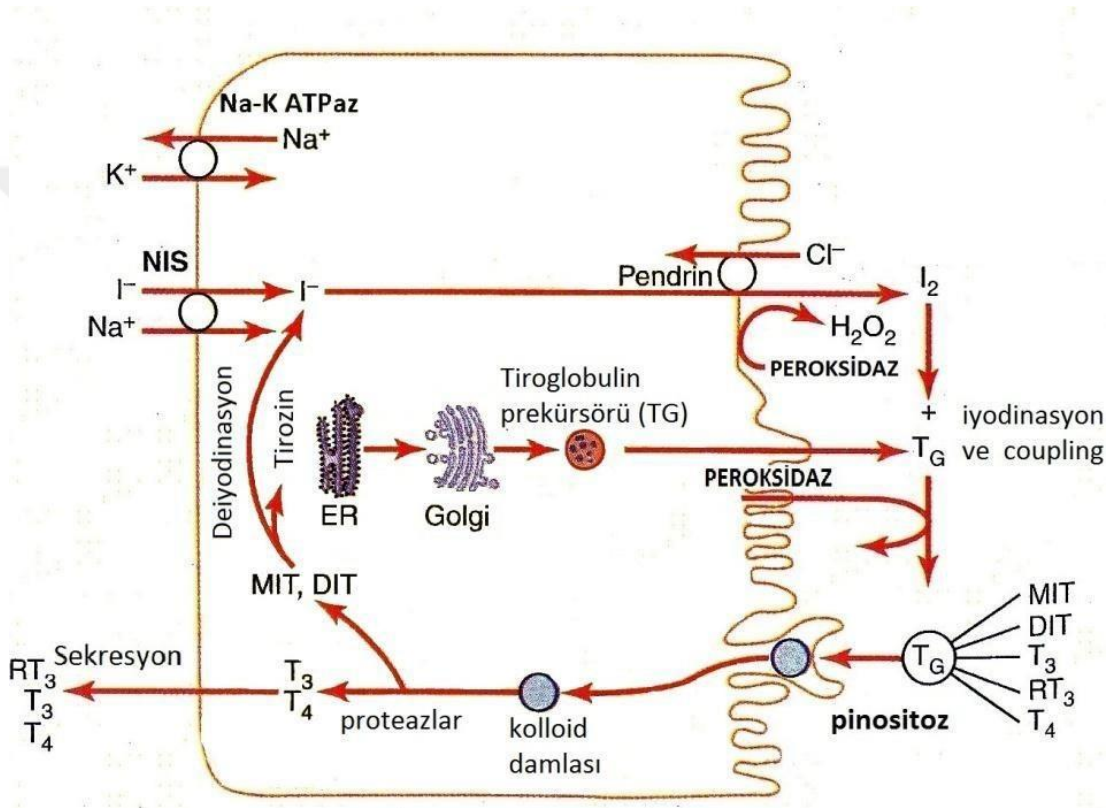


Şekil 5. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksen

(SRINIVASAPPA, J., et al., *Virus-induced thyroiditis*. Endocrinology, 1988. 122(2): p. 563-566)

Tiroid dokusundan en çok salgılanan hormon tiroksin (T4)'dir. Günlük yaklaşık 80-100 nmol kadar üretilir. Tiroksin sadece tiroidden salgılanırken, tiroiyodotirozin (T3) üretiminin yalnızca %20'si tiroidde, geri kalan %80'i periferde T4'ün T3'e dönüşümüyle oluşmaktadır. Hormon üretimi için normal TSH seviyesiyle birlikte ortamda yeterli düzeyde iyot gereklidir. İyot mide-barsak sisteminde iodide dönüştürülür ve emilimi sağlanmaktadır. Tiroid dokusuna alınan iyot hızlıca oksidasyona uğramakta ve tiroid-peroksidaz aracılığıyla "organifikasyon" adı verilen bir süreçten geçerek TG'nin tirozin moleküllerine bağlanır. Bir glikoprotein olan TG'nin üzerindeki tirozin moleküllerinin %25'i iodinasyona uygundur ve monoiodotirozin ve diiodotirozin moleküllerinin sentezlenmesi sonrasında "coupling"

adı verilen bir mekanizmayla bu moleküllerin birleşmesi sonucu T3 ve T4 sentezi gerçekleşir. Tiroid hormonlar sentez sonrasında egzozitoz yoluyla kolloid olarak depolanır. Tiroid hormonunun kana verilmesi ise lüminal hücre zarının kolloid endosite etmesiyle başlar. Sonrasında lizozomlarda kolloiden tiroglobulin proteolizinin ardından T3 ve T4 kapiller sisteme verilir. İdotirozinler özel bir deiodinaz tarafından parçalanırlar, açığa çıkan iyot yeniden organifikasyon için kullanılır (64).



Şekil 6. Tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda T4 ve T3 yapımı

(Guyton, A. and J. Hall, Textbook of medical physiology, 1991. 11: p. 931-42)

2.2.3 Tiroiditler

Tiroidit; inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun ön planda olduğu tiroid hastalıklarını kapsamaktadır. Tiroiditler etyolojileri, klinik ve histolojik bulgularına göre sınıflandırılmaktadır (65).

Tablo 2. Tiroid Dokusunun Otoimmün Hastalıkları

Tanı	Guatr	Tiroid Fonksiyonu	Bulgular
Fokal tiroidit	Yok	Normal veya Subklinik Hipotiroidizm	Aşıkâr hipotiroidizme ilerleyebilir
Hashimoto tiroiditi	Genellikle büyük	Normal Veya Hipotiroid	Kuvvetli tiroid oto-antikor Pozitifliği
Atrofik tiroidit	Yok	Hipotiroid	Genellikle hastalığın son evresi
Sessiz tiroidit (Post partum tiroidit)	Küçük	Hipotiroid	Geçici tirotoksikoz Tirotoksikoz ve/veya Hipotiroidizm
Graves hastalığı	Değişken boyutta	Hipotiroid	Oftalmopati ve tiroid uyarıcı antikor pozitifliği

(Sakiyama, R., *Thyroiditis: a clinical review*. American family physician, 1993. 48(4): p. 615-621)

2.2.3.1 Hashimoto Tiroiditi (OtoimmünTiroidit)

1912 yılında guatrı bulunan hastalarda yapılan histolojik incelemede plazma hücreleri, lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı bölgelerde eozinofilik dejenerasyon gözlenmiştir (66). İlerleyen yıllarda benzer hasta gruplarında antitiroid antikorların varlığı gösterilmiş ve bu durumun otoimmün bir olay sonucu gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (67). Hastalığa Hashimoto Tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda otoimmün tiroidit isimleri verilmiştir.

Hashimoto Tiroiditi, daha sıklıkla genç veya orta yaş kadınlarda tiroid bezinin ağrısız, diffüz büyümesi olarak ortaya çıkar. Daha çok hipotiroidizm ile seyreder.

Eskiden Hashimoto Tiroiditi'nin yaygın olmadığı düşünülürdü ve tanı genellikle operasyon sırasında veya tiroidektomi sonrası patolog tarafından konulmuştur. Tiroid ince iğne biyopsisinin ve antikorlar için serolojik testlerin artan kullanımı daha sık tanı konulmasına neden olmuştur (68). Hashimoto Tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Hashimoto Tiroiditi'nin erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış Hashimoto Tiroiditi prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır (6). Hashimoto Tiroiditi'nde değişik derecelerde hücrel ve humoral immün yanıt rol oynar, belirgin "apoptozun" aracılık ettiği tiroid hücre ölümü ile sonuçlanır (69, 70).

Endemik iyot eksikliği olmayan bölgelerde kazanılmış hipotiroidi ve guatrın en sık nedeni Hashimoto Tiroiditi'dir (69). Hashimoto Tiroiditi, primer tiroid bezi yetersizliğinin en önde gelen sebeplerindendir (71). Hastalığın erken evresinde hasar görmüş tiroid bezinden tiroid hormon deşarjına bağlı kısa süreli tirotoksikoz evresi izlenebilir. Antitiroid antikorların varlığı tanıda önemlidir. Olguların %20-50'sinde Anti-TG pozitifliği, %90'da ise Anti-TPO pozitifliği saptanır. Hastalığın erken döneminde antitiroid antikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini tekrarlamak gereklidir (9). Anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve Anti tiroglobulin (Anti-TG) antikorları immünglobulin G grubundandır. Anti-TPO antikorları Anti-TG'nin aksine tiroid hücrelerine hasar verebilirler (72). Ancak bu antikorların Hashimoto Tiroiditi'nin patogenezinde primer rol oynadığı konusunda kanıt azdır. T hücre ile ilişkili sitotoksikite ve apoptotik yolların aktivasyonu daha önemlidir. Antikorlar tiroid otoimmünitesi varlığını saptamada oldukça yararlıdır (73). Germinal merkez içeren difüz lenfositik infiltrasyon, yaygın apoptoz ve bu nedenle tiroid folliküllerinde obliterasyon Hashimoto tiroiditinde görülen histopatolojik değişikliklerdir. Çoğu vakada epitelyal hücrelerde yıkım ve folikül bazal membranında dejenerasyon saptanır. Hurthle hücreleri, sitoplazmalarında eozinofilik değişiklikler görülen büyük epitel hücreleridir ve Hashimoto Tiroiditi için patognomoniktir (74).

Hashimoto Tiroiditli hastaların %60'ın da birinci derece akrabalarında Anti-TPO pozitifliği epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (75, 76). Yapılan bir

çalışmada Hashimoto Tiroiditi olanların çocuklarında Hashimoto Tiroiditi gelişme riski 32 kat, birinci derece akrabalarında 21 kat artmış bulunmuştur (77). Özellikle genetik yatkınlığı olanlarda, yüksek doz iyot kullanımının tiroid otoimmünitesine katkısı, son yıllarda üzerinde en çok durulan konudur. Yapılan toplum tabanlı populasyon çalışmalarının çoğunda iyot eksikliği bölgelerinde uygulanan iyodinizasyon programlarından dolayı tiroidit prevelansında artış görülmüştür (78, 79). Yatkınlık oluşturan çevresel faktörler arasında; viral enfeksiyonlar, seks hormonları, diyet ve stres (nöroendokrin etkiler immun sistemi etkileyebilir) sayılabilir (80).

2.2.3.2 Etiyopatogenez ve Prevalans

Hashimoto Tiroiditi'nde kendi dokularınca geliştirilmiş bir immünolojik reaksiyon sonucu doku harabiyetinin oluşmasıdır. Genel olarak, otoimmün hastalıklarda doku hasarı antikor aracılı ve hücre aracılı olmak üzere iki mekanizma ile meydana gelir. Antikor aracılı olanların bir kısmı ise doku harabiyetinden ziyade belirli organlardaki hücrelerin normal fizyolojik fonksiyonuna müdahalesi ile gelişir (81). Supresör T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri, B lenfositleri uyarmakta ve hücrel immün cevap olarak tiroid antijenlerine karşı antikorlar üretilmektedir. Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin (Anti-TG) antikorları belirgin artmışken, ileri dönemlerde kaybolabilmektedirler. Ancak Anti-TPO yıllarca pozitif kalmaktadırlar. Hashimoto Tiroiditi'nde programlı hücre ölümü yani apoptozis, tiroid harabiyetinde önemli rol oynar (82).

Hashimoto Tiroiditi toplumda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır. İnsidansı bir yıl için %0.3-1.5 olarak bildirilmiştir. Sıklıkla 30-50 yaşları arasında görülür. Ortalama insidansı erkeklerde yıllık %0.08, kadınlarda ise yılda %0.35 tir (71). Erişkin yaş grubun otopsi serilerinde tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu, %20-40 oranlarında bildirilmiştir (78). Hashimoto Tiroiditi'nin tanı kriterleri merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle bu hastalığın prevalansı konusunda bildirilen rakamlar da farklı olabilmektedir (78). Çalışmanın yapıldığı bölgenin çevre faktörleri, bireylerin genetik farklılıkları, kız/erkek oranları ile çalışmanın yapıldığı yaş grubu hastalığın prevalansını etkilemektedir. Hashimoto Tiroiditi'nin görülme sıklığının son 50 yılda giderek arttığı belirtilmektedir (83). Bu

artıŖa neden olarak diyetle alınan iyot miktarının artması veya Hashimoto Tiroiditi'nin tanısında daha güvenilir laboratuvar testlerinin kullanılması ileri sürölmektedir (46).

2.2.3.3 Predispozan Faktörler

Kronik otoimmün tiroiditlerin patofizyolojisi tam olarak netleşmiş olmamakla birlikte genetik yatkınlık, gebelik, ileri yaş, enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti ve yüksek iyot alımı otoimmün tiroiditli bireylerde gösterilmiştir (84). Otoimmün tiroiditlerin kadınlarda daha sık görölməsi nedeni ile seks hormonlarının etkisi düşünölmüştür. Fakat yaşlı kadınlarda gençlere göre daha sık görölməsi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir (85). Enfeksiyonların doku hasarı ve moleküler benzerlik yoluyla otoimmüniteyi başlattığı düşünölmektedir. Fakat Hashimoto Tiroiditi etyolojisinde rol oynayabilecek bir ajan belirlenememiştir (86, 87).

İyot eksikliği olan bölgelere iyot desteğı sağlanması bu bölgelerde tiroidit sıklığında 3 kat artıŖa neden olmuştur (88). Artmış iyot tüketiminin tiroid otoimmünitesini tetiklediğı iyi bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde Anti-TPO pozitifliği %13 iken, iyot yeterli bölgelerde %18 ve iyot fazla bölgelerde %25'dir (89).

2.2.3.4 Histopatolojisi ve Patofizyoloji

Hashimoto Tiroiditi'nde morfolojik olarak bez, simetrik olarak genişlemiş, sert, lastik kıvamında ve belirgindir. Fakat normal büyüklükte, hatta fibrozise bağı küçölmüş bile olabilir. Hashimoto Tiroiditi histopatolojisinde dikkat çeken en önemli özellik, tiroid dokusunun lenfositlerce yaygın infiltrasyonudur. Tiroid dokusunda plazma hücre infiltrasyonu da görölür. Tiroid follikülerinin büyük kısmı dejenere olmuştur. Bazı foliköl hücreleri genişleyerek eozinofilik karakter kazanmıştır. Buna Askenazi veya Hurtle hücreleri denilmektedir (90). İyot organifikasyonu ve tiroid hücrelerinin otoimmün hasar sonucu, tiroid hormon sentezi bozulur. Organik iyot havuzu döngüsü hızlanmıştır. İyodoproteinlerin (özellikle tiroglobulin) salınımı artmıştır. Hipotiroidizm görölməsi için tiroid dokusunun yaklaşık %90'ının harabiyete uğramış olması gerekir (91).

2.2.3.5 Klinik Bulgular

Hashimoto Tiroiditi erken dönemde genellikle guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm vardır. Bu nedenle hastalık semptom vermeyebilir ve tanı tesadüfen konabilir. Diffüz ve/veya nodüler özellik gösteren tiroid bezi yavaş ve sinsi olarak büyür, sert ve ağrısızdır. Nadiren disfaji ve dispne gibi bazı belirtiler gelişebilir. Başlangıçta ötiroid olan vakalar genellikle guatrın yarattığı sorunlar nedeniyle tetkik sırasında teşhis edilirken, olguların %20'si başlangıçtaki hipotiroidi bulgularıyla dikkati çeker. İleri evrelerde ise, tipik olarak erişkin atrofik tiroid bezi yetersizliğinin belirti ve bulguları vardır.

Hipotiroidizmin meydana gelişinde, hücrel ve antikor bağımlı tiroid harabiyeti etkili olmaktadır. Tiroid bezinde destrüksiyon sonucu geçici tirotoksikoz şeklinde klinik tablo oluşturabilir, bu durum hashitoksikoz olarak adlandırılır. Hashitoksikozdaki tirotoksikoz nüks etme eğilimindedir ve kalıcı hipotiroidizm ile sonuçlanır. Bu olgularda tiroid bezi daha serttir ve antikor seviyeleri de çok yüksektir (92). Hashitoksikozda semptomlar taşikardi, artmış nabız basıncı, hipertansiyon, ellerde fark edilen ince tremor, derinin terli ve sıcak olması, proksimal kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin artması olarak sıralanabilir (93).

Hipotiroidinin belirti ve bulgularının tümü tiroid hormonunun yetersizliğine bağlıdır. Hipotiroidi, tiroid bezinin progresif ve geri dönüşümsüz hasarı sonucu oluşur (94). Klinik semptomları arasında üşüme, yorgunluk, halsizlik, saç dökülmesi, ciltte kuruma, konsantrasyon güçlüğü, kabızlık, kilo alma, iştahsızlık, menoraji, dispne, seste kabalaşma, pareteziler, ısıtmede iletim tipi azalma vardır. Klinik bulguları ise miksödem olarak adlandırılan yüz, el ve ayaklarda şişlik, alopesi, karpal tünel sendromu, kuru ve kaba bir cilt, periferik ekstremitelerde soğukluk, seröz kavitelerde efüzyon, refleks tendon gevşemesinde gecikme, bradikardi, gode bırakmayan periferik ödemdir (71).

Serum tiroid hormon düzeyleri normal iken TSH'nin artması, subklinik hipotiroidizm olarak tanımlanır. Yıllar içinde bu hastalarda aşikâr hipotiroidizm gelişebilir. Ancak bu ilerleyiş için gerekli süre, tahmin edilenden oldukça uzun olmaktadır. Subklinik hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme oranı, bayanlarda

erkeklere göre beş kat fazla bulunmuştur. Ayrıca bu risk bayanlarda yaşla birlikte artmaktadır. Başlangıçta ötiroid veya kompanze hipotiroidili olan bayanlarda ileri yaşlarda aşikâr hipotiroidi daha sık görülmektedir. Başlangıçtaki TSH düzeyi ve tiroid otoantikor titresinin yüksek olması da subklinik hipotiroidizmin aşikâr hipotiroidizme ilerleme riskini arttırmaktadır. Serum TSH düzeyi hafif yüksek olan hastalarda TSH normale dönebilir. Bu hastaların %10'unda ise otoantikorlar negatifleşir (78).

2.2.3.6 Laboratuvar Testleri

Hashimoto Tiroiditi'nde tiroid işlev testleri, hastalığın bulunduğu evreye göre değişir. Başlangıçta tiroid hormon yapımında artış olmaksızın TSH baskılanmıştır. Bunun nedeni harabiyete uğrayan tiroid hücrelerinden dolaşıma salınan tiroid hormonlarıdır. Hashimoto Tiroiditi'nde serum T3 ve T4 düzeyi normal, TSH artmış olabilir. Buna subklinik hipotiroidizm denir. Bunu izleyen dönemde serum T3 ve T4 düşük, TSH'nın yüksek olduğu aşikâr hipotiroidi görülebilir. Hastalığın başlangıcı ve seyri belirtilen sırayla olmayabilir.

Hashimoto Tiroiditi düşünüldüğünde TFT ve tiroid otoantikorları değerlendirilmelidir. Vakaların %80'inde tanı anında T4, T3 ve TSH normal bulunmaktadır. Anti-TPO olguların %95'inde, Anti-TG olguların %60'ında pozitifdir (46). Ayırıcı tanıda ötiroid guatrın diğer sebeplerinden ayırımında en önemli kriterler, yüksek titrede ve kalıcı otoantikor pozitifliği ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsi sonucudur. Klinik seyrinde hipotiroidizm ile birlikte bulunuşu da önemlidir (71).

Hashimoto Tiroiditi'nde tiroid otoantikorlarının pozitifliği, en önemli laboratuvar bulgularından biridir. Ancak bu otoantikorlar diğer otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında, hatta normal populasyonda da pozitif saptanabilmektedir. Klinik uygulamada en fazla kullanılan antitiroid antikorlar, Tiroglobülin (89) veya tiroid peroksidaz (TPO) enzimine karşı yapılan antikorlardır (95).

Tablo 3. Tiroid Otoantijenleri

Antijen	Doku	Fonksiyon
Tiroglobülin	Tiroid	Tiroid hormon deposudur.
Tiroit peroksidaz	Tiroid	Tiroid hormon sentezinde rol alır.
TSH reseptörü	Tiroid, lenfosit, fibroblastadiposit y (retroorbital)	TSH'dan gelen uyarıyı iletir.
NA/I aktarıcı kanal	Tiroid, meme, tükürük ve gözyaşı bezi, gastrik ve kolon mukozası, timus, pankreas	ATP kullanarak iyodun hücre içine alınmasını sağlar.

2.2.3.6.1 Anti-tiroid peroksidaz antikorı (Anti-TPO)

Anti-TPO antikorları daha önceleri anti-mikrozomal antikor olarak isimlendirilmişken 1980'lerde mikrozomal antijenin TPO olduğu saptanmıştır. TG'nin iyodinizasyonunda görev alan bu enzime karşı hem hücresel hem de humoral immün yanıt oluşur. Tiroid peroksidaz enzimi, tirozinin iyotlanması ve iyodotirozinlerin birleşerek T3 ve T4 oluşumunu sağlar. Hashimoto tiroiditli hastaların tamamına yakın bir kısmında TPO enzimine karşı serumda antikor saptanmaktadır. Ayrıca diğer tiroid hastalıkları ve tiroid dışı hastalıklarda da Anti-TPO düşük titrelerde pozitif saptanabilir (96).

Anti-TPO antikorı, otoimmün tiroid hastalıkları tanısında oldukça spesifik kabul edilen bir antikordur. Klinikte geniş bir kullanım alanı mevcuttur. Diffüz veya nodüler guatr nedeniyle kliniğe başvuran hastalar ve guatr olmaksızın birincil hipotiroidizm ile gelen hastalarda kronik otoimmün tiroidit tanı ve izleminde önemli bir parametredir. Hashimoto Tiroiditi tanısındaki önemine rağmen prognostik değeri

için kesin bilgi mevcut değildir. Ancak yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda, hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Subklinik hipotiroidizmden aşikar hipotiroidizme ilerleme riskini belirlemek için bir kriter olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (78).

2.2.3.6.2 Antitiroglobulin antikor (Anti-TG)

Tiroglobulin, tiroid epitel hücrelerinde yapılan asinilerde depolanan ve tiroid hormonlarının ön maddesi olan iyotlu bir proteindir. Bir depo protein olmasına rağmen bir miktar dolaşımda da bulunur. Sağlıklı insanların serumunda az miktarda tiroglobulin saptamak mümkündür (96).

Yüksek titrede Anti-TG pozitifliği: Hashimoto Tiroiditi, Graves ve Basedow hastalığı gibi tiroidin otoimmün hastalıklarını kuvvetle düşündürür. Düşük titrede pozitiflik; diğer tiroid bezi hastalıklarının yanı sıra pernisiyöz anemi, atrofik gastrit, otoimmün addison hastalığı, sistemik lupus eritematozus, kronik hepatit ve orta yaşın üzerindeki normal insanlarda görülebilir (96).

2.2.3.6.3 Sodyum-iyot simporter (NIS) antikoru

Tiroid hormon sentezinde birinci basamak, iyotun hücre içine taşınmasıdır. Bu işlem TSH aracılı aktif transportla gerçekleşmektedir. Tiroid epitel hücresi intrensek membran proteinlerinden NIS, bu transport işleminde rol alır. Klinik çalışmalarda Hashimoto Tiroidit’li hastaların serumunda %20’ye varan oranlarda pozitif olduğu gösterilmiştir. Graves Hastalarında ise pozitiflik oranı %30–84 arasında değişmektedir (97, 98).

2.2.3.6.4 Tirotropin-reseptör (TSH-R) antikoru

TSH-R antikoru, ilk defa Graves hastalığı olan bireylerde gösterilmiştir. Graves hastalığı patogenezinde 1956 yılından beri agonist (stimülan) TSH-R antikorlarının anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir. Daha sonra bu otoantikor, Hashimoto Tiroidit’li hastaların serumunda da tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda, Graves hastalarının aksine, TSH’nın etkisini bloke ettiği görülmüştür. Diğer tiroid

otoantikörlerinin aksine TSH reseptör antikoru, Graves ve Hashimoto Tiroiditi'ne spesifik olup diğer tiroid hastalıklarında saptanmaz. Bu nedenle TSH reseptörünü bloke edici veya stimüle edici antikörlerinin pozitifliği tanısal olarak oldukça spesifik kanıt oluşturmaktadır (98).

Tablo 4. Tiroid otoantikörlerinin prevalansı ve immünopatogenezdeki rolleri

Antikor	Genel popülasyon	Graves hastalığı	Hipotiroid otoimmün tiroidit	İmmünopatogenezdeki rolü
Antitiroglobülin	%3	%12-13	%35-60	Yok
Antitiroid peroksidaz	%10-15	%45-80	%80-99	Kompleman ilişkili sitotoksisite?
Anti-TSH reseptör	%1-2	%70-100	%6-60	TSH reseptörünü uyarır ya da bloke
Anti-Na/I aktarıcı kanalı	%0	%20	%25	İn vitro, iyodun %50-70'nin hücre içine alımını engeller.

2.2.3.7 Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid bezinin büyüklüğünü değerlendirmek için kullanılacak en iyi yöntem ultrasonografidir (USG). Hashimoto Tiroiditi'nde tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar ve buna bağlı heterojen görünüm karakteristiktir (99). Ancak bu görünüm spesifik olmayıp diğer tiroid hastalıklarında da görülebilir (100). Ancak mikronodülasyonun, kronik otoimmün tiroidit için %95'e ulaşan pozitif prediktif değeri olduğu bildirilmiştir (101).

2.2.3.8 Tiroid Sintigrafisi

Hashimoto Tiroiditi'nin tanı ve takibinde, tiroid sintigrafisinin yeri kısıtlıdır. Ultrasonografi ile saptanan nodüllerin aktivitesi hakkında bilgi verebilir. Hashimoto Tiroiditi'li hastaların sintigrafisinde, diffüz veya heterojen radyoaktif madde tutulumu dışında, spesifik bir bulgu mevcut değildir (102).

2.2.3.9 Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi(İİAB)

Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid İİAB ile sitopatolojik olarak tanı koymak mümkündür. Ancak invaziv bir işlem olması ve tiroid otoantikorlarının tanıdaki değerinin artması nedeniyle rutin kullanımda yeri yoktur. Tiroid otoantikor negatifliğinde klinik olarak şüphe duyulması halinde, ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulabilir (103).

2.2.3.10 Tanı

Hashimoto Tiroiditi için kabul edilmiş uluslararası tanı kriterleri yoktur (104). Tanıda anti-tiroid antikorların varlığı önemlidir. Olguların %20-50'sinde anti-tiroglobulin (Anti-TG) pozitifliği, %90'ında ise anti-tiroidperoksidaz (Anti-TPO) pozitifliği saptanır (105). Subklinik veya aşık hipotiroidizmde TSH düzeyleri yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli tirotoksikoz görülebilir. TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır (92). Tiroid bezi patolojik olarak incelendiğinde yaygın lenfosit infiltrasyonu görülür. Plazma hücre infiltrasyonu, lenfoid folliküller, germinal merkezler ve fibrozis oluşumu izlenebilir. Tiroid folliküllerinin yapısı bozulmuş ve bazal membran destrükte olmuştur. Epitel hücrelerinin sitoplazmalarında oksifilik değişiklikler olabilir ki bu hücrelere hurtle hücreleri adı verilmektedir (71).

2.2.3.11 Hashimoto Tiroiditi ile İlişkili Hastalıklar

Hashimoto Tiroiditi'ne en sık eşlik eden otoimmün olay, otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'dir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip-2'de otoimmün tiroid hastalıkları, addison hastalığı ve tip-I diabetes mellitus'tan en az ikisinin birlikteliği söz konusudur. Bunlara ek olarak diğer organ sistemleri ile ilgili otoimmün bozukluklar eşlik edebilir (alopesi areata, vitiligo, atrofik gastrit vb.). Hashimoto Tiroidit'li hastalarda ve ailelerinde bu otoimmün bozukluklara yatkınlık vardır. Genel olarak tip-I diabetes mellituslu bireylerde Hashimoto Tiroiditi prevalansı %7-38 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (106).

Tablo 5. Hashimoto Tiroiditi ile birlikte sık görülen hastalıklar

Otoimmün Hastalıklar	Otoimmün olmayan Hastalıklar
Tip1 DM	Down sendromu
Otoimmün Poliglandüler Sendrom	Turner sendromu
Alopesi Areata	Klinefelter Sendromu
Otoimmün Hepatitler	Alerjik Hastalıklar
Çölyak Hastalığı, Crohn Hastalığı	(Bronşial Astım, Kronik Ürtiker ..)
İdyopatik Trombositopenik Purpura	
Sistemik Lupus Eritematozum	
Myastenia Gravis	
Romatoid Artrit Pernisiyöz Anemi Vitiligo	
Addison Hastalığı	

2.2.3.12 Hashimoto Tiroiditi ve Malignite

Hashimoto Tiroiditi'nin, premalign bir hastalık olup olmadığı tartışmalıdır. Hastalığın premalign olduğunu düşündüren bulgular olduğu gibi tiroid kanserlerine lokal bir cevap olduğunu düşündüren bulgular da vardır(107). Kronik otoimmün tiroidit tanısı olan 5592 Japon kadında yapılan bir çalışmada, 8 yıl takip sonrası %0,1 oranında tiroid lenfoması gelişmiştir; beklenenden 80 kat daha fazladır. Tiroid lenfomalı hastaların %80-100'de kronik otoimmün tiroidit bulguları görülmüştür ve %67-80'inde tiroid antikorları yüksek izlenmiştir (78). Lenfositik tiroidit prevalansı tiroid papiller karsinomada (%58)'dir. Bu oran folliküler karsinomada %20 ve folliküler adenomada %14'tür (108).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2017 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve tanı anında tiroid oto antikorları istenen 115 empty sella tanısı almış hastanın verileri hastane otomasyon sisteminden ve dosyaları gözden geçirilerek retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu tayininde ek hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyette, resmi hipofiz MR'ında empty sella saptanmayan ve çekilen hipofiz MR'ıyla eş zamanlı tiroid otoantikorları istenen 105 birey kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı. Empty sella saptanan hastalarda tiroid otoimmunitesi ve ötiroid hashimoto sıklığı ile kontrol grubundaki bireylerin tiroid otoimmunitesi ve ötiroid hashimoto sıklığı karşılaştırılması planlandı.

İyi bir anamnez ve fizik muayene empty sella sendromu tanısında ilk ve en önemli basamaktır. Modern dinamik hipofiz fonksiyon testlerinin gelişimi (109) ve radyolojik görüntüleme de tanıda oldukça yardımcıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MRG) görüntülemeye empty veya parsiyel empty sella görüntüsü sendromun karakteristik özelliklerindendir ve tanı için spesifiktir.(110)

Bakılan tetkiklerindesT4 ve TSH düzeyleri normal tiroidperoksidaz antikor (Anti-TPO) ve/veya tiroglobülin antikor (Anti-TG) pozitif olan ve tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar, buna bağlı heterojen görünüm veya mikronodülasyonu olan hastalar ötiroid Hashimoto Tiroiditi'li olarak değerlendirilmiştir. Son 1 yılda antitiroid ilaç kullanım öyküsü olanlar, radyoaktif iyot tedavisi almış olanlar, levotiroksin replasmanı alanlar, tiroid hormonlarına direk etki eden ilaç (dopamin, glukokortikoidler, amiodaron) kullanım öyküsü olanlar, malignite öyküsü olanlar, gebeler ve emzirenler çalışma haricinde tutulmuştur.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Erzurum Bölge eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştı. Ultrasonografik değerlendirme çalışmanın amacından ve laboratuvar verileri hakkında bilgisi olmayan bir endokrin uzmanı tarafından yapılmıştır. Hipofiz MR değerlendirmesi radyoloji bölümü tarafından gerçekleştirilmiştir. Venöz kan 12 saatlik gece açlığından sonra, antekübital

venden alınmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, tanı esnasında istenen hipofiz MR 'ındaki empty sella bulgusu, tiroid USG'si, sabah 08:00 kortizolü, PRL, TSH, T3, T4, Anti-TPO, Anti-TG, GH, IGF1, LH, FSH, ACTH, seks steroidleri, açlık kan şekeri, temel biyokimyasal tetkikler ve tam kan sayımı hastane otomasyon sisteminden ve hastaların dosyasından kaydedildi. Aynı şekilde kontrol grubunun verileri kaydedildi.

Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (52), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır ($VKI=kg/m^2$).

Çalışmaya alınan olgularımızda tiroid USG'si mevcut olan bireylerin her iki tiroid lobunun ayrı ayrı en, boy ve derinlik ölçümleri kaydedildi. Elipsoid cisimlerin hacmi hesabı formülüne göre ($en \times boy \times derinlik \times \pi/6$) her bir tiroid lobunun volümü hesaplandı ve sonra lobların hacmi toplanarak ml cinsinden toplam tiroid volümü bulundu. İstmus hacmi çok küçük olması nedeniyle göz önüne alınmadı.

İstatistiksel Analiz

Veriler Ortalama $\pm$ Standar Sapma, yüzde ve sayı olarak sunulmaktadır. Araştırma verilerimizin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ile yapıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Kategorik dikotom bağımlı değişkenle bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ise lojistik regresyon analizi ile bakıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Her bir grup klinik ve demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya 105 kontrol ve 115 empty sella sendromlu hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki 105 bireyin 16'sı erkek (%15,2), 89'u kadındı (%84,8). Çalışmaya alınan empty sella grubundaki 115 hastanın 22'si erkek (%19,1), 93'ü kadındı (%80,9). Hastalarımızın çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır.

Grupların klinik ve demografik özellikleri tablo 6 ve 7'de gösterilmektedir.

Tablo 6. Grupların Klinik ve Demografik Özellikleri-I

Değişkenler	KONTROL GRUBU	EMPTY SELLA GRUBU	P DEĞERİ
ERKEK(N,%)	16 (%15,2)	22 (%19,1)	(p=0,44)
KADIN(N,%)	89(%84,8)	93(%80,9)	(p=0,44)
TOPLAM(N)	105	115	

Tablo 7. Grupların Klinik ve Demografik Özellikleri-II

Değişkenler	KONTROL GRUBU	EMPTY SELLA GRUBU	P DEĞERİ
Yaş(yıl)	37,59±13,70	55,51±14,82	(p=0,001)
VKİ(kg/m ²)	25,34±5,34	27,36±10,38	(p=0,470)

Kontrol grubunun ortalama yaşı 37,59±13,70 ve empty sella grubu yaş ortalaması 55,51±14,82 idi. Herbir gruptaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

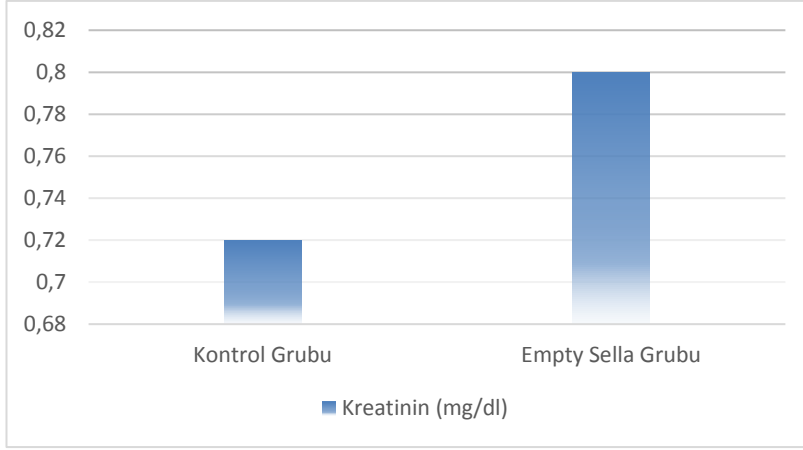
Çalışmaya alınan kontrol grubundaki bireylerin vücut kitle indeksi ortalaması 25,34±5,34, empty sella grubundaki hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 27,36±10,38 olarak saptandı. Vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında empty sella grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,470).

Tablo 8.Grupların bazı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırması

Değişkenler	Kontrol grubu	Empty sella	P DEĞERİ
AKŞ(mg/dL)	98,04±32,26	101,07±41,7	(p=0,758)
KREATİN(mg/dL)	0,72±0,21	0,80±0,27	(p=0,014)
HDL(mg/dL)	48,86±15,11	42,76±13,55	(p=0,018)
TG(mg/dL)	163,01±118,62	187,62±112,39	(p=0,170)
LDL(mg/dL)	122,89±50,5	134,08±46,77	(p=0,140)
T.Kolesterol(mg/dL)	202,68±65,64	205,40±51,19	(p=0,764)
ALT(mg/dL)	21,86±25,30	24,24±24,75	(p=0,260)
CRP(mg/dL)	4,59±5,25	5,45±6,29	(p=0,320)

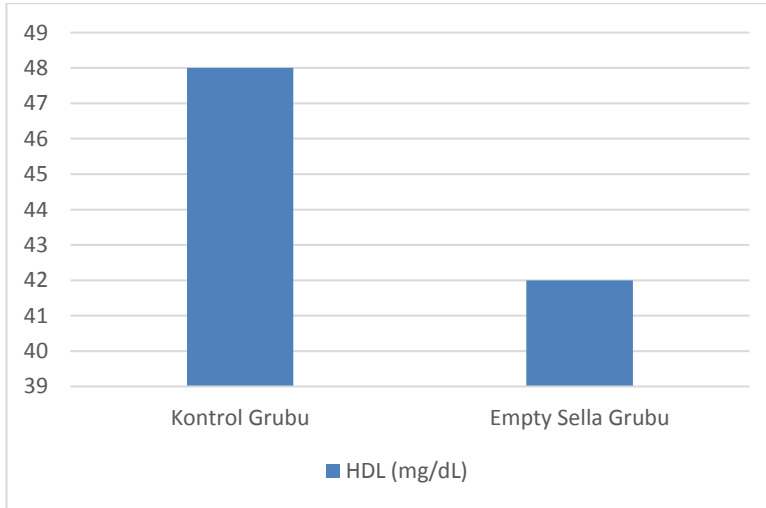
Çalışmaya alınan grupların açlık kan şekerleri ortalaması kontrol grubundaki bireylerin 98,04±32,26, empty sella grubundaki hastaların 101,07±41,7 olarak saptandı. Açlık kan şekerleri düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı fark saptanmadı (p=0,758). Tablo 8’de biyokimyasal tetkiklerin karşılaştırılması ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan grupların kreatinin ortalaması kontrol grubundaki bireylerin 0,72±0,21, empty sella grubundaki hastaların 0,80±0,27 olarak saptandı. Kreatinin düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı derecede farklılık izlendi (p=0,014). Şekil 7’de gruplar arasındaki kreatin düzeyleri gösterilmiştir.



Şekil 7. Grupların Kreatinin Düzeyi

HDL düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların HDL düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $48,86 \pm 15,11$ mg/dL, empty sella sendromlu hastalar arasında $42,76 \pm 13,55$ mg/dL olup anlamlı derecede farklılık izlendi ($p=0,018$). Kontrol ve empty sella grupları arasındaki HDL düzeyleri şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Grupların HDL Düzeyi

LDL düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların LDL düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde

kontrol grubu $122,89 \pm 50,5$ mg/dL, empty sella sendromlu hastalar arasında $134,08 \pm 46,77$ mg/dL olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,140$).

Total kolesterol düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $202,68 \pm 65,64$ mg/dL, empty sella sendromlu hastalar arasında $205,40 \pm 51,19$ mg/dL olup anlamlı derecede fark izlenmedi ($p=0,764$).

ALT değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $21,86 \pm 25,30$ mg/dL, empty sella sendromlu hastalar arasında $24,24 \pm (24,75$ mg/dL olup anlamlı derecede fark izlenmedi ($p=0,260$).

CRP değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $4,59 \pm 5,25$ mg/dL, empty sella sendromlu hastalar arasında $5,45 \pm 6,29$ mg/dL olup anlamlı derecede fark izlenmemiştir ($p=0,320$).

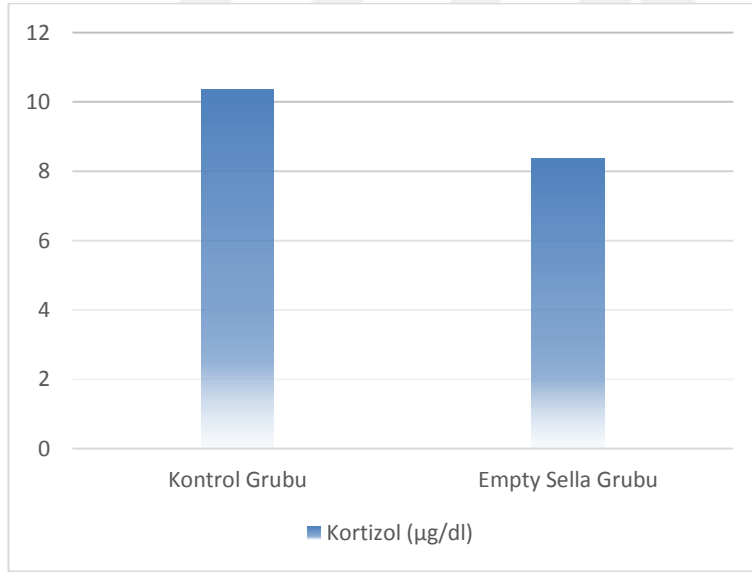
Tablo 9’da grupların hormon profiline göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 9. Grupların hormon profiline göre karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	KONTROL GRUBU	EMPTY SELLA	P DEĞERİ
GH(NG/ML)	$1,40 \pm 3,84$	$1,13 \pm 2,69$	($p=0,880$)
IGF-1(NG/ML)	$125,72 \pm 162,10$	$105,98 \pm 107,17$	($p=0,559$)
ÖSTROJEN(PG/ML)	$49,53 \pm 37,26$	$68,01 \pm 98,16$	($p=0,564$)
KORTİZOL(μ G/DL)	$10,37 \pm 6,45$	$8,37 \pm 5,37$	($p=0,037$)
FSH(MIU/ML)	$15,59 \pm 20,68$	$12,76 \pm 16,74$	($p=0,243$)
LH(MIU/ML)	$10,83 \pm 14,43$	$6,67 \pm 8,06$	($p=0,187$)
PROLAKTİN(NG/ML)	$16,52 \pm 35,54$	$15,36 \pm 31,14$	($p=0,740$)
TOT.TEST(NMOL/L)	$34,8 \pm 7,21$	-----	($p=0,772$)
ACTH(PG/ML)	$24,65 \pm 25,89$	$23,82 \pm 20,88$	($p=0,961$)
S.TEST(NMOL/L)	$1,54 \pm 1,45$	$1,79 \pm 2,58$	($p=0,881$)

GH düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların GH düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $1,40 \pm 3,84$ ng/mL, empty sella sendromlu hastalar arasında $1,13 \pm 2,69$ ng/mL olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,880$). Çalışmamızda IGF-1 düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $125,72 \pm 162,10$ ng/mL, empty sella sendromlu hastalar arasında $105,98 \pm 107,17$ ng/mL olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,559$). Estrojen düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $49,53 \pm 37,26$ pg/mL, empty sella sendromlu hastalar arasında $68,01 \pm 98,16$ pg/mL olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,564$).

Çalışmamızda Kortizol düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların Kortizol düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $10,37 \pm 6,45$ µg/dl, empty sella sendromlu hastalar arasında $8,37 \pm 5,37$ µg/dl olup şekil 9’da gösterilmiştir. Gruplar arasında kortizol düzeylerinde anlamlı derecede farklılık izlendi ($p=0,037$).



Şekil 9. Grupların Kortizol Düzeyi

FSH düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların FSH düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $15,59 \pm 20,68$ mIU/ml, empty sella sendromlu hastalar arasında $12,76 \pm 16,74$ mIU/ml olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,243$). LH düzeyleri empty sella

sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre düşük saptandı. Grupların LH düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $10,83 \pm 14,43$ mIU/ml, empty sella sendromlu hastalar arasında $6,67 \pm 8,06$ mIU/ml olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,187$). Prolaktin düzeylerinde anlamlı farklılık izlenilmedi ($p=0,740$). ACTH düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı derecede bir farklılık izlenilmedi ($p=0,961$). Ve hormon analizlerinde son olarak S.Testesteron düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenilmemiştir ($p=0,880$).

Çalışmamızda empty sella sendromlu hastaların ve kontrol grubunun tiroid profiline göre karşılaştırılması aşağıdaki tablo 10’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 10. Empty sella Sendromlu Hastaların ve Kontrol Grubunun Tiroid Profiline Göre Karşılaştırılması

<i>Değişkenler</i>	Kontrol grubu	EMPTY SELLA	P DEĞERİ
<i>TSH(μIU/ mL)</i>	$1,58 \pm 1,25$	$1,63 \pm 1,22$	($p=0,539$)
<i>FT3(ng/dl)</i>	$3,03 \pm 0,65$	$2,42 \pm 1,08$	($p=0,000$)
<i>FT4(ng/dl)</i>	$1,14 \pm 0,51$	$0,97 \pm 1,33$	($p=0,000$)
<i>Anti-TG (IU/ml)</i>	$35,05 \pm 293,657$	$56,25 \pm 120,025$	($p=0,000$)
<i>Anti-TPO(IU/ml)</i>	$9,89 \pm 51,20$	$101,71 \pm 236,154$	($p=0,000$)
<i>Tiroglobulin(IU/ml)</i>	$10,43 \pm 14,75$	$42,29 \pm 71,46$	($p=0,036$)
<i>Sağ Tiroid bezi Hacmi (ml)</i>	$6,76 \pm 2,27$	$5,65 \pm 5,78$	($p=0,000$)
<i>Sol Tiroid bezi Hacmi (ml)</i>	$6,06 \pm 2,68$	$5,34 \pm 4,32$	($p=0,000$)
<i>Anti-TPO pozitifliği(%)</i>	%5	%22	($p=0,001$)
<i>Anti-TG pozitifliği (%)</i>	%1,5	%27	($p=0,001$)
<i>Ötiroid Hashimoto Tiroiditi (N, %)</i>	1(%0,95)	41(%35,6)	($p=0,000$)
<i>Guatr (%)</i>	33/105(%31,4)	21/65(%32,3)	($p=0,900$)
<i>Nodül (%)</i>	39/98(%39,79)	37/65(%56,92)	($p=0,032$)

Çalışmaya alınan olgularımızda kontrol grubundaki 105 hastanın 98'inde, empty sella grubunda 115 hastanın 65'inde, daha önce çekilmiş tiroid USG'leri sistemde mevcuttu. Çalışmamızda ötiroid Hashimoto Tiroiditi varlığı kontrol grubunda %0,95, empty sella grubunda %35,6 olarak saptandı. Kontrol grubu ile empty sella grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$).

Yapılan USG'lere göre tiroid volümlerini karşılaştıracak olursak, kontrol grubunda sağ tiroid volümü $6,76\pm2,27$ ml, sol tiroid volümü $6,06\pm2,68$ ml, empty sella grubunda sağ tiroid volümü $5,65\pm5,78$ ml, sol tiroid volümü $5,34\pm4,32$ ml olarak saptandı. Kontrol grubu ile empty sella grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$).

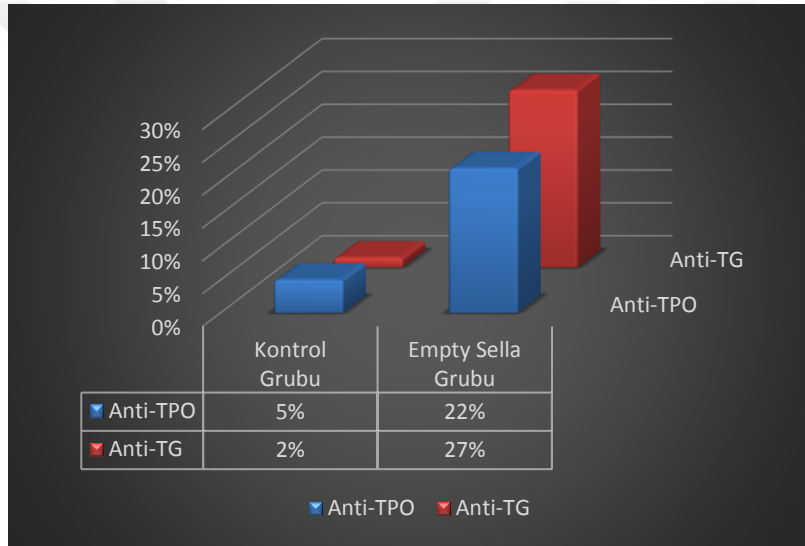
Çalışmamızda TSH değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde kontrol grubu $1,58\pm1,25\mu\text{IU/ mL}$, empty sella sendromlu hastalar $1,63\pm1,22\mu\text{IU/ mL}$ olup anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,539$). Kontrol grubunda FT3 düzeyi $3,03\pm0,65$ ng/dl ve empty sella sendromlu hastalarda FT3 düzeyi $2,42\pm1,08$ ng/dl olup anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). FT4 için yapılan analizlerde de; kontrol grubu FT4 düzeyi $1,14\pm0,51$ ng/dl ve empty sella sendromlu hastalarda FT4 düzeyi $0,97\pm1,33$ ng/dl olup anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmaya alınan gruplarda Anti-TG düzeyleri ortalaması kontrol grubunda $35,05\pm293,657\text{IU/ml}$, empty sella sendromlu hastalar grubunda $56,25\pm120,025\text{ IU/ml}$ saptandı. Gruplar arasında Anti-TG düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile empty sella sendromlu hastalar grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Gruplar arasındaki Anti-TPO düzeylerine bakacak olursak; kontrol grubunda $9,89\pm51,20\text{IU/ml}$, empty sella sendromlu hastalar grubunda $101,71\pm236,154\text{ IU/ml}$ saptandı. Gruplar arasında Anti-TPO düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile empty sella sendromlu hastalar grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Tiroglobulin düzeyleri ise kontrol grubunda $10,43\pm14,75\text{IU/ml}$, empty sella sendromlu hastalar grubunda $42,29\pm71,46\text{ IU/ml}$ saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,036$).

Anti-TPO pozitifliği kontrol grubunda %5, empty sella grubunda %22 saptandı. Grupların Anti-TPO pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0.001$). Anti-TG pozitifliği kontrol grubunda %1,5, empty sella grubunda %27 olarak saptandı. Anti-TG pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmalarda kontrol ile empty sella grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenilmiştir ($p=0.001$). Grupların tiroid oto-antikor pozitiflikleri şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10. Grupların Tiroid Otoantikor Düzeyleri

Çalışmamızda empty sella sendromlu hastalarda guatr görülme yüzdesi kontrol grubuna göre nispeten yüksek saptandı. Kontrol grubunda %31,4 empty sella grubunda %32,3 guatr görülüp yapılan karşılaştırmalarında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.90$).

Çalışmamızda kontrol grubunun tiroid USG’sinde nodül görülme yüzdesi %39,79 olup, empty sella grubunda ise %56,92 olarak tespit edilmiştir. Grupların tiroid nodülü açısından yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,032$).

Ötiroid Hashimoto Tiroiditi hastalığı sıklığı empty sella sendromlu hastalarda oldukça yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda %0,95, empty sella grubunda %35 oranında ötiroid Hashimoto Tiroiditi sıklığı görülüp gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (p=0.000).

Tablo 11’de Anti-TPO’nun biyokimyasal ve demografik verilerle korelasyonu ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11.Anti-TPO ile diğer parametrelerin korelasyon değerlendirilmesi

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	P değeri
Yaş (yıl)	0,310	0,000**
VKİ (kg/m ²)	-0,299	0,031**
Empty Sella Sendromu	0,65	0,000**
Guatr	-0,039	0,618
Cinsiyet	-0,35	0,615
Anti-TG (IU/ml)	0,730	0,000**
SağTiroid Bezi Hacmi	-0,256	0,001**
SolTiroid Bezi Hacmi	-0,234	0,003**
Ötiroid Hashimoto varlığı	0,478	0,000**
TSH(μIU/ mL)	0,115	0,93
FT3(ng/dl)	-0,247	0,001**
FT4(ng/dl)	-0,269	0,000**
GH(ng/mL)	-0,050	0,577
IGF-1(ng/mL)	-0,059	0,544
Östrojen(pg/ml)	0,098	0,282
Kortizol(μg/dl)	-0,960	0,241
FSH(mIU/ml)	-0,143	0,080
Tot.TEST(nmol/L)	-1,000	-----
ACTH(pg/mL)	0,025	0,772
Prolaktin(ng/ml)	-0,106	0,188
AKŞ(mg/dL)	0,023	0,747
KREATİN(mg/dL)	0,126	0,074
HDL(mg/dL)	-0,005	0,952
TG(mg/dL)	0,091	0,251
LDL(mg/dL)	0,093	0,237
T.Kolesterol(mg/dL)	0,022	0,779
ALT(mg/dL)	0,103	0,141
CRP(mg/dL)	-0,006	0,943

** p<0,05 düzeyinde anlamlı

Anti-TPO ile empty sella sendromu arasında anlamlı yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,65$; $P=0,000$).

Anti-TPO'nun; Anti-TG ile korelasyon analizinde ($r=0,730$ $p<0,001$), ötiroid Hashimoto varlığı ile korelasyon analizinde ($r=0,478$ $p<0,001$), yaş ile korelasyon analizinde ($r=0,310$ $p<0,001$) anlamlı bir bir ilişki saptanmıştır.

Anti-TPO'nun; VKİ ile yapılan korelasyon analizinde ($r=-0,299$ $p=0,031$), sağ tiroid volümü ile korelasyon analizinde ($r=-0,256$ $p=0,001$), sol tiroid volümü ile korelasyon analizinde ($r=-0,234$ $p=0,003$), FT3 ile korelasyon analizinde ($r=-0,247$ $p=0,001$), FT4 ile yapılan korelasyon analizinde ($r=-0,269$ $p<0,001$) anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

Anti-TG'nin biyokimyasal ve demografik verilerle korelasyonu tablo 12'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 12.Anti-TG ile diğer parametrelerin korelasyon değerlendirilmesi

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	P değeri
Yaş (yıl)	,310	0,000**
VKİ (kg/m ²)	-0,299	0,031**
Emty Sella Sendromu	0,63	0,000**
Guatr	0,001	0,989
Cinsiyet	-0,35	0,615
Anti-TPO(IU/ml)	0,730	0,000**
Sağ Tiroid Bezi Hacmi	-0,287	0,001**
Sol Tiroid Bezi Hacmi	-0,238	0,004**
Ötiroid Hashimoto varlığı	0,478	0,000**
TSH(μ IU/ mL)	0,059	0,415
FT3(ng/dl)	-0,191	0,012**
FT4(ng/dl)	-0,291	0,000**
GH(ng/mL)	0,067	0,479
IGF-1(ng/mL)	-0,100	0,337
Östrojen(pg/ml)	-0,079	0,413
Kortizol(μ g/dl)	-0,174	0,047
FSH(mIU/ml)	-0,056	0,521

Tot.TEST(nmol/L)	-----	-----
ACTH(pg/mL)	0,009	0,926
Prolaktin(ng/ml)	-0,114	0,186
AKŞ(mg/dL)	-0,111	0,139
KREATİN(mg/dL)	0,074	0,323
HDL(mg/dL)	-0,083	0,328
TG(mg/dL)	0,066	0,436
LDL(mg/dL)	0,002	0,979
T.Kolesterol(mg/dL)	-0,030	0,723
ALT(mg/dL)	0,054	0,470
CRP(mg/dL)	0,178	0,059

** p<0,05 düzeyinde anlamlı

Anti-TG ile empty sella sendromu arasında anlamlı yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0,63; p=0,000).

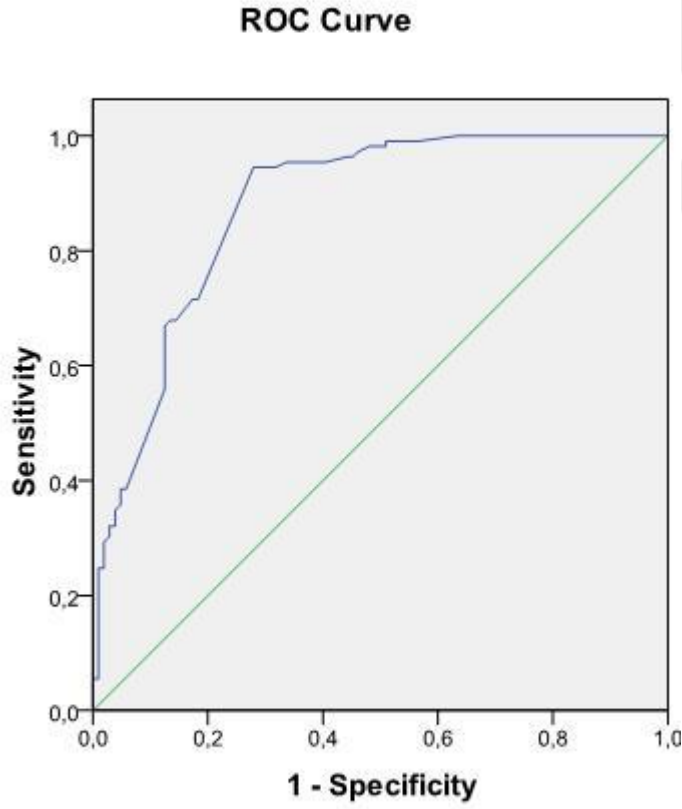
Anti-TG'nin; Anti-TPO ile korelasyon analizinde (r=0,730 p<0,001), ötiroid Hashimoto varlığı ile korelasyon analizinde (r=0,478 p<0,001), yaş ile korelasyon analizinde (r=0,310;p=0,000) anlamlı bir bir ilişki saptanmıştır.

Anti-TG'nin; VKİ ile yapılan korelasyon analizinde (r=-0,299 p=0,031) , sağ tiroid volümü ile korelasyon analizinde(r=-0,287 p=0,001), sol tiroid volümü ile korelasyon analizinde (r=-0,238 p=0,004), FT3 ile korelasyon analizinde(r=-0,191 p=0,012), FT4 ile yapılan korelasyon analizinde (r=-0,291 p<0,001) anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

Empy sella sendromunda Anti-TPO, Anti-TG yüksekliği lojistik regresyon yapıldığında yaş, cinsiyetten bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (p=0,000) ve tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. TPO antikor ve Anti-TG için Multipl lojistik regresyon analizi

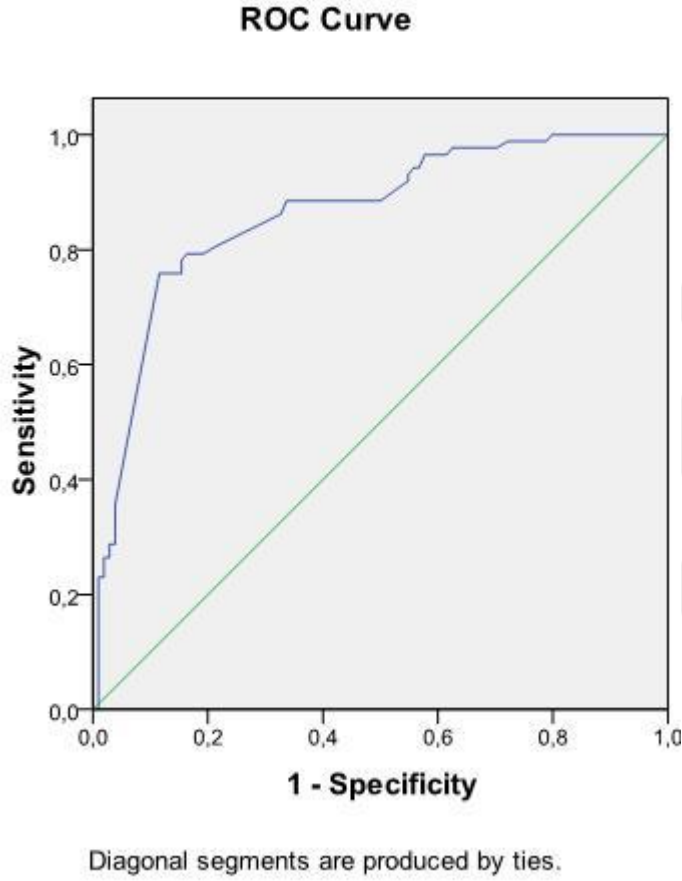
	B	Sig.
TPO-antikor	0,169	,000
Anti tiroglobulin	-0,030	,000
Yaş	0,089	,000
Cinsiyet	0,663	,274
Constant	-6,914	,000



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 11. Anti-TPO'nun ROC eğrisi

ROC analizinde, empty sella öngörüsünde Anti-TPO 9,5 için %94,5 sensitif ve %72 spesifik predikte eder. Anti-TPO'nun AUC değeri %87,9' dur ($p < 0,001$) ve ROC eğrisi şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Anti-TG'nin ROC eğrisi

ROC analizinde, empty sella öngörüsünde Anti-TG 10,5 için %80 sensitif ve %79 spesifik predikte eder. Anti-TG'nin AUC değeri %86,4'dür ($p < 0,001$) ve şekil 12'de ROC eğrisi gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda empty sella sendromu tanısı almış hastalar ile kontrol grubu arasındaki tiroid otoimmunitesi incelenmiştir. Anti-TPO ve Anti-TG düzeyleri empty sella sendromunda kontrole göre istatistiksel olarak çok anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamız empty sella sendromunu Anti-TPO, Anti-TG'nin güçlü bir şekilde predikte ettiği ilk çalışmadır. ROC analizi yapıldığında, empty sella sendromunu Anti-TPO 9,5 için %94,5 sensitif ve %72 spesifik (AUC=%87,9; $P<0,001$; şekil 11) predikte eder. Empty sella sendromunu Anti-TG 10,5 için %80 sensitif ve %79 spesifik (AUC=%86,4; $P<0,001$; şekil 12) predikte eder.

Primer empty sella tanısı alan hastalar arasında farklı etyolojiler mevcut olabilir (125). García-Centeno ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada primer empty sella hastalarında ötiroid Hashimoto Tiroiditi frekansını % 26.7 olarak bildirmiştir (126, 127). Bu çalışmalarda alınan hastalar subklinik ya da aşikar hipotiroidi olduğu görülmüş. Bizim çalışmamız, TSH, serbest T3-T4 normal, literatürde ilk defa primer empty sella sendromunda ötiroid Hashimoto Tiroiditi sıklığını gösteren ilk çalışmadır. 115 empty sella sendromlu hastanın 41'inde (%35,6), 105 kontrol hastanın 1'inde (%0,95) ötiroid Hashimoto Tiroiditi'ne rastlanmıştır. Anti-TPO ve Anti-TG ile empty sella sendromu arasında anlamlı yüksek pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,65$, $p=0,000$; $r=0,63$, $p=0,000$, sırasıyla). Bu oran, genel popülasyonda Hashimoto Tiroiditi yaygınlığından (% 0.3-1.2) daha yüksektir (5, 127, 128). Anti-TPO ve Anti-TG'nin empty sella sendromunu bu kadar yüksek oranda predikte etmesi, ötiroid Hashimoto Tiroiditi sıklığının çok yüksek olması idiopatik empty sella sendromu etiolojisinde tiroid otoimmünitesini akla getirmektedir.

Empty sella içi kısmen ya da tamamen serebrospinal sıvı ile dolmuş geniş ya da deforme olmuş olan sella tursikanın radyolojik görüntüsüne verilen isimdir. İlk olarak 1951 yılında Busch tarafından yapılan otopsilerde tespit edilmiştir. Normal popülasyonda %5,5 oranında görülür. Daha çok bayanlarda tespit edilmektedir (1). Subaraknoid alan sella tursikanın içine herniye olur. Sellanın bu şekilde genişlemesi sonucunda hipofiz sapı gerilir ve hipofiz glandı komprese olur. Boş sella gelişimi için ön koşul sella diyaframında yetersizliktir (2). Diğer faktörler intraserebral subaraknoid herniasyona predispozisyon yaratan durumlardır (3). Bunlar sonucunda çeşitli

derecelerde hipofizer disfonksiyon ve baş ağrısı, görme bozuklukları ve beyin omurilik sıvısı rinoresi gibi semptomlar oluşabilir (4).

Primer empty sella otopsi serilerinde belirtildiği üzere %5-23 sıklıkta konjenital olarak diyafragma sellanın yetersizliğinden veya intrakranial basınç artışı veya hipofizer glandın genişlemesi gibi suprasellar nedenlerden de meydana gelmektedir. Çoğu insidental olarak tespit edilir ve asemptomatiktir. Obez, multipar kadınlarda sıktır. Baş ağrısı ve hipertansiyon eşlik edebilir. Görme keskinliğinde azalma, bitemporal hemianopsi gibi göz problemleri olabilir. Bazen hiperprolaktinemi görülebilir. Bu genelde sap gerilmesine bağlı veya ko-insidental bir mikroprolaktinomaya bağlıdır. Tirotropin ve gonadotropin eksikliği görülebilir. Nadiren komprese olmuş glanda eşlik eden bir mikroadenom nedeniyle hormon fazlalığında görülebilir. Bazen BOS rinore ve psödotümör serebri sendromu primer empty sellaya eşlik edebilir (111).

Sekonder empty sella ise iskemi veya hemoraji nedeniyle spontan nekrozu sonucu veya postpartum hipofizer infarkt (Sheehan Sendromu), enfeksiyon, otoimmün, radyoterapi, ameliyat gibi nedenlere bağlı nekrozu sonrası da gelişebilir. Transsfenoidal veya transkranial yolla tümör rezeksiyonu sırasında sella diyaframında gelişen yetersizlik sonucu oluşmaktadır. Bunu takiben 3. ventrikül ve optik aparat empty sellaya herniye olmaktadır. Bu hastalardaki en belirgin klinik problem görme anormallikleridir. Boş sella tanısı en iyi MR ile sella diyaframının herniasyonu ve BOS'un sella tursika içinde görüntülenmesi ile konulabilir. Glandın kompresyonu da MR ile görüntülenebilir. Boş sella tanısı konulduktan sonra hastalar hipopitüitarizm ve muhtemel hipofizyel nedenin ortaya çıkarılması için bazı hormonlar açısından taranmalıdır. Literatürde panhipopitüitarizm %2 gibi oldukça nadir bildirilmekte iken en sık saptanan hormon yetersizliği büyüme hormonu (GH) eksikliğidir (112). Bizim çalışmamızda sadece kortizol değerlerinde empty sella sendromunda anlamlı bir düşüklüğe rastlanmıştır.

Empty sella tespit edildiğinde yetersizlik açısından Serum TSH ve T4, ACTH, kortizol, testosteron, bazal ve stimule GH ve prolaktin düzeyleri bakılmalıdır. Genellikle empty sellada hormon aşırı salınımı beklenmez, fakat %15 hastada galaktore olmadan ılımlı hiperprolaktinemi olabilir. Artmış intrakranial basınç ve

optik kiazmada oluşan çekilmeler nedeniyle tedavi edilmesi gereken görme alanı defektleri gelişebilir. Beyin omurilik sıvısı rinoresi meninkslere enfeksiyon yayılım riskini artırır. Uzun süre artan intrasellar basınç hormon replasmanı gerektiren hipofizer disfonksiyona neden olur (111-113).

Tiroid hormonları insan fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tiroid hormonları insan metabolizması, büyüme ve normal gelişim için zorunludur. Tüm hücreler tiroid hormonları için hedeftir (5). Otoimmün hastalıklar içerisinde yer alan otoimmün tiroidit fertil çağıdaki kadınlarda sık gözlenmektedir. Hashimoto Tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalarda toplumda %2'lik görülme sıklığı olmakla beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış Hashimoto Tiroiditi prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır (6). Genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda Hashimoto Tiroiditi'nin geliştiği düşünülmektedir. Tiroidit oimmünitesinde genetik faktörlere ek olarak, seks hormonları, glukokortikoidler, düşük doğum ağırlığı, radyasyon ve ilaçların rol oynayabileceği düşünülmektedir (7, 8).

Çalışmamızdaki hastalar Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne ayaktan başvuran ve tanı anında tiroid oto antikorları istenen 115 empty sella tanısı almış birey alındı. Tiroid otoimmünitesi için de bakılan tetkiklerinde FT4 ve TSH düzeyleri normal tiroidperoksidaz antikor (Anti-TPO) ve/veya tiroglobülin antikor (Anti-TG) pozitif olan ve tiroid ultrasonografisinde hipoekojenik alanlar, buna bağlı heterojen görünüm veya mikronodülasyonu olan hastalar kabul edildi. Ayrıca yakın zamanda Hashimoto Tiroiditi teşhis edilmiş ve hiçbirisi tiroid hormonu replasman tedavisi almamış, yakın zamanda tiroid fonksiyon testlerini bozabilecek ilaçlar kullanmamış bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak sağlıklı, ek herhangi bir hastalığı olmayan resmi hipofiz MR'ında empty sella saptanmayan ve çekilen hipofiz MR'ıyla eş zamanlı tiroid otoantikorları istenen 105 birey kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 115 empty sella sendromu tanısı alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde 22 (%19,1) hastanın erkek, 93 (%80,9) hastanın kadın olduğu saptandı. Dizerega ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada empty sella kadınlarda daha sık görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da kadın oranı benzer şekilde daha fazladır. Cinsiyet açısından kontrol ile empty sella sendromu arasında anlamlı bir fark izlenilmemiştir ($p>0,05$), kontrol grubunda da kadın ağırlıktadır.

Çalışmamızda empty sella grubu yaş ortalaması $55,51\pm14,82$ iken, kontrol grubunun ortalama yaşı $37,59\pm13,70$ idi. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Empty sella sendromunda Anti-TPO, Anti-TG yüksekliği multipl lojistik regresyon yapıldığında yaş, cinsiyetten bağımsız olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Anti-TPO'nun, yaş ile korelasyon analizinde ($r=0,310$ $p<0,001$) ve Anti-TG'nin, yaş ile korelasyon analizinde ($r=0,310$ $p<0,001$) anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçta gösteriyorki, çoğu insidental olarak tespit edilen empty sella sendromu tanısı yaş ilerledikçe hastaneye başvuru sayısı ve günlük pratikte nöroradyolojik görüntüleme için özellikle MR kullanımının artmasıyla birlikte rastlantısal olarak tespit edilen empty sella sayısı yapılan tetkiklerin oranı arttıkça hastalığı yakalama yüzdesi de artmaktadır (114).

Hipotaloma-pituiter aks enerji metabolizması ve normal kilonun korunmasında önemli rol oynar. Ön hipofiz hormonlarının eksikliğinde veya fazlalığı durumunda hastalık süre ve derecesiyle de ilişkili olarak vücutta yağ birikimi artar. Cushing hastalığı ve prolaktin fazlalığı visseral yağ artışında etkili olduğu gibi ön hipofiz hormon eksiklikleri de artan yağ dokusuyla ilişkili bulunmuştur (115). Lubrano ve arkadaşlarının obez hastalarda empty sella ve GH eksikliğini araştırdığı çalışmada GH eksikliği olan hastaların $VKİ(kg/m^2)$ anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (115). Çalışmamızdaki bulgular; empty sella grubu için ortalama $VKİ(kg/m^2)$ $27,36\pm10,38$ iken, kontrol grubunun $25,34\pm5,34$ olarak bulunmuştur. GH düzeyleri ise empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların GH düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $1,40\pm3,84$ ng/mL, empty sella sendromlu hastalar arasında $1,13\pm2,69$ ng/mL olup anlamlı fark izlenmedi ($p=0,88$). Gruplar arasında $VKİ(kg/m^2)$ ortalamaları açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Anti-TPO'nun; $VKİ$ ile yapılan korelasyon analizinde ($r=-$

0,299 p=0,031), Anti-TG'nin; VKİ ile yapılan korelasyon analizinde ($r=-0,25$ p=0,1) negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Guitelman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum prolaktin seviyeleri primer empty sella olgularının %10-37,5'inde yüksek olarak tespit edilebilir. Serebrospinal sıvının pituiter stalka bası yapması hiperprolaktinemiye sebep olmaktadır. 100 ng/mL nin üzerindeki değerlerde öncelikle prolaktinoma düşünülmekle birlikte empty sella olgularında hafif artmış prolaktin değerleri beklenmektedir (116). Çalışmamızda gruplar incelendiğinde prolaktin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lubrano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada empty sella olgularının lipid parametreleri normal populasyon ile karşılaştırılmış, empty sella hastalarının trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (115). Hipotiroidide hastalarda LDL/Total kolesterol düzeylerinin yüksek olması beklenir. Tiroid hormon eksikliğinde LDL reseptör sayısının ve eliminasyonunun azaldığı belirtilir. Empty sella sendromlu hasta grubunda sekonder hipotiroidi nedeniyle Total kolesterol/LDL değerleri bir miktar yüksekmiş gibi görünmektedir. Ancak bu yükseklik, kontrol grubuyla karşılaştırılınca daha anlamlı olabilir. HDL değerinin %75 hastada 50 (mg/dL) altında olması empty sella sendromunun HDL düşüklüğüne yol açtığını düşündürebilir (117). Bizim çalışmamızda olguların lipid parametrelerini değerlendirdiğimizde Total kolesterol ve LDL arasında anlamlı bir ilişki bulunulamazken ($p>0,05$), grupların HDL düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $48,86\pm15,11$ mg/dL, empty sella sendromlu hastalar arasında $42,76\pm13,55$ mg/dL olup anlamlı derecede farklılık izlendi ($p=0,018$). Saygılı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bir benzeri olan HDL değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (117).

Giustina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada empty sella ile ilişkili en sık görülen eksiklik GH eksikliği gibi görünüyor ve prevalansı %30 ile %60 arasında değişiyor. Hastaların yaklaşık %6'sı hipogonadizmden etkilenirken ACTH eksikliği nadirdir (%1) (118). Ayrıca ACTH eksikliği ile ilişkili olarak hipokortizolizm başlangıcı ile birlikte empty sella varlığının önemi kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının artması yeni bir olgu sunumunda gösterilmiştir (119). Hastalıklar

ve görülen semptomların gölgesinde, güçsüzlük, yorgunluk, kilo kaybı, bulantı ve kusma şikayetlerinin bir empty sella varlığına bağlı olarak ACTH eksikliği ile ilişkili olduğunu gösteren başka derlemeler de literatürde mevcuttur (120, 121). Daha yakın tarihli bazı yazarlar, henüz tanı konmamış empty sellanın klinik önemini de doğrulamıştır (122). Bu çalışmaların ışığı altında bizim çalışmamıza bakacak olursak; Çalışmamızda ACTH düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı derecede bir farklılık izlenilmedi ($p=0,961$). Fakat Kortizol düzeyleri empty sella sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Grupların Kortizol düzeyleri arasında yapılan istatistiksel analizlerinde kontrol grubu $10,37\pm6,45\mu\text{g/dl}$, empty sella sendromlu hastalar arasında $8,37\pm5,37\mu\text{g/dl}$ olup anlamlı derecede farklılık izlendi ($p=0,037$). Bu sonuçlar da gösteriyorki, literatürle uyumlu olarak empty sella tanısı konan hastaların ACTH ve Kortizol değerlerine bakılarak ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yatkın olabileceği düşünülerek hastaların kontrol altında tutulması gerekmektedir.

Otoimmün tiroidit teşhisinde altın standart tiroidin histolojik olarak değerlendirilmesidir. Ancak günümüzde nispeten invaziv bir prosedür olduğu için, bazı araştırmacılar bu teşhis için klinik, ultrason ve labarotuvan testlerinin sensitivite ve spesifitesi arttığından daha sık kullanmaya başlamıştır (123, 124). Hashimoto Tiroidit’li hastaların çoğunda tiroid antijenlerinden (tiroglobulin, tiroid peroksidaz) en az birine karşı antikorlar saptanır (95). Hashimoto Tiroidit’li ötiroid hastalar, tiroid otoantikor ve hafif guatr (tiroid bezlerinin şişmesi) haricinde aşırı klinik belirtilerle olmaksızın normal hormon seviyelerine sahiptirler. Otoimmün tiroid hastalıkları uzun süre hafif TSH yüksekliği ve tiroid otoantikor pozitifliği ile birlikte sessiz seyredebilir (6). Bizim çalışmamızda da TSH açısından kontrol ve empty sella sendromu arasında bir fark görülemedi.

Hashimoto Tiroiditi daha çok hipotiroidizm ile seyreder (68). Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir (60). Plehwe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer hipotiroidizmde empty sella sendromunun gelişebileceği bildirilmiştir. Bu durumun, levotiroksin tedavisine başladıktan sonra tiroid bezi yetersizliğine sekonder olarak gelişen hipofiz hiperplazisinin gerilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (11, 129). Primer hipotiroidizm ile ilişkili hipofiz büyüklüğünün artmasından sonra empty sella sendromunun

gelişebileceğini ve ardından levotiroksin tedavisi sonrası hipofiz boyutunun regresyonunu takiben gelişebileceğini gösteren olgu sunumları da vardır (130, 131). Çalışmamızdaki yapılan USG lere göre tiroid volümlerini karşılaştıracak olursak, kontrol grubunda sağ tiroid volümü $6,76 \pm 2,27$ ml, sol tiroid volümü $6,06 \pm 2,68$ ml, empty sella grubunda sağ tiroid volümü $5,65 \pm 5,78$ ml, sol tiroid volümü $5,34 \pm 4,32$ ml olarak saptandı. Kontrol grubu ile empty sella grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$). Anti-TPO'nun, sağ tiroid volümü ile korelasyon analizi ($r = -0,256$ $p = 0,001$), sol tiroid volümü ile korelasyon analizi ($r = -0,234$ $p = 0,003$), Anti-TG'nin, sağ tiroid volümü ile korelasyon analizi ($r = -0,287$ $p = 0,001$), sol tiroid volümü ile korelasyon analizi ($r = -0,238$ $p = 0,004$) olup anlamlı negatif bir korelasyon saptandı. Bu sonuçlar da gösteriyorki empty sella sendromu tanısı konmuş hastalarda Hashimoto Tiroiditi görülme frekansı arttığı için tiroid volümlerinde anlamlı bir küçülme hakimdir.

Hashimoto tiroiditli hastalar hipotiroididen ziyade guatr nedeniyle başvururlar. Tiroid bezi büyük olmayabilir fakat sıklıkla düzensiz ve sert kıvamdadır. Guatr nedeniyle başvuran hastalara yapılan USG'lerde ise sıklıkla tiroid nodüllerine rastlanır (132). Çalışmamızdaki hastaların tiroid USG lerini inceleyecek olursak, çalışmaya alınan olgularımızda kontrol grubundaki 105 hastanın 33'ünde, empty sella sendromlu 65 hastanın 21'inde daha önce çekilmiş tiroid USG'leri sistemde mevcuttu. Çalışmamızda empty sella sendromlu hastalarda guatr görülme yüzdesi kontrol grubuna göre nispeten yüksek saptandı. Kontrol grubunda %31,4 iken empty sella grubunda %32,3 guatr görülüp yapılan karşılaştırmalarında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızda kontrol grubunun tiroid USG'sinde nodül görülme yüzdesi %39,79 olup, empty sella grubunda ise %56,92 olarak tespit edilmiştir. Grupların tiroid nodülü açısından yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,032$). Empty sella sendromunun Hashimoto Tiroiditi ile görülme birlikteliği, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu için tiroid nodüllerinin görülme olasılığını da arttırmış olabilir diyebiliriz.

Hastalarımızda; ortalama FT3, FT4 değerleri daha düşük bulundu. Empty sella sendromlu hastalarda TSH' nin mutlaka düşük olmasının beklenmesi gerekmez. TSH düzeylerinin çok düşük T4 düzeylerine cevaben yüksek olması beklenirken düşük

olması santral hipotroidi tanısını koymamızı kolaylaştırır. Empty sellalı hastalarda, otoimmün markırların pozitifliği ve tiroiditle birlikte seyredebileceğine dair yayınlar vardır (130, 133). Çalışmamızda TSH değerleri arasında yapılan istatistiksel analizlerde kontrol grubu $1,58 \pm 1,25 \mu\text{IU/ mL}$, empty sella sendromlu hastalar $1,63 \pm 1,22 \mu\text{IU/ mL}$ olup anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,539$). Kontrol grubunda FT3 düzeyi $3,03 \pm 0,65 \text{ ng/dl}$ ve empty sella sendromlu hastalarda FT3 düzeyi $2,42 \pm 1,08 \text{ ng/dl}$ olup anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). FT4 için yapılan analizlerde de kontrol grubu FT4 düzeyi $1,14 \pm 0,51 \text{ ng/dl}$ ve empty sella sendromlu hastalarda FT4 düzeyi $0,97 \pm 1,33 \text{ ng/dl}$ olup anlamlı derecede farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Anti-TPO'nun, FT3 ile korelasyon analizi ($r=-0,247$ $p=0,001$), FT4 ile yapılan korelasyon analizi ($r=-0,269$ $p<0,001$), Anti-TG'nin, FT3 ile korelasyon analizi ($r=-0,191$ $p=0,012$), FT4 ile yapılan korelasyon analizi ($r=-0,291$ $p<0,001$) olup anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Sekonder empty sella nedenleri arasında hipofizer adenomun iskemi veya hemoraji nedeniyle spontan nekrozu sonucu veya postpartum hipofizer infarkt (Sheehan Sendromu), enfeksiyon, otoimmün, radyoterapi, ameliyat, lenfositik hipofizit gibi nedenler sayılabilir (111, 112). Iwaoka ve arkadaşları, sekonder empty sella nedenleri arasında olan Sheehan Sendromu ve lenfositik hipofizit tanısı konmuş hastalarda hipopituitarizm ile Hashimoto Tiroiditi birlikteliğini tarif etmiş olup tiroid otoantikorların normalden yüksek bulunan hipopituitier hastalarda, hipofizer yetmezliğin altta yatan nedeninin otoimmün bir hastalık olabileceğini belirtmiştir. Empty sellalı olan hastalara, tiroid otoantikorlarından Anti-TPO ve Anti-TG' nin çalışılması gerektiğini vurgulamıştır (12). Çalışmamızdaki sonuçlara göz atacak olursak, çalışmaya alınan gruplarda Anti-TG düzeyleri ortalaması kontrol grubunda $35,05 \pm 293,657 \text{ IU/ml}$, empty sella sendromlu hastalar grubunda $56,25 \pm 120,025 \text{ IU/ml}$ olarak bulunup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasındaki Anti-TPO düzeylerine bakacak olursak; kontrol grubunda $9,89 \pm 51,20 \text{ IU/ml}$, empty sella sendromlu hastalar grubunda $101,71 \pm 236,154 \text{ IU/ml}$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Anti-TPO pozitifliği kontrol grubunda %5, empty sella grubunda %22 saptandı. Grupların Anti-TPO pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0.05$). Anti-TG pozitifliği

kontrol grubunda %1,5, empty sella grubunda grubunda %27 olarak saptandı. Anti-TG pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmalarda kontrol ile empty sella grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenilmiştir ($p<0.05$). Anti-TPO'nun; Anti-TG ile korelasyon analizi ($r=0,730$ $p<0,001$), Anti-TG'nin; Anti-TPO ile korelasyon analizi de ($r=0,730$ $p<0,001$) olup anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda Iwaoka ve arkadaşlarının çalışmalarıyla korele olup sonuçlar benzerdir.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Empty sella takipli olgularda çeşitli derecelerde hipofiz hormon eksiklikleri olabilmektedir. Hipofizer yetmezlikten şüphelenilmesi durumunda veya hipofizer yetmezlik nedeniyle takipli olan tüm hastalara kontrolleri esnasında endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır. Asemptomatik olgulara replasman tedavisi yapılmamakla birlikte periyodik takip önerilmektedir. Ancak hormon eksikliği tespit edildiğinde özellikle hayat kalitesinin korunması ve hormon yetmezliğine bağlı komplikasyonları azaltmak için uygun replasman tedavileri yapılmalıdır. Çalışmamız empty sella bulgusu olan hastalarda tiroid otoimmünitesi birlikteliğini saptamak ve değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Tiroid antikorlarının ROC analizinde, empty sella öngörüsünde Anti-TPO $\geq$ 9,5 için %94,5 sensitif ve %72 spesifik predikte eder. Anti-TPO'nun AUC değeri %87,9'dur ($p<0,001$). Anti-TG $\geq$ 10,5 için %80 sensitif ve %79 spesifik predikte eder. Anti-TG'nin AUC değeri %86,4'tür ($p<0,001$). Çalışmamız empty sella hasta grubunda ötiroid Hashimoto Tiroiditi'nin %35,6 oranında olduğunu gösteren bir çalışmadır. Tiroid otoantikorları ile empty sellanın klinik ve laboratuvar bulguları arasında pozitif bir ilişki vardır. Sonuç olarak idiopatik empty sella sendrom olgularının bir kısmının Hashimoto Tiroiditi aracılığıyla oluşması muhtemeldir. Empty sella sendromlu olgularda Hashimoto Tiroiditi varlığı araştırılması önerilir. Bundan dolayı, kontrollü klinik çalışmalar ile desteklendiğinde gelecekte ötiroid Hashimoto Tiroiditi, empty sella için bir risk faktörü olabileceği daha netlik kazanacaktır. Daha ileri çalışmalar ile araştırılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Dizerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. American journal of obstetrics and gynecology. 1978;132(4):348-53.
2. Saiwai S, Inoue Y, Ishihara T, Matsumoto S, Nemoto Y, Tashiro T, et al. Lymphocytic adenohypophysitis: skull radiographs and MRI. Neuroradiology. 1998;40(2):114-20.
3. Sage MR, Chan ES, Reilly PL. The clinical and radiological features of the empty sella syndrome. Clinical radiology. 1980;31(5):513-9.
4. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(9):5471-7.
5. Gardner DGS, Greenspan D. Greenspan's basic & clinical endocrinology: McGraw-Hill Medical; 2007.
6. Mansourian AR. The immune system which adversely alter thyroid functions: A review on the concept of autoimmunity. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2010;13(16):765.
7. Gönç N, Çocukluk YN. adölesanda tiroid hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler) Pediatrik Endokrinoloji Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları I. 2003:309-10.
8. Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortabozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. Clinical endocrinology. 2012;76(5):759-62.
9. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1 ed. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 469-73 p.
10. Sepahi MA, Baraty B, Shooshtary FK. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal disease) accompanied by hirschsprung disease. Iranian journal of pediatrics. 2010;20(1):123.
11. Jawadi MH, Ballonoff LB, Stears JC, Katz FH. Primary hypothyroidism and pituitary enlargement: radiological evidence of pituitary regression. Archives of internal medicine. 1978;138(10):1555-7.
12. IWAOKA T. A Case of Hypopituitarism Associated with Hashimoto's Thyroiditis and Candidiasis Lymphocytic Hypophysitis or Sheehan's Syndrome? Endocrine journal. 2001;48(5):585-90.
13. Koos WT, Spetzler RF, Pendl G, Fehringer I, Spitzer G. Color atlas of microneurosurgery: Georg Thieme Verlag; 1985.
14. Lang J. Wurzburg Skull Base and Related Structures. Atlas of Clinical Anatomy. J Lang— Stuttgart. 1995.
15. Tascioglu B. Sellar Bölge Anatomisi. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2006;16(2):75-6.
16. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva I, Cadarso-Suarez C, Casanueva F, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. Clinical endocrinology. 2013;78(2):278-84.
17. Bates A, Van't Hoff W, Jones P, Clayton R. The effect of hypopituitarism on life expectancy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(3):1169-72.

18. Poggi M, Monti S, Lauri C, Pascucci C, Bisogni V, Toscano V. Primary empty sella and GH deficiency: prevalence and clinical implications. *Annali dell'Istituto superiore di sanit *. 2012;48(1):91-6.
19. Cıla A. Hipofiz Adenomlarında Radyoloji. *T rk N ro ir rji Dergisi*. 2006;16(2):80-3.
20. Taner D. Fonksiyonel N roanatomi. Ankara: G ne  Kitapevi; 2013. 194-8 p.
21. Lyons AS PR. *Medicine: an illustrated history*. New York: Harry N. Abrams. Inc; 1978.
22. Molitch M. Anterior Pituitary Anatomy and Embryology. In: D GLVA, editor. *Cecil Medicine*. 23 ed 2011. p. 1674-91.
23. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(10):2703.
24. Moore. KL PT. The nervous system. In: Saunders, editor. *The developing human, clinically oriented embryology*. 7 ed 2003. p. 445-8.
25. Sadler T. Central nervous system. In: Wilkins. LW, editor. *Langman's Medical Embryology*. 10 ed 2006. p. 301.
26. Fauci A, Kasper D, Longo D. *Harrison's Principles of Internal Medicine Vol 1*. 2008.
27. Mullis PE. Transcription factors in pituitary development. *Molecular and cellular endocrinology*. 2001;185(1):1-16.
28.  orapcıo lu D. N roendokrinoloji. In: İli in G BK, S leymanlar G,  nal S., editor. *İli in G, Biber  lu K, S leymanlar G,  nal S İ  Hastalıkları*. Ankara: G ne  Kitapevi; 2012. p. 1923-5.
29. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9 ed: W.B. Saunders Company; 2006. p. 918-28.
30. Korkmaz T. B lgesel kadın pop lasyonunda dexta ile saptanan kemik mineral yo unlu u: Sel uk  niversitesi Tıp Fak ltesi; 2011.
31. Orth DN. Diseases of the adrenal cortex. *Williams textbook of endocrinology*. 1998.
32. Aron D, Findling J, Tyrell J. Hypothalamus and pituitary in Greenspan FS, Strewler GJ (eds): *Basic and clinical endocrinology*. Stanford: Appleton & Lange; 1997.
33. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:259-84.
34. Mocan B. Hipofiz Adenomlarının G r nt lemesi: Hacettepe  niversitesi Yayınları; 2008.
35. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I. Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *Acta radiologica*. 2002;43(6):556-9.
36. Kucharczyk W. The sella turcica and parasellar region. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. 1996.
37. Rumboldt Z. Pituitary adenomas. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2005;16(4):277-88.
38. Cottier J-P, Destrieux C, Brunereau L, Bertrand P, Moreau L, Jan M, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology*. 2000;215(2):463-9.
39. Hifofiz  G. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. *T rkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derne i*. 2014(7).

40. Lamberts SHW. Pituitary insufficiency. *Lancet*. 1998;352:127-34.
41. Regal MP, C. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;735-40.
42. Tanrıverdi FD, HS. . Etiology of Hypopituitarism in Tertiary Care Institutions in Turkish Population: Analysis of 773 Patients from Pituitary Study Group Database. *Endocrine reviews*. 2013.
43. Emral R. ÖN HİPOFİZ BEZİ YETERSİZLİĞİNİN NEDENLERİ. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2004;57(01).
44. Schneider HS, M. Saller, M. Prevalence of Anterior Pituitary Insufficiency 3 and 12 Months After Traumatic Brain Injury. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:259-65.
45. Tsigos CC, GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:451-66.
46. Özata M. Tiroid Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. *Tiroiditler: epsilon yayıncılık*; 2005. 213-41 p.
47. Guitelman MB, NG. Primary Boş Sella (PBS): a review of 175 cases. Springer published. 2012.
48. Hagg EA, K. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinolgy*. 1987;26:221.
49. Auchus RS, RK. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery. *Clinical endocrinology*. 1997:21-7.
50. Hoffman DOS, AJ. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *lancet*. 1994;343:1064-8.
51. Aylanç H. Kafa travması tanısı alan olgularda ileriye dönük hipofiz işlevlerinin değerlendirilmesi. 2010.
52. Keleştimur FA, A. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of adrenal gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest*. 1995;18:823-6.
53. Spathis GB, SR. Subcutaneous glucagon as a test of the ability of the pituitary to secrete GH and ACTH. *clin Endocrinolgy*. 1974;3:175-86.
54. Orme SP, A. Comparison of the diagnostic utility of the simplified and standart i.m. glucagon stimulation test (INST). *Clinic Endocrinolgy*. 1998;49:773-8.
55. Ghigo EB, E. Glucagon stimulates GH secretion after intramuscular but not intravenous administration. Evidence against the assumption that glucagon per se has a GH-releasing activity. *J Endocrinol Invest*. 1994;17:849-54.
56. Goodwin PC, R. The metabolic and hormonal response to glucagon. *Neuro sci*. 1976;27:373-80.
57. Leong KW, AB. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinolgy*. 2001;54:463-8.
58. Unluhızarıcı KC, B. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. *clin Endocrinolgy*. 2007;66:360-6.
59. Pintar JE. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *The Thyroid Lippincott*2000.
60. KAÇMAZ E. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN PLAZMA TİROİD HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİ. 2005.

61. E. Y. Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroid patolojilerinde cerrahi tedavi. Hatemi H KT, Erdoğan, editor 2001.
62. CHILD MIA. Thyroid History diagnosing thyroid deficiency. 2000.
63. K.E.A. A. Tiroid Anatomisi. ankara: Güneş Kitapevi; 2001.
64. Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology. 2012.
65. Sakiyama R. Thyroiditis: a clinical review. American family physician. 1993;48(4):615-21.
66. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Klin Chir. 1912;97:219-48.
67. Roitt I, Doniach D, Campbell P, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). The Lancet. 1956;268(6947):820-1.
68. McCONAHEY WM, KEATING JR FR, BEAHRS OH, WOOLNER LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1962;22(5):542-4.
69. Ozsu E, Mutlu RGY, Cizmeci F, Hatun S. Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. Turk Pediatri Arsivi. 2011;46:252-5.
70. Weetman AP, McGregor A. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocrine reviews. 1994;15(6):788-830.
71. Erdoğan G. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik 2. baskı. MN Medikal-Nobel. 2005:342-3.
72. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. Thyroid. 2007;17(10):939-48.
73. McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? Thyroid. 2004;14(7):510-20.
74. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. Current opinion in rheumatology. 2011;23(1):102-7.
75. Marwaha R, Sen S, Tandon N, Sahoo M, Walia R, Singh S, et al. Familial aggregation of autoimmune thyroiditis in first-degree relatives of patients with juvenile autoimmune thyroid disease. Thyroid. 2003;13(3):297-300.
76. Segni M, Wood J, Pucarelli I, Toscano V, Toscano R, Pasquino A. Clustering of autoimmune thyroid diseases in children and adolescents: a study of 66 families. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2001;14:1271-5; discussion 97-8.
77. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly G. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. Hormone and Metabolic Research. 2011;43(03):200-4.
78. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. New England journal of medicine. 1996;335(2):99-107.
79. Koutras D, editor Control of efficiency and results, and adverse effects of excess iodine administration on thyroid function. Annales d'endocrinologie; 1996.
80. Badenhop K, Schwarz G, Walfish P, Drummond V, Usadel K, Bottazzo G. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990;71(5):1131-7.
81. CHIOVATO L, VITTI P, SANTINI F, LOPEZ G, MAMMOLI C, BASSI P, et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990;71(1):40-5.

82. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential Involvement of Fas and Its Ligand in the Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis. *Science*. 1997;275(5302):960-3.
83. PAPENDIECK LG, IORCANSKY S, Rivarola M, Bergada C. Variations in clinical, hormonal and serological expressions of chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) in children and adolescents. *Clinical endocrinology*. 1982;16(1):19-28.
84. Bjekić-Macut J, Trbojević B. Frequency of other endocrine disorders in hypothyroidism. *Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma" Zlatibor"*. 2012;17(43):29-53.
85. Braverman LE, Cooper D. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
86. SRINIVASAPPA J, GARZELLI C, ONODERA T, RAY U, LOUIS NOTKINS A. Virus-induced thyroiditis. *Endocrinology*. 1988;122(2):563-6.
87. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocrine Reviews*. 1993;14(1):107-20.
88. Harach H, Escalante D, Oñativia A, Outes JL, Day ES, Williams E. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta endocrinologica*. 1985;108(1):55-60.
89. Anastasilakis A, Toulis K, Nisianakis P, Goulis D, Kampas L, Valeri RM, et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *International journal of clinical practice*. 2012;66(4):378-83.
90. Molvalılar S. İç hastalıkları kitabı cilt 12007.
91. BRAVERMAN LE, INGBAR SH, VAGENAKIS AG, ADAMS L, MALOOF F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1971;32(4):515-21.
92. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi Ki, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*. 2002;57(1):51-8.
93. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3678-82.
94. Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al. Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(8):513-8.
95. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*. 2011;17(5):605-19.
96. Rodien P, Madec A-M, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(7):2595-600.
97. Chin HS, Chin DKH, Morgenthaler N, Vassart G, Costagliola S. Rarity of anti-Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(10):3937-40.

98. Ponnusamy Saravanan MD, CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 302001. p. 3315-37.
99. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kaeagi K, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical ultrasound*. 1986;14(2):123-6.
100. Hansen D, Bennedbaek F, Hansen L, Hoier-Madsen M, Jacobsen B, Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*. 1999;140(6):512-8.
101. Yeh H-C, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1996;15(12):813-9.
102. Alos N, Huot C, Lambert R, Van Vliet G. Thyroid scintigraphy in children and adolescents with Hashimoto disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(6):951-3.
103. Baker BA, Gharib H, Markowitz H. Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*. 1983;74(6):941-4.
104. Kawakami Y, Fisfalen M-E, Degroot LJ. Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from patients with autoimmune thyroid disease to synthetic peptide epitopes of human thyroid peroxidase. *Autoimmunity*. 1992;13(1):17-26.
105. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
106. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(5):1548-51.
107. Flannery TK, Kirkland JL, Copeland KC, Bertuch AA, Karaviti LP, Brandt ML. Papillary thyroid cancer: a pediatric perspective. *Pediatrics*. 1996;98(3):464-6.
108. Makhdoomi R, Mustafa F, Malik R, Bhat S, Alam K, Bashir H, et al. Coexistent Papillary Carcinoma of Thyroid and Hashimoto's Thyroiditis–Diagnosis on Fine Needle Aspiration Cytology. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2013;11(3):191.
109. Kurtulmus N, Yarman S. Hyponatremia as the presenting manifestation of Sheehan's syndrome in elderly patients. *Aging clinical and experimental research*. 2006;18(6):536-9.
110. Bakiri F, Bendib S-E, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *Journal of endocrinological investigation*. 1991;14(3):193-6.
111. Gasperi M, Aimaretti G, Cecconi E, Colao A, Di Somma C, Cannavò S, et al. Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *Journal of endocrinological investigation*. 2002;25(4):329-33.
112. Brismar K, Efendić S. Pituitary function in the empty sella syndrome. *Neuroendocrinology*. 1981;32(2):70-7.
113. Carmichael JD. Update on the diagnosis and management of hypophysitis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2012;19(4):314-21.
114. Zuhur SK, I. . Anterior Pituitary Hormone Deficiency in Subjects with Total and Partial Boş Sella: Do All Cases Need Endocrinological Evaluation? *Anterior Pituitary Hormone Deficiency in Subjects with Total and Partial Boş Sella: Do All Cases Need Endocrinological Evaluation?* 2014;24(3):374-9.

115. Lubrano C, Tenuta M, Costantini D, Specchia P, Barbaro G, Basciani S, et al. Severe growth hormone deficiency and empty sella in obesity: a cross-sectional study. *Endocrine*. 2015;49(2):503-11.
116. Guitelman M, Basavilbaso NG, Vitale M, Chervin A, Katz D, Miragaya K, et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary*. 2013;16(2):270-4.
117. SAYGILI F, ZENGİ A. Hipopitüitarizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(37):19-25.
118. Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, et al. Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(5):343-6.
119. Lamont S, McBride W, Bill K, Varadarajan B. Profound vasodilatory hypotension in a patient with known empty sella syndrome following cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2007;62(8):846-9.
120. Gulcan E, Gulcan A, Taser F, Korkmaz U, Erbilien E. May primary empty sella turcica be a cause of isolated ACTH deficiency? A case report and the review of related literature. *Neuro endocrinology letters*. 2007;28(6):745-8.
121. Paz FC, Rosales CJ, Blanco LJ, editors. Muscle weakness as first manifestation of panhypopituitarism secondary to empty sella syndrome. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain; 1984)*; 2008.
122. Komada H, Yamamoto M, Okubo S, Nagai K, Iida K, Nakamura T, et al. A case of hypothalamic panhypopituitarism with empty sella syndrome: case report and review of the literature. *Endocrine journal*. 2009;56(4):585-9.
123. Benetti-Pinto CL, Piccolo VR SB, Garmes HM, Juliato CRT. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertility and sterility*. 2013;99(2):588-92.
124. Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt P, Schild R, et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2009;24(11):2924-30.
125. Jara-Albarran A, Bayort J, De Juan M, Benito C. Spontaneous partial empty sella. A study of 41 cases. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 1984;83(01):63-72.
126. García-Centeno R, Suárez-Llanos JP, Fernández-Fernández E, Andía-Melero V, Sánchez P, Jara-Albarrán A. Empty sella and primary autoimmune hypothyroidism. *Clinical and experimental medicine*. 2010;10(2):129-34.
127. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.
128. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.
129. Plehwe WE, Fabinyi GC. Anterior pituitary hyperplasia due to primary autoimmune hypothyroidism. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2003;10(2):217-8.
130. Kelestimur F, Selçuklu A, Özcan N. Empty sella developing during thyroxine therapy in a patient with primary hypothyroidism and hyperprolactinaemia. *Postgraduate medical journal*. 1992;68(801):589-91.

131. Luboshitzky R, Barzilai D. Primary empty sella syndrome and hypopituitarism associated with primary hypothyroidism. Journal of endocrinological investigation. 1981;4(2):213-6.
132. Gündoğdu S. Tiroid Hastalıkları. 1, editor. Ankara Nobel Tıp Kitapevi; 2008.
133. NISHIYAMA S, TAKANO T, HIDAHA Y, TAKADA K, IWATANI Y, AMINO N. A Case of Postpartum Hypopituitarism associated with Empty Sella. Endocrine journal. 1993;40(4):431-8.

